

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Francusko nacionalno nadležno tijelo (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) provelo je 2012. pregled omjera koristi i rizika lijeka Stresam (koji sadrži djelatnu tvar etifoksin), koji je indiciran za liječenje psihosomatskih manifestacija anksioznosti.

S obzirom na sve tada dostupne podatke, omjer koristi i rizika procijenjen je pozitivnim pod uvjetom da se informacije koje se odnose na rizike povezane s primjenom etifoksina ažuriraju i dodatno ojačaju ažuriranjima informacija o lijeku i slanjem izravnog dopisa zdravstvenim djelatnicima (engl. *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC)). Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet također je morao provesti sljedeća dodatna ispitivanja:

- ispitivanje u odnosu na placebo i lorazepam u indikaciji „poremećaji prilagodbe praćeni anksioznošću” u skladu s kriterijima dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje (DSM-IV);
- ispitivanje ovisnosti u odnosu na benzodiazepine;
- istraživanje signala interakcije lijeka s antikoagulansima te istraživanje signala interakcije lijeka s oralnim kontracepcijskim sredstvima.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet proveo je navedena ispitivanja. U 2015. analiza rezultata *in vitro* ispitivanja u okviru kojeg su ispitane interakcije između etifoksina i antikoagulansa (varfarina i fluindiona) ili oralnih kontracepcijskih sredstava (etinilestradiola i noretisterona) nije dovela do zahtjeva za ispitivanje na ljudima.

Nadalje, ANSM je procijenio rezultate ispitivanja ovisnosti u odnosu na benzodiazepine i zaključio da navedeni rezultati upućuju na to da je rizik od ustezanja povezan s liječenjem etifoksinom manji nego kod lorazepama. Međutim, na temelju tog ispitivanja nije bilo moguće donijeti zaključak u pogledu rizika od ustezanja u slučaju primjene etifoksina u razdoblju duljem od 28 dana.

U 2018. nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavio je ANSM-u rezultate novog ispitivanja u odnosu na placebo i lorazepam u indikaciji „poremećaji prilagodbe praćeni anksioznošću” (ispitivanje AMETIS). Ispitivanjem AMETIS ocijenjena je djelotvornost etifoksina u usporedbi s placebom kad se primjenjuje kao monoterapija u liječenju poremećaja prilagodbe praćenih anksioznošću.

ANSM je smatrao da je rezultatima ispitivanja AMETIS doveden u pitanje omjer koristi i rizika etifoksina i pokrenuo je ponovnu procjenu omjera koristi i rizika etifoksina.

Dana 27. svibnja 2021. Francuska je pokrenula postupak upućivanja u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ te je od CHMP-a zatražila procjenu učinka prethodno navedenih razloga za zabrinutost u pogledu omjera koristi i rizika lijeka Stresam (etifoksin) i izdavanje preporuke o tome treba li odgovarajuća odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

Rezultati ispitivanja provedenih prije stavljanja lijeka u promet pokazali su da se čini da je djelotvornost etifoksina slična ili veća od djelotvornosti aktivnih komparatora ili placeba u liječenju različitih vrsta anksioznosti. Međutim, iako su bila randomizirana i dvostruko slijepa, radilo se o malim i monocentričnim ispitivanjima provedenima sedamdesetih godina 20. stoljeća, s različitim metodološkim ograničenjima, kao što su nedostatak skupine koja je primala placebo u trima ispitivanjima, izostanak odobrenih ljestvica za mjerenje anksioznosti (osim u jednom ispitivanju) i heterogenost uključene populacije.

U svim ispitivanjima provedenima nakon stavljanja lijeka u promet broj bodova prikupljenih Hamiltonovom ljestvicom za ocjenu anksioznosti (HAM-A) u skupini koja je primala etifoksin značajno je smanjen između početka i kraja ispitivanja. Međutim, postoje određene nesigurnosti u pogledu

apsolutnog učinka etifoksina jer su ispitivanja STRETI, ETILOR i ETIZAL provedena bez skupine koja je primala placebo, u bolesnika s ozbiljnijim poremećajima prilagodbe praćenima anksioznošću pri uključivanju, s nižom dozom etifoksina (ETILOR, ETIZAL) i s manjim brojem sudionika nego u ispitivanju AMETIS.

U ispitivanju AMETIS nakon 4 tjedna liječenja zabilježeno je smanjenje broja bodova na ljestvici HAM-A u skupini koja je primala etifoksin na kraju razdoblja liječenja koje je trajalo 4 tjedna. Ovaj je rezultat bio usporediv s rezultatom zabilježenim u ispitivanju ETILOR (smanjenje vrijednosti s 25,2 na 11,4) provedenom u bolesnika s istim stanjem. Međutim, nije dokazana statistički značajna razlika u pogledu primarne i sekundarne djelotvornosti etifoksina i placeba u populaciji bolesnika s poremećajem prilagodbe praćenim anksioznošću. Osim toga, nije dosegnuta statistička superiornost skupine koja je primala lorazepam (aktivni komparator) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Nadalje, učinak placeba uočen u ispitivanju AMETIS bio je veći od očekivanog na temelju podataka objavljenih u literaturi, čime se dovodi u pitanje sposobnost ispitivanja da se njime dokaže „apsolutna” djelotvornost etifoksina.

U usporedbi s benzodiazepinima, iz ukupnih rezultata kliničkih ispitivanja proizlazi da tjedan dana nakon prekida liječenja (35. dan) etifoksinom ne dolazi do povrata anksioznosti. Međutim, te rezultate treba tumačiti s oprezom jer su procijenjeni samo na 35. dan, ali ne i nakon toga.

Proveden je kumulativni pregled sigurnosnog profila etifoksina. Ovaj pregled obuhvaćao je podatke iz kliničkih ispitivanja, okruženja nakon stavljanja lijeka u promet i literature. Sigurnosni profil etifoksina uključuje rijetke, ali potencijalno ozbiljne dermatološke i hepatalne nuspojave. Međutim, te se nuspojave može na odgovarajući način kontrolirati u skladu s upozorenjima navedenim u sažetku opisa svojstava lijeka.

CHMP je smatrao da etifoksin zbog poznatog rizika od vrlo rijetkih, ali ozbiljnih dermatoloških i hepatalnih reakcija treba biti kontraindiciran u bolesnika koji su tijekom prethodnog liječenja etifoksinom imali teške oblike hepatitisa ili citolitičkog hepatitisa i teške dermatološke reakcije, uključujući reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (sindrom DRESS), Stevens Johnsonov sindrom (SJS) i generalizirani ekfolijativni dermatitis, te da dio 4.3 sažetka opisa svojstava lijeka, kao i uputu o lijeku, treba izmijeniti.

CHMP je također smatrao da su pregledani podatci o sigurnosti općenito u skladu s poznatim profilom etifoksina. Međutim, kako bi se nadopunile već dostupne informacije, CHMP je zaključio da je potrebno izmijeniti dijelove 4.4. i 4.8. radi pružanja bolesnicima i osobama koje propisuju lijek dodatnih informacija o pojavi ozbiljnih dermatoloških reakcija, ozbiljnih hepatalnih reakcija, limfocitnog kolitisa i metroragije te o tome kako ih kontrolirati u kliničkom okružju. U skladu s time preporučene su izmjene upute o lijeku.

CHMP je smatrao da su u okviru ispitivanja AMETIS postojala određena ograničenja koja su izazvala zabrinutost u pogledu valjanosti rezultata ispitivanja. Ispitivanjem nije dokazana superiornost etifoksina u odnosu na placebo; međutim, izostanak bilo kakve razlike između skupine koja je primala placebo i skupine koja je primala lorazepam, koja se koristila kao pozitivna referenca u ispitivanju, upućuje na to da je ovom ispitivanju nedostajala osjetljivost pri testu. Stoga se rezultati ne smatraju dovoljno pouzdanima kako bi se utvrdilo da etifoksin nije djelotvoran.

CHMP je nakon procjene svih podataka zaključio da nisu dostupni novi dokazi koji bi poduprli izmjenu zaključka o omjeru koristi i rizika etifoksina. Međutim, CHMP je također zaključio da činjenica da ispitivanjem AMETIS nije dokazana superiornost etifoksina u odnosu na placebo, unatoč ograničenjima navedenog ispitivanja, predstavlja dovoljan razlog za zabrinutost u pogledu djelotvornosti etifoksina kako bi se opravdao zahtjev kojim se od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet traži da ishodi dodatne dokaze o učinku etifoksina u okviru novog ispitivanja djelotvornosti lijeka nakon

dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Osim toga, CHMP je primijetio da su ispitivanja provedena nakon odobrenja ograničena (kako je prethodno prikazano).

Stoga nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba provesti i dostaviti rezultate dobro osmišljenog randomiziranog, placebom kontroliranog kliničkog ispitivanja primjerene snage kako bi se procijenila djelotvornost etifoksina, uz uporabu potvrđenih ljestvica za mjerenje manifestacija anksioznosti.

S obzirom na prethodno navedeno, CHMP je zaključio da je omjer koristi i rizika etifoksina povoljan uz pridržavanje dogovorenih uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet i izmjene informacija o lijeku, kako je prethodno opisano.

Obrazloženje mišljenja CHMP-a

Budući da:

- Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) razmotrio je postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za etifoksin za primjenu u liječenju psihosomatskih manifestacija anksioznosti.
- CHMP je razmotrio sve podatke koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet etifoksina kao odgovor na pitanja CHMP-a, uključujući izvješće o kliničkom ispitivanju za ispitivanje AMETIS.
- CHMP je smatrao da su u okviru ispitivanja AMETIS postojala određena ograničenja koja su izazvala zabrinutost u pogledu valjanosti rezultata ispitivanja. Ispitivanjem nije dokazana superiornost etifoksina u odnosu na placebo; međutim, izostanak bilo kakve razlike između skupine koja je primala placebo i skupine koja je primala lorazepam, koja se koristila kao pozitivna referenca u ispitivanju, upućuje na to da je ovom ispitivanju nedostajala osjetljivost pri testu. Stoga se rezultati nisu smatrali dovoljno pouzdanima kako bi se utvrdilo da etifoksin nije djelotvoran u odobrenoj indikaciji.
- Nadalje, CHMP je smatrao da je, s obzirom na činjenicu da ispitivanjem AMETIS nije dokazana superiornost etifoksina u odnosu na placebo, potrebno provesti novo ispitivanje djelotvornosti nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.
- CHMP je smatrao da etifoksin zbog poznatog rizika od vrlo rijetkih, ali ozbiljnih dermatoloških i hepatalnih reakcija treba biti kontraindiciran u bolesnika koji su tijekom prethodnog liječenja etifoksinom imali teške oblike hepatitisa ili citolitičkog hepatitisa i teške dermatološke reakcije, uključujući reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (sindrom DRESS), Stevens Johnsonov sindrom (SJS) i generalizirani eksfolijativni dermatitis, te da valja izmijeniti dio 4.3 sažetka opisa svojstava lijeka.
- Konačno, CHMP je zaključio da su pregledani podatci o sigurnosti općenito u skladu s poznatim profilom etifoksina. Međutim, kako bi se nadopunile već dostupne informacije, CHMP je zaključio da je potrebno izmijeniti dijelove 4.4. i 4.8. kako bi se bolesnicima i osobama koje propisuju lijek pružile dodatne informacije o pojavi ozbiljnih dermatoloških reakcija, ozbiljnih hepatalnih reakcija, limfocitnog kolitisa i metroragije te o tome kako ih kontrolirati u kliničkom okružju.

Mišljenje CHMP-a

Slijedom toga, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika etifoksina i dalje povoljan, uz izmjene informacija o lijeku i pod prethodno opisanim uvjetima.

CHMP stoga preporučuje izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet etifoksina.