

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Vuonna 2012 Ranskan kansallinen toimivaltainen viranomaisena (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) arvioi Stresam-lääkevalmisteen (vaikuttava aine etifoksiini) hyöty-riskisuhteen. Valmiste on tarkoitettu ahdistuneisuuden psykosomaattisten oireiden hoitoon.

Arvioinnin ajankohtana saatavilla olleiden kokonaistietojen perusteella hyöty-riskisuhdetta pidettiin suotuisana edellyttäen, että etifoksiinin käyttöön liittyviä riskejä koskevat tiedot päivitetään ja tietoja vahvistetaan valmistetietojen päivityksillä ja terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävällä tiedotteella (DHPC). Myyntiluvan haltija veloitettiin myös tekemään seuraavat lisätutkimukset:

- DSM-IV-kriteerien mukaista "ahdistuneisuutena ilmenevät sopeutumishäiriöt" -käyttöaihetta koskeva tutkimus, jossa vertailuvalmisteina ovat lumelääke ja loratsepaami
- riippuvuutta koskeva tutkimus, jossa vertailuvalmisteina ovat bentsodiatsepiinit
- lääkkeiden yhteisvaikutuksista aiheutuvia oireita koskeva tutkimus antikoagulanttien ja ehkäisytablettien kanssa.

Myyntiluvan haltija teki edellä mainitut tutkimukset. Vuonna 2015 etifoksiinin yhteisvaikutuksia antikoagulanttien (varfariinin ja fluindionin) tai ehkäisytablettien (etinyyliestradiolin ja noretisteronin) kanssa selvittäneen *in vitro* -tutkimuksen tulosten analyysi ei johtanut veloitteeseen tehdä tutkimus ihmisillä.

Lisäksi ANSM arvioi riippuvuutta koskevan, bentsodiatsepiineja vertailuvalmisteina käyttäneen tutkimuksen tuloksia. Se totesi kyseisten tulosten viittaavan siihen, että etifoksiinihoitoon näyttää liittyvän pienempi vieroitusoireiden riski kuin loratsepaamihoitoon. Tämän tutkimuksen perusteella ei kuitenkaan voitu tehdä johtopäätöstä siitä, millainen on vieroitusoireiden riski, kun etifoksiinia on käytetty yli 28 päivää.

Vuonna 2018 myyntiluvan haltija toimitti ANSM:lle tulokset uudesta, "ahdistuneisuutena ilmenevät sopeutumishäiriöt" -käyttöaihetta koskevasta tutkimuksesta, jossa vertailuvalmisteina olivat lumelääke ja loratsepaami (AMETIS-tutkimus). AMETIS-tutkimuksessa arvioitiin etifoksiinin tehoa ahdistuneisuutena ilmenevien sopeutumishäiriöiden yksilälääkehoitona ja sitä verrattiin lumelääkkeen tehoon.

ANSM katsoi, että AMETIS-tutkimuksen tulokset kyseenalaistavat etifoksiinin hyöty-riskisuhteen, ja käynnisti etifoksiinin hyöty-riskisuhteen uudelleenarvioinnin.

Ranska käynnisti 27. toukokuuta 2021 direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn ja pyysi lääkevalmistekomiteaa (CHMP) arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutuksen Stresam-valmisteen (etifoksiini) hyöty-riskisuhteeseen ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö asianomaiset myyntiluvat säilyttää, pitäisikö niitä muuttaa vai pitäisikö ne peruuttaa väliaikaisesti tai lopullisesti.

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista

Markkinoille saattamista edeltävien tutkimusten tulokset osoittivat, että etifoksiini näyttää olevan eri ahdistuneisuustyyppien hoidossa samankaltainen tai parempi kuin tehokkaat vertailuvalmisteet tai lumelääke. Nämä tutkimukset olivat satunnaistettuja ja kaksoissokkoutettuja, vaikkakin pieniä yksikeskustutkimuksia, jotka oli tehty 1970-luvulla ja joissa oli useita menetelmällisiä rajoituksia, kuten lumelääkeryhmän puuttuminen kolmessa tutkimuksessa, ei validoituja ahdistuneisuusasteikkoja (lukuun ottamatta yhtä tutkimusta) ja mukana olleen populaation heterogeisuus.

Kaikissa markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa HAM-A-pistemäärä pieneni huomattavasti etifoksiiniryhmässä tutkimuksen alun ja lopun välillä. Etifoksiinin absoluuttiseen tehoon liittyy kuitenkin joitakin epävarmuustekijöitä: STRETI-, ETILOR- ja ETIZAL-tutkimukset on tehty ilman

lumelääkeryhmää, potilailla on ollut vaikeampi ahdistuneisuutena ilmenevä sopeutumishäiriö tutkimukseen tullessaan, käytetyt etifoksiiniannokset (ETILOR, ETIZAL) ovat olleet pienemmät ja osallistujamäärä on ollut pienempi kuin AMETIS-tutkimuksessa.

AMETIS-tutkimuksessa HAM-A-pistemäärän pieneneminen etifoksiiniryhmässä neljän hoitoviikon jälkeen oli huomattava neljän viikon mittaisen hoitajakson lopussa. Tämä tulos oli vertailukelpoinen tuloksen kanssa, joka havaittiin samasta vaivasta kärsivillä potilailla tehdyssä ETILOR-tutkimuksessa (arvosta 25,2 arvoon 11,4). Etifoksiinin ja lumelääkkeen välillä ei kuitenkaan osoitettu tilastollisesti merkitsevää eroa ensisijaisen ja toissijaisen tehon suhteen potilaspopulaatiossa, jolla oli ahdistuneisuutena ilmenevä sopeutumishäiriö. Myöskään loratsepaamia (vaikuttavaa vertailuvalmistetta) käyttäneen ryhmän tilastollista paremmuutta lumelääkeryhmään verrattuna ei ollut saavutettu. Lisäksi AMETIS-tutkimuksessa näkyneet lumevaikutus oli suurempi kuin kirjallisuudessa julkaistujen tietojen perusteella odotettiin. Tämä kyseenalaistaa tutkimuksen kyvyn osoittaa etifoksiinin ”absoluuttinen” teho.

Bentsodiatsepiineihin verrattaessa kliinisten tutkimusten tulokset viittaavat yleisesti siihen, että yhden viikon kuluttua etifoksiinihoidon lopettamisesta (päivänä 35) ei näytä ilmenevän kimmovastetta (rebound-ilmiötä). Näitä tuloksia on kuitenkin tulkittava varovasti, koska tämä arviointi tehtiin vain päivänä 35 eikä myöhemmissä aikapisteissä.

Etifoksiinin turvallisuusprofiilista tehtiin kumulatiivinen arviointi. Tähän arviointiin sisältyi kliinisistä tutkimuksista, markkinoille tulon jälkeisestä tilanteesta ja kirjallisuudesta saatuja tietoja. Etifoksiinin turvallisuusprofiiliin sisältyy harvinaisia mutta mahdollisesti vakavia dermatologisia ja maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia. Niitä voidaan kuitenkin hallita asianmukaisesti valmisteyhteenvedon varoitusten avulla.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että koska etifoksiiniin tiedetään liittyvän hyvin harvinaisten mutta vakavien dermatologisten ja maksaan kohdistuvien reaktioiden riski, etifoksiinia on pidettävä vasta-aiheisena potilaille, joilla on ollut aiemman etifoksiinihoidon aikana vaikeita hepatiitteja tai sytolyyttisiä hepatiitteja ja vaikeita dermatologisia reaktioita, kuten DRESS-oireyhtymä, Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja yleistynyt kesivä ihotulehdus. Lääkevalmistekomitea katsoi myös, että valmisteyhteenvedon kohta 4.3 ja pakkausselostetta on muutettava.

Lisäksi lääkevalmistekomitea katsoi, että arvioidut turvallisuustiedot olivat yleisesti ottaen etifoksiinin tunnetun profiilin mukaisia. Jo saatavilla olevien tietojen täydentämiseksi lääkevalmistekomitea katsoi kuitenkin, että kohtia 4.4 ja 4.8 on muutettava siten, että potilaat ja lääkkeen määrääjät saavat lisätietoa vaikeiden dermatologisten reaktioiden, vaikeiden maksaan kohdistuvien reaktioiden, lymfosyyttikoliitin ja metrorragian esiintyvyydestä sekä siitä, miten niitä hallitaan kliinisessä tilanteessa. Pakkausselosteeseen suositeltiin muutoksia tämän mukaisesti.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että AMETIS-tutkimuksessa oli joitakin rajoituksia, jotka herättivät huolta tutkimustulosten validiudesta. Tutkimus ei pystynyt osoittamaan etifoksiinin paremmuutta lumelääkkeeseen verrattuna. Lumelääkeryhmän ja tutkimuksessa positiivisena vertailukohteena käytetyn loratsepaamiryhmän välisten erojen puuttuminen viittaa kuitenkin siihen, että tutkimuksen määritysherkkyys oli puutteellinen. Tuloksia ei siis pidetä riittävän luotettavina näyttämään toteen etifoksiinin tehon puute.

Arvioituaan kaikki tiedot lääkevalmistekomitea katsoi, että saatavilla ei ollut uutta näyttöä, joka tukisi etifoksiinin hyöty-riskisuhteen kumoamista. Lääkevalmistekomitea katsoi kuitenkin lisäksi, että AMETIS-tutkimuksen epäonnistuminen etifoksiinin paremmuuden osoittamisessa lumelääkkeeseen verrattuna herätti kyseisen tutkimuksen rajoituksista huolimatta riittävästi huolta etifoksiinin tehosta, jotta oli oikeutettua velvoittaa myyntiluvan haltija hankkimaan lisää näyttöä etifoksiinin vaikutuksesta

myyntiluvan myöntämisen jälkeisellä tehoa koskevalla tutkimuksella (PAES). Lääkevalmistekomitea huomioi myös hyväksymisen jälkeen tehtyjen tutkimusten rajoitukset (joita on käsitelty edellä).

Siksi myyntiluvan haltijan on tehtävä hyvin suunniteltu ja riittävän laaja satunnaistettu, lumekontrolloitu kliininen tutkimus, jossa arvioidaan etifoksiinin tehoa käyttäen validoituja asteikkoja ahdistuneisuusoireiden mittaukseen, sekä toimitettava tämän tutkimuksen tulokset.

Edellä esitetyn perusteella lääkevalmistekomitea päätti, että etifoksiinin hyöty-riskisuhde on suotuisa edellyttäen, että myyntilupien ehtoja noudatetaan ja valmistetietoihin tehdään edellä kuvatut muutokset.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea (CHMP) tarkasteli etifoksiinin käyttöä ahdistuneisuuden psykosomaattisten oireiden hoidossa direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisessa menettelyssä.
- Lääkevalmistekomitea arvioi kaikki tiedot, jotka etifoksiinin myyntiluvan haltija oli toimittanut vastauksena lääkevalmistekomitean kysymyksiin, mukaan lukien AMETIS-tutkimuksen kliinisen tutkimuksen raportti.
- Lääkevalmistekomitea katsoi, että AMETIS-tutkimuksessa oli joitakin rajoituksia, jotka herättivät huolta tutkimustulosten validiudesta. Tutkimus ei pystynyt osoittamaan etifoksiinin paremmuutta lumelääkkeeseen verrattuna. Lumelääkeryhmän ja tutkimuksessa positiivisena vertailukohteena käytetyn loratsepaamiryhmän välisten erojen puuttuminen viittaa kuitenkin siihen, että tutkimuksen määrittäjäherkkyys oli puutteellinen. Tuloksia ei siis katsottu riittävän luotettaviksi näyttämään toteen etifoksiinin tehon puute myyntiluvan mukaisessa käyttöaiheessa.
- Lääkevalmistekomitea katsoi lisäksi, että koska AMETIS-tutkimus ei pystynyt osoittamaan etifoksiinin paremmuutta lumelääkkeeseen verrattuna, on tehtävä uusi myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehoa koskeva tutkimus.
- Lääkevalmistekomitea katsoi, että koska etifoksiiniin tiedetään liittyvän hyvin harvinaisten mutta vakavien dermatologisten reaktioiden ja maksaan kohdistuvien reaktioiden riski, etifoksiinia on pidettävä vasta-aiheisena potilaille, joilla on ollut aiemman etifoksiinihoidon aikana vaikeita hepatiitteja tai sytolyyttisiä hepatiitteja ja vaikeita dermatologisia reaktioita, kuten DRESS-oireyhtymä, Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja yleistynyt kesivä ihotulehdus. Lääkevalmistekomitea katsoi lisäksi, että kohtaa 4.3 on muutettava.
- Lopuksi lääkevalmistekomitea katsoi, että arvioidut turvallisuustiedot olivat yleisesti ottaen etifoksiinin tunnetun profiilin mukaisia. Jo saatavilla olevien tietojen täydentämiseksi lääkevalmistekomitea katsoi kuitenkin, että kohtia 4.4 ja 4.8 on muutettava siten, että potilaat ja lääkkeen määrääjät saavat lisätietoa vaikeiden dermatologisten reaktioiden, vaikeiden maksaan kohdistuvien reaktioiden, lymfosyyttikoliitin ja metrorragian esiintyvyydestä sekä siitä, miten niitä hallitaan kliinisessä tilanteessa.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Lääkevalmistekomitea katsoi näin ollen, että etifoksiinin hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että valmistetietoihin ja ehtoihin tehdään edellä kuvatut muutokset.

Lääkevalmistekomitea siis suosittelee, että etifoksiinin myyntilupien ehtoja muutetaan.