

Iarscríbhinn II
Conclúidí eolaíocha

Conclúidí eolaíocha

In 2012, rinne L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) athbhreithniú ar an gcothromaíocht idir riosca agus tairbhe (B-R) a bhaineann leis an táirge íocshláinte Stresam (ina bhfuil an tsustaint ghníomhach etifoxine), rud a shonraítear chun comharthaí síceasómatacha imní a chóireáil.

I bhfianaise na sonraí foriomlána a bhí ar fáil ag an am, measadh go raibh an chothromaíocht idir riosca agus tairbhe dearfach ar an gcoinníoll go ndéanfaí faisnéis maidir leis na rioscaí a bhaineann le húsáid etifoxine a thabhairt cothrom le dáta agus a threisiú níos mó tríd an fhaisnéis táirge (PI) a nuashonrú agus Cumarsáid Ghairmiúil maidir le Cúram Sláinte Díreach (DHPC) a scaipeadh. Ceanglaíodh ar shealbhóir an údaráithe margaíochta (MAH) na staidéir bhreise seo a leanas a dhéanamh freisin:

- Staidéar i gcoinne placebo agus lóraiseapam sa tásc “neamhoird oiriúnúcháin le himní” (ADWA) i gcomhréir le critéir DSM-IV.
- Staidéar ar spleáchas seachas beinsidhé-asaipíní.
- Imscrúdú comharthaí ar idirghníomhú drugaí le hantaithéachtaigh agus imscrúdú eile le frithghiniúnaigh béil.

An MAH a rinne na staidéir thuasluaite. In 2015, ní raibh aon iarratas chun staidéar a dhéanamh ar dhaoine mar thoradh ar an anailís a rinneadh ar thorthaí an staidéir *in vitro* ina ndearnadh scrúdú ar idirghníomhaíochtaí idir etifoxine agus antaithéachtaigh (warfarin agus fluindione) nó frithghiniúnaigh béil (eitinyloestradiol agus norethisterone).

Thairis sin, rinne ANSM measúnú ar thorthaí an staidéir ar spleáchas seachas beinsidhé-asaipíní agus tháinig sé ar an gconclúid go dtugann na torthaí sin le tuiscint nach mbaineann an oiread sin baol le héirí as cóireáil etifoxine mar a bhaineann i gcás cóireáil lóraiseapam. Ní rabhthas in ann teacht ar chonclúid leis an staidéar, áfach, maidir leis an riosca go mbeadh airíonna éirí as le feiceáil i gcás úsáid etifoxine ar feadh níos mó ná 28 lá.

In 2018, chuir MAH torthaí staidéir nua seachas placebo agus lóraiseapam i gcomhair an táisc “neamhoird oiriúnúcháin le himní” (staidéar AMETIS) ar fáil do ANSM. Rinne an staidéar AMETIS meastóireacht ar éifeachtúlacht etifoxine i gcomparáid le placebo mar mhonaiteiripe i gcóireáil neamhoird oiriúnúcháin le himní.

Mheas ANSM go ndearna torthaí staidéar AMETIS cothromaíocht B-R etifoxine a cheistiú agus mar sin thionscain sé na torthaí sin athmheasúnú ar an gcothromaíocht idir riosca agus tairbhe a bhaineann le etifoxine.

An 27 Bealtaine 2021, thionscain an Fhrainc tarchur faoi Airteagal 31 de Threoir 2001/83/CE agus d'iarr sí ar CHMP measúnú a dhéanamh ar thionchar na n-ábhar imní thuasluaite maidir le cothromaíocht idir riosca agus tairbhe Stresam (etifoxine) agus moladh a eisiúint maidir le cé acu ar chóir údaruithe margaíochta ábhartha a choinneáil, a athrú, a chur ar fionraí nó a chúlghairm.

Achoimre fhoriomlán ar an meastóireacht eolaíoch

Léirigh torthaí staidéar réamh-mhargaithe go meastar go bhfuil etifoxine cosúil le nó níos fearr ná comparadóirí gníomhacha nó placebo i gcóireáil cineálacha éagsúla imní. Mar sin féin, ba iad sin staidéir bheaga agus aonlárnacha a rinneadh sna 1970í agus, cé go raibh siad randamaithe agus dall dúbailte, tá roinnt srianta modheolaíochta ag baint leo, amhail easpa lámh placebo i dtrí staidéar, gan aon scálaí fíoraithe imní (seachas i staidéar amháin) ná ilchineálacht an daonra san áireamh.

Sna staidéir iarmhargáíochta go léir, laghdaigh scór HAM-A sa ghrúpa etifoxine go mór idir tús agus deireadh an staidéir. Tá roinnt neamhchinnteachtaí ann, áfach, maidir le héifeacht iomlán etifoxine toisc go ndearnadh staidéir STRETI, ETILOR agus ETIZAL gan lámh placebo, ar othair a raibh ADWA níos déine orthu nuair a cuireadh san áireamh iad, le dáileog etifoxine níos ísle (ETILOR, ETIZAL), agus ar líon níos lú rannpháirtithe ná i staidéar AMETIS.

I staidéar AMETIS tar éis ceithre seachtaine cóireála, rinneadh an laghdú ar scór HAM-A sa ghrúpa etifoxine a mharcáil ag deireadh na tréimhse cóireála ceithre seachtaine. Bhí an toradh sin inchomparáide leis an toradh a chonacthas i staidéar ETILOR (ó 25.2 go 11.4) a rinneadh ar othair a raibh an riocht céanna orthu. Níor léiríodh, áfach, difríocht shuntasach ó thaobh staitistice de maidir le héifeachtúlacht phríomhúil agus thánaisteach idir etifoxine agus placebo sa phobal othar a raibh neamhord oiriúnúcháin le himní orthu. Ina theannta sin, níor baineadh ardchéimíocht staitistiúil amach sa ghrúpa lóraiseapam (comparadóir gníomhach) i gcomparáid leis an ngrúpa placebo. Thairis sin, bhí an éifeacht placebo a taispeánadh i staidéar AMETIS níos mó ná mar a bhíodhas ag súil leis, bunaithe ar na sonraí a foilsíodh sa litríocht, agus chuir sé seo cumas an staidéir i gceist maidir le héifeachtúlacht "iomlán" etifoxine a léiriú.

I gcomparáid le beinsidhé-asaipíní, ar an iomlán, tugann torthaí na dtrialacha cliniciúla le tuiscint nach bhfuil aisfhilleadh imní ann seachtain amháin tar éis deireadh an chóireáil (Lá 35) le etifoxine. Mar sin féin, ba chóir na torthaí sin a léirmhíniú go cúramach toisc nár measadh é seo ach ar Lá 35 agus níor measadh é ag pointí níos déanaí.

Rinneadh athbhreithniú carnach ar phróifíl sábháilteachta etifoxine. Áiríodh san athbhreithniú sin eolas ó thrialacha cliniciúla, ón timpeallacht iarmhargaithe agus ón litríocht. Cuimsíonn próifíl sábháilteachta etifoxine frithghníomhartha díobhálacha ar an gcraiceann agus san ae atá neamhchoitianta ach a d'fhéadfadh a bheith tromchúiseach. Mar sin féin, is féidir iad sin a bhainistiú go hiomchuí le rabhaidh in SmPC.

Mheas CHMP gur cheart, mar gheall ar an riosca aitheanta frithghníomhartha deirmeolaíochta agus heipiteacha atá fíor-neamhchoitianta ach tromchúiseach, go mbeadh etifoxine fritásctha d'othair a raibh dianchásanna heipitítis nó heipitítis chítealaíoch orthu agus frithghníomhartha diana deirmeolaíochta, lena n-áirítear siondróm DRESS, Siondróm Stevens Johnson (SJS) agus deirmitíteas scafa ginearálaithe agus iad á gcóireáil le etifoxine, agus ba chóir mír 4.3 SmPC chomh maith le bileog an phacáiste a leasú.

Mheas CHMP freisin go raibh na sonraí sábháilteachta a athbhreithníodh i gcomhréir le próifíl aitheanta etifoxine go ginearálta. Mar sin féin, chun an fhaisnéis atá ar fáil cheana féin a chomhlánú, mheas CHMP gur cheart míreanna 4.4 agus 4.8 a leasú chun tuilleadh faisnéise a chur ar fáil d'othair agus d'oidesóirí maidir le frithghníomhartha diana deirmeolaíocha, frithghníomhartha diana heipiteacha, drólainníteas limficíteach agus fuiliú mínormálta san útaras agus conas iad sin a bhainistiú sa suíomh cliniciúil. Dá réir sin, moladh leasuithe a dhéanamh ar an mbileog phacáiste.

Mheas CHMP gur chuir staidéar AMETIS roinnt srianta i láthair a tharraing aird ar ábhair imní maidir le bailíocht thorthaí na trialach. Theip ar an staidéar ardchéimíocht etifoxine seachas an placebo a thaispeáint. Mar sin féin, tugann easpa aon difríocht idir an grúpa placebo agus an grúpa lóraiseapam, a úsáideadh mar thagairt dhearfach sa staidéar, le fios go raibh íogaireacht mheasúnachta in easnamh sa triail seo. Dá bhrí sin, ní mheastar go bhfuil na torthaí láidir go leor chun a chruthú go raibh easpa éifeachtúlachta ar etifoxine.

Tar éis measúnú a dhéanamh ar iomlán na sonraí, mheas CHMP nach raibh aon fhianaise nua ar fáil chun tacú le cothromaíocht idir riosca agus tairbhe etifoxine a chur ar ceal. Mar sin féin, mheas CHMP freisin, toisc gur theip ar staidéar AMETIS ardchéimíocht etifoxine seachas an placebo a chruthú in ainneoin srianta an staidéir sin, gur ardaíodh ábhair imní leordhóthanacha maidir le héifeachtúlacht

etifoxine chun a iarraidh ar MAH tuilleadh fianaise a fháil ar éifeacht etifoxine i staidéar éifeachtúlachta iar-údarúcháin (PAES). Chomh maith leis sin, thrácht CHMP ar theorainneacha na staidéar iar-cheadaithe (mar a pléadh thuas).

Dá bhrí sin, ba cheart do MAH triail chliniciúil a dhéanamh atá dea-cheaptha, leorchumhachtaithe, randamaithe agus rialaithe le placebo chun éifeachtúlacht etifoxine a mheasúnú, ag baint úsáid as scálaí bailíochtaithe chun comharthaí imní a thomhas, agus torthaí an staidéir sin a chur isteach.

I bhfianaise an mhéid thuas, shocraigh CHMP go bhfuil cothromaíocht idir riosca agus tairbhe etifoxine fabhrach faoi réir an choinníoll a ghabhann leis na húdaruithe margaíochta agus faoi réir na n-athruithe ar an bhfaisnéis táirge mar a thuairiscítear thuas.

Forais thuairim CHMP

De bharr an mhéid seo a leanas:

- Rinne an Coiste um Tháirgí Íocshláinte lena nÚsáid ag an Duine (CHMP) a mhachnamh ar an nós imeachta faoi Airteagal 31 de Threoir 2001/83/CE maidir le Etifoxine lena úsáid chun comharthaí síceasómatacha imní a chóireáil.
- Chuimhnigh CHMP ar iomlán na sonraí a chuir sealbhóir údaráithe margaíochta etifoxine isteach mar fhreagra ar cheisteanna CHMP, lena n-áirítear an tuarascáil staidéir chliniciúil faoi staidéar AMETIS.
- Mheas CHMP gur chuir staidéar AMETIS roinnt srianta i láthair a tharraing aird ar ábhair imní maidir le bailíocht thorthaí na trialach. Theip ar an staidéar ardchéimíocht etifoxine seachas an placebo a thaispeáint. Mar sin féin, tugann easpa aon difríocht idir an grúpa placebo agus an grúpa lóraiseapam – a úsáideadh mar thagairt dhearfach sa staidéar – le fios go raibh íogaireacht mheasúnachta in easnamh sa triail seo. Dá bhrí sin, measadh nach raibh na torthaí sách láidir chun a chruthú go raibh easpa éifeachtúlachta ar etifoxine sa tásc údaráithe.
- Mheas CHMP freisin gur cheart staidéar éifeachtúlachta iar-údarúcháin nua a dhéanamh, ós rud é gur theip ar staidéar AMETIS ardchéimíocht etifoxine seachas an placebo a thaispeáint.
- Mheas CHMP gur cheart, mar gheall ar an riosca aitheanta frithghníomhartha deirmeolaíochta agus heipiteacha atá fíor-neamhchoitianta ach tromchúiseach, go mbeadh etifoxine fritásctha d’othair a raibh dianchásanna heipititis nó heipititis chítealaíoch orthu agus frithghníomhartha diana deirmeolaíochta, lena n-áirítear siondróm DRESS, Siondróm Stevens Johnson (SJS) agus deirmitíteas scafa ginearálaithe agus iad á gcóireáil le etifoxine, agus ba chóir mír 4.3 a leasú.
- Ar deireadh, mheas CHMP go raibh na sonraí sábháilteachta a athbhreithníodh i gcomhréir le próifíl aitheanta etifoxine go ginearálta. Mar sin féin, chun an fhaisnéis atá ar fáil cheana féin a chomhlánú, mheas CHMP gur cheart míreanna 4.4 agus 4.8 a leasú chun tuilleadh faisnéise a chur ar fáil d’othair agus d’oideasóirí maidir le frithghníomhartha diana deirmeolaíochta, frithghníomhartha diana heipiteacha, drólainníteas limficíteach agus fuiliú mínormálta san útaras agus conas iad sin a bhainistiú sa suíomh cliniciúil.

Tuairim CHMP

Measann CHMP, mar thoradh air sin, go bhfuil cothromaíocht riosca-tairbhe etifoxine fós fabhrach faoi réir na leasuithe ar fhaisnéis an táirge agus faoi réir na coinníollacha a ndearnadh cur síos orthu thuas.

Dá bhrí sin, molann CHMP téarmaí na n-údaruithe margaíochta le haghaidh etifoxine a athrú.