

II. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

2012-ben a francia nemzeti illetékes hatóság (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) elvégezte a szorongás pszichoszomatikus megnyilvánulásainak kezelésére javallott Stresam (etifoxin elnevezésű hatóanyagot tartalmazó) gyógyszer előny-kockázat profiljának felülvizsgálatát.

Az akkor rendelkezésre álló adatokra tekintettel a hatóság az előny-kockázat profilt kedvezőnek ítélte, azzal a feltétellel, hogy az etifoxin alkalmazásával kapcsolatos kockázatokra vonatkozó tájékoztatás frissítés tárgyát képezi, és azt a kísérőiratok aktualizálása, valamint egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatás terjesztése támasztja még alá. A forgalombahozatali engedély jogosultja felkérését kapott az alábbi kiegészítő vizsgálatok elvégzésére is:

- placebóval és lorazepámmal összehasonlító vizsgálat a „szorongásos alkalmazkodási zavarokra” vonatkozó javallatban a DSM-IV kézikönyv kritériumai szerint,
- a függőség, illetve a benzodiazepinek vizsgálata,
- a gyógyszerkölcsonhatás jeleinek vizsgálata alvadásgátlókkal és egy másik vizsgálat orális fogamzásgátlókkal.

A forgalombahozatali engedély jogosultja elvégezte a fent említett vizsgálatokat. 2015-ben az etifoxin és az alvadásgátlók (warfarin és fluindion), illetve az orális fogamzásgátlók (etinil-ösztadiol és noretiszteron) közötti kölcsönhatásra irányuló in vitro vizsgálat eredményeinek elemzése nem vezetett humán vizsgálat kérelmezéséhez.

Ezen túlmenően az ANSM értékelte a függőség, illetve a benzodiazepinek vizsgálatának eredményeit, és következtetése szerint az eredmények arra utalnak, hogy az etifoxinnal végzett kezeléshez kapcsolódó megvonás kockázata alacsonyabbnak tűnik, mint a lorazepám esetében. A vizsgálat azonban nem tette lehetővé, hogy az etifoxin 28 napnál hosszabb ideig tartó alkalmazása esetén következtetést lehessen levonni a megvonás kockázatával kapcsolatban.

A forgalombahozatali engedély jogosultja 2018-ban benyújtotta az ANSM-nek egy új, placebóval és lorazepámmal összehasonlító vizsgálat eredményeit a „szorongásos alkalmazkodási zavarokra” vonatkozó javallatban (AMETIS-vizsgálat). Az AMETIS-vizsgálat a szorongásos alkalmazkodási zavarok kezelésében monoterápiaként alkalmazott etifoxin hatását placebóval hasonlította össze.

Az ANSM úgy vélte, hogy az AMETIS-vizsgálat eredményei megkérdőjelezték az etifoxin előny-kockázat profilját, és kezdeményezte az etifoxin előny-kockázat profiljának újraértékelését.

Franciaország 2021. május 27-én a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti betérjesztést kezdeményezett, és felkérte az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságát (CHMP), hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a Stresam (etifoxin) előny-kockázat profiljára, és adjon ki ajánlást arra vonatkozóan, hogy a kapcsolódó forgalombahozatali engedélyeket fenn kell-e tartani, módosítani kell-e, fel kell-e függeszteni vagy vissza kell-e vonni.

A tudományos értékelés átfogó összegzése

A forgalomba hozatal előtti vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a szorongás különböző típusainak kezelésében az etifoxin hasonlóan vagy jobbnak tűnik az összehasonlító szerekhez vagy a placebohoz képest. Bár ezek véletlenszerű besorolásos és kettős vak vizsgálatok voltak, az 1970-es években végzett kis léptékű és monocentrikus vizsgálatként valósultak meg, és számos módszertani korlátjuk volt, mint például a placebo kar hiánya három vizsgálatban, a szorongásra vonatkozó hitelesített skálák hiánya (egy vizsgálat kivételével) és az érintett populáció heterogenitása.

A forgalomba hozatalt követően végzett valamennyi vizsgálatban az etifoxinnal kezelt csoportban a HAM-A érték jelentősen csökkent a vizsgálat kezdete és vége között. Van azonban némi bizonytalanság az

etifoxin abszolút hatását illetően, ugyanis a STRETI-, az ETILOR- és az ETIZAL-vizsgálatot placebo kar nélkül végezték olyan betegeknek, akiknél a vizsgálatba való bevonáskor súlyosabb szorongásos alkalmazkodási zavar fordult elő, akiknél alacsonyabb volt az etifoxin-dózis (ETILOR, ETIZAL), és a résztvevők száma is alacsonyabb volt, mint az AMETIS-vizsgálat esetében.

Az AMETIS-vizsgálatban négy hétig tartó kezelést követően a HAM-A érték csökkenése az etifoxinnal kezelt csoportban a négy hétig tartó kezelési időszak végén volt jelentős. Ez az eredmény hasonló volt az azonos betegségben szenvedő betegekkel végzett ETILOR-vizsgálatban megfigyelt eredményhez (25,2 és 11,4 közötti). A primer és szekunder hatásosság tekintetében azonban nem igazoltak statisztikailag szignifikáns különbséget az etifoxin és a placebo között a szorongásos alkalmazkodási zavarral küzdő betegek populációjában. Ezenfelül az (összehasonlító szernek minősülő) lorazepámmal kezelt csoport eredményei statisztikailag nem bizonyultak jobbnak a placebóval kezelt csoportéhoz képest. Ráadásul az AMETIS-vizsgálatban kimutatott placebohatás a szakirodalomban publikált adatok alapján erősebb volt a vártnál, és ez megkérdőjelezi, hogy a vizsgálat alkalmas-e az etifoxin „abszolút” hatásosságának igazolására.

A benzodiazepinekkel összehasonlítva a klinikai vizsgálatok eredményei összességében arra utalnak, hogy az etifoxinnal végzett kezelés megszakítása után egy héttel (a 35. napon) a szorongás láthatóan nem újul ki. Ezeket az eredményeket azonban óvatosan kell értelmezni, mivel értékelésükre csak a 35. napon került sor, későbbi időpontokban nem.

Sor került az etifoxin biztonságossági profiljának kumulatív felülvizsgálatára. Ez a felülvizsgálat a klinikai vizsgálatokból, a forgalomba hozatal utáni időszakból és a szakirodalomból származó adatokat tartalmazott. Az etifoxin biztonságossági profilja ritka, de potenciálisan súlyos bőr- és májmellékhatásokat tartalmaz. Ezek azonban megfelelően kezelhetők az alkalmazási előírásban található figyelmeztetésekkel.

A CHMP úgy vélte, hogy a nagyon ritka, de súlyos bőr- és májreakciók ismert kockázata miatt az etifoxinnak ellenjavalltnak kell lennie a súlyos májgyulladásban vagy citolitikus májgyulladásban szenvedő, valamint a súlyos bőrreakciókat – többek között a korábbi etifoxin-kezelés során DRESS-szindrómát, Stevens-Johnson szindrómát és hámlásos bőrgyulladást – mutató betegeknek, és módosítani kell az alkalmazási előírás 4.3. pontját, valamint a betegtájékoztatót.

A CHMP továbbá úgy vélte, hogy a felülvizsgált biztonságossági adatok általában összhangban vannak az etifoxin ismert profiljával. A már rendelkezésre álló információk kiegészítése érdekében a CHMP azonban úgy vélte, hogy módosítani kell a 4.4. és a 4.8. pontot, hogy a betegek és a gyógyszerrel rendelő orvosok további tájékoztatást kapjanak a súlyos bőrreakciók, a súlyos májreakciók, a limfocitás vastagbélgyulladás és a méhvérzés előfordulásáról, valamint ezek klinikai környezetben történő kezelésének módjáról. Ennek megfelelően a CHMP a betegtájékoztató módosítását javasolta.

A CHMP úgy vélte, hogy az AMETIS-vizsgálat néhány olyan korlátozást mutatott be, amelyek aggályokat vetnek fel a vizsgálati eredmények érvényességével kapcsolatban. A vizsgálatnak nem sikerült igazolnia, hogy az etifoxin hatékonyabb a placebónál, azonban a placebóval kezelt csoport és a vizsgálatban pozitív referenciaként alkalmazott lorazepámmal kezelt csoport közötti különbség hiánya arra utal, hogy ebből a vizsgálatból hiányzott a vizsgálati érzékenység. Így az eredmények nem tekinthetők kellően megalapozottnak az etifoxin hatástalanságának megállapításához.

A CHMP az összes adat értékelését követően úgy ítélte meg, hogy nem áll rendelkezésre olyan új bizonyíték, amely alátámasztaná az etifoxin előny-kockázat profiljának felborulását. A CHMP továbbá úgy vélte, hogy az etifoxin placebóval szembeni jobb hatásosságát igazoló AMETIS-vizsgálat sikertelensége – a vizsgálat korlátai ellenére – elegendő aggályt vetett fel az etifoxin hatásosságával kapcsolatban, hogy indokolja a forgalombahozatali engedély jogosultjának felkérését, hogy

engedélyezés utáni hatásossági vizsgálat keretében további bizonyítékokat szerezzen az etifoxin hatásosságáról. A CHMP a (fent tárgyalt) engedélyezés utáni vizsgálatok korlátait is figyelembe vette.

Ezért a forgalombahozatali engedély jogosultjának az etifoxin hatásosságának értékeléséhez – a szorongás megnyilvánulásainak mérésére szolgáló validált skálák alkalmazásával – jól megtervezett és eszközökkel megfelelően ellátott, véletlen besorolásos, placebokontrollos klinikai vizsgálatot kell végeznie, és annak eredményeit be kell nyújtania.

A fentiek alapján a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az etifoxin előny-kockázat profilja kedvező, feltéve, hogy a forgalombahozatali engedély feltételei teljesülnek, és a kísérőiratok a fentiek szerint módosulnak.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) megvizsgálta az etifoxinnak a szorongás pszichoszomatikus megnyilvánulásainak kezelésére történő alkalmazása esetében a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított eljárást.
- A CHMP megvizsgálta a kérdéseire válaszul az etifoxin forgalombahozatali engedélyének jogosultja által benyújtott összes adatot, többek között az AMETIS-vizsgálatra vonatkozó klinikai vizsgálati jelentést.
- A CHMP úgy vélte, hogy az AMETIS-vizsgálat néhány olyan korlátozást mutatott be, amelyek aggályokat vetnek fel a vizsgálati eredmények érvényességével kapcsolatban. A vizsgálatnak nem sikerült igazolnia, hogy az etifoxin hatékonyabb a placebónál, azonban a placebóval kezelt csoport és a vizsgálatban pozitív referenciaként alkalmazott lorazepámmal kezelt csoport közötti különbség hiánya arra utal, hogy ebből a vizsgálatból hiányzott a vizsgálati érzékenység. Ezért az eredmények nem minősültek kellően megalapozottnak annak megállapításához, hogy az etifoxin hatástalan az engedélyezett javallatban.
- A CHMP továbbá úgy vélte, hogy mivel az AMETIS-vizsgálat nem igazolta, hogy az etifoxin hatékonyabb a placebónál, egy új, engedélyezés utáni hatásossági vizsgálatot kell végezni.
- A CHMP úgy vélte, hogy a nagyon ritka, de súlyos bőr- és májreakciók ismert kockázata miatt az etifoxinnak ellenjavalltnak kell lennie a súlyos májgyulladásban vagy citolitikus májgyulladásban szenvedő, valamint a súlyos bőrreakciókat – többek között a korábbi etifoxin-kezelés során DRESS-szindrómát, Stevens-Johnson szindrómát és hámlásos bőrgyulladást – mutató betegeknél, és módosítani kell az alkalmazási előírás 4.3. pontját.
- A CHMP végezetül úgy vélte, hogy a felülvizsgált biztonságossági adatok általában összhangban vannak az etifoxin ismert profiljával. A már rendelkezésre álló információk kiegészítése érdekében a CHMP azonban úgy vélte, hogy a 4.4. és a 4.8. pontot módosítani kell, hogy a betegek és a gyógyszert rendelő orvosok további tájékoztatást kapjanak a súlyos bőrreakciók, a súlyos májreakciók, a limfocitás vastagbélgyulladás és a méhvérzés előfordulásáról, valamint ezek klinikai környezetben történő kezelésének módjáról.

A CHMP véleménye

A CHMP ennek következtében úgy véli, hogy az etifoxin előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok módosítása és a fent leírt feltételek mellett.

A CHMP ezért az etifoxin forgalombahozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasol.