

**II priedas**  
**Mokslinés išvados**

## **Mokslinės išvados**

2012 m. Prancūzijos nacionalinė kompetentinga institucija (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) atliko vaistinio preparato Stresam (kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos etifoksino), skirto psichosomatinėms nerimo apraiškoms gydyti, naudos ir rizikos santykio peržiūrą.

Atsižvelgiant į visus tuo metu turėtus duomenis nuspręsta, kad naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, tačiau informacija apie riziką, susijusią su etifoksino vartojimu, turėtų būti atnaujinta ir dar labiau sustiprinta atnaujinant preparato informacinius dokumentus ir išplatinant tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (DHPC). Registruotojas taip pat privalėjo atlikti toliau nurodytus papildomus tyrimus.

- Tyrimas lyginant su placebo ir lorazepamu pagal indikaciją „adaptacijos sutrikimai su nerimu“, remiantis DSM-IV kriterijais.
- Priklausomybės tyrimas lyginant su benzodiazepiniais.
- Vaistų sąveikos signalų tyrimas su antikoaguliantais ir toks pat tyrimas su geriamaisiais kontraceptikais.

Registruotojas atliko pirmiau nurodytus tyrimus. 2015 m. atlikus *in vitro* tyrimo, kuriame buvo tiriama etifoksino ir antikoagulantų (varfarino ir fluindiono) arba geriamųjų kontraceptikų (etinilestradiolio ir noretisterono) sąveika, rezultatų analizę, nebuvo pateiktas reikalavimas atlikti tyrimą su žmonėmis.

Be to, ANSM įvertino priklausomybės tyrimo lyginant su benzodiazepiniais rezultatus ir priėjo prie išvados, kad šie rezultatai leidžia manyti, jog gydymo etifoksiniu nutraukimo rizika, atrodo, yra mažesnė nei lorazepamo. Vis dėlto atlikus tyrimą nepavyko padaryti išvados dėl gydymo nutraukimo rizikos, kai etifoksinas vartojamas daugiau kaip 28 dienas.

2018 m. registruotojas pateikė ANSM naujo tyrimo, kuriame vaistas buvo lyginamas su placebo ir lorazepamu, juos vartojant pagal adaptacijos sutrikimų, lydimų nerimo, indikaciją (tyrimas AMETIS), rezultatus. Tyrime AMETIS buvo vertinamas etifoksino veiksmingumas, palyginti su placebo, skiriant jį kaip monoterapiją adaptacijos sutrikimams, lydimiems nerimo, gydyti.

ANSM nutarė, kad tyrimo AMETIS rezultatai kelia abejonių dėl etifoksino naudos ir rizikos santykio, ir inicijavo pakartotinį etifoksino naudos ir rizikos santykio vertinimą.

2021 m. gegužės 27 d. Prancūzija pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą ir paprašė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetą (CHMP) įvertinti pirmiau minėtų nerimą keliančių klausimų poveikį Stresam (etifoksino) naudos ir rizikos santykiui ir pateikti rekomendaciją, ar atitinkamus registracijos pažymėjimus palikti galioti, pakeisti jų sąlygas, sustabdyti jų galiojimą, ar juos panaikinti.

## **Mokslinio vertinimo bendroji santrauka**

Prieš pateikiant rinkai atliktų tyrimų rezultatai parodė, kad etifoksinas gydant įvairių rūšių nerimą yra panašus į aktyvius palyginamuosius vaistus ar placebo arba už juos pranašesnis. Vis dėlto, nors šie tyrimai buvo atsitiktinių imčių ir dvigubai koduoti, tai buvo nedideli vieno centro tyrimai, atlikti XX a. 8-ajame dešimtmetyje, ir turėjo keletą metodologinių trūkumų, pvz., tai, kad trijuose tyrimuose nebuvo placebo grupės, tai, kad nebuvo naudojamos patvirtintos nerimo skalės (išskyrus vieną tyrimą), ir į tyrimą įtrauktų gyventojų heterogeniškumas.

Visuose po vaistinio preparato pateikimo rinkai atliktuose tyrimuose etifoksino grupės HAM-A balas nuo tyrimo pradžios iki pabaigos gerokai sumažėjo. Vis dėlto yra tam tikrų neaiškumų dėl absoliutaus etifoksino poveikio, nes tyrimai STRETI, ETILOR ir ETIZAL buvo atliekami be placebo grupės, su

pacientais, kurių ADWA įtraukimo į tyrimą metu buvo sunkesnis, kurių vartojama etifoksino dozė buvo mažesnė (ETILOR, ETIZAL), ir su mažesniu nei tyrime AMETIS skaičiumi dalyvių.

Atliekant tyrimą AMETIS po 4 gydymo savaičių etifoksino grupėje vertinimo pagal HAM-A balų sumažėjimas buvo užfiksuotas 4 savaičių gydymo laikotarpio pabaigoje. Šis rezultatas buvo panašus į tą, kuris buvo nustatytas atliekant tyrimą ETILOR (sumažėjimas nuo 25,2 iki 11,4) su ta pačia liga sergančiais pacientais. Visgi statistiškai reikšmingo pirminio ir antrinio veiksmingumo skirtumo tarp etifoksino ir placebo poveikio adaptacijos sutrikimu, lydimu nerimo, sergančių pacientų populiacijai nenustatyta. Be to, nebuvo pasiektas statistinis lorazepamo (aktyvaus palyginamojo vaisto) grupės pranašumas, palyginti su placebo grupe. Dar daugiau, atliekant tyrimą AMETIS nustatytas placebo poveikis buvo didesnis, nei tikėtasi remiantis literatūroje paskelbtais duomenimis, todėl kyla klausimas, ar šiuo tyrimu galima įrodyti „absoliutų“ etifoksino veiksmingumą.

Apskritai, palyginti su benzodiazepinais, klinikinių tyrimų rezultatai rodo, kad praėjus savaitei (35-ą dieną) nuo gydymo etifoksiniu nutraukimo nerimas nedidėja. Vis dėlto, šiuos rezultatus reikėtų aiškinti apdairiai, nes jie buvo įvertinti tik 35-ą dieną, o vėliau nebuvo vertinami.

Atlikta bendra etifoksino saugumo charakteristikų peržiūra. Į šią peržiūrą buvo įtraukti klinikinių tyrimų, poregistracinio laikotarpio ir literatūros duomenys. Etifoksino saugumo charakteristikos apima retas, bet galimai sunkias dermatologines ir kepenų nepageidaujamas reakcijas. Vis dėlto jas galima tinkamai valdyti į preparato charakteristikų santrauką įtraukiant įspėjimus.

CHMP manymu, dėl žinomos labai retų, bet sunkių dermatologinių ir kepenų reakcijų rizikos etifoksinas turėtų būti kontraindikuotinas pacientams, kuriems praeityje taikant gydymą etifoksiniu buvo nustatytas sunkus hepatitas arba citolizinis hepatitas ir sunkios dermatologinės reakcijos, įskaitant DRESS sindromą, Stivenso-Džonsono sindromą (SDS) ir eksfoliacinį generalizuotą dermatitą, taip pat reikėtų iš dalies pakeisti preparato charakteristikų santraukos 4.3 skyrių ir pakuotės lapelį.

CHMP taip pat laikėsi nuomonės, kad apskritai peržiūrėti saugumo duomenys atitinka žinomas etifoksino charakteristikas. Vis dėlto, CHMP nuomone, siekiant papildyti jau turimą informaciją, reikėtų iš dalies pakeisti 4.4 ir 4.8 skyrius, kad pacientams ir vaistą skiriantiems gydytojams būtų pateikta daugiau informacijos apie sunkių dermatologinių reakcijų, sunkių kepenų reakcijų, limfocitinio kolito ir metroragijos atvejus, ir apie tai, kaip juos kontroliuoti klinikinėje aplinkoje. Atitinkamai rekomenduota iš dalies pakeisti pakuotės lapelį.

CHMP manymu, tyrimas AMETIS turi tam tikrų trūkumų, sukėlusius abejonių dėl tyrimo rezultatų patikimumo. Tyrimas neįrodė etifoksino pranašumo prieš placebo, tačiau tai, kad nebuvo jokio skirtumo tarp placebo grupės ir lorazepamo grupės duomenų, kurie buvo naudojami kaip teigiami tyrimo rezultatai, leidžia manyti, kad šiam tyrimui trūko analizės metodo jautrumo. Taigi, rezultatai laikomi nepakankamai patikimais, kad būtų galima nustatyti, jog etifoksinas buvo nepakankamai veiksmingas.

CHMP, įvertinęs visus duomenis, nusprendė, kad nėra jokių naujų duomenų, kuriais remiantis būtų galima pakeisti etifoksino naudos ir rizikos santykį. Vis dėlto, CHMP taip pat laikėsi nuomonės, jog tai, kad tyrimu AMETIS nepavyko įrodyti etifoksino pranašumo prieš placebo, nepaisant šio tyrimo trūkumų, kelia pakankamai abejonių dėl etifoksino veiksmingumo, pagrindžiančių registruotojui pateiktą reikalavimą surinkti daugiau duomenų apie etifoksino poveikį atliekant poregistracinį veiksmingumo tyrimą (PAES). Be to, CHMP atkreipė dėmesį į poregistracinių tyrimų trūkumus (aptarta pirmiau).

Todėl registruotojas turėtų atlikti tinkamai suplanuotą atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamą klinikinį tyrimą, kurio tikslas – įvertinti etifoksino veiksmingumą taikant patvirtintas nerimo apraiškų vertinimo skales, ir pateikti jo rezultatus.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, CHMP priėjo prie išvados, kad etifoksino naudos ir rizikos santykis yra palankus, tačiau turi būti įvykdytos pirmiau aprašytos registracijos pažymėjimų galiojimo ir preparato informacinių dokumentų pakeitimų sąlygos.

### **Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė**

Kadangi

- Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytos procedūros taikymą dėl etifoksino, skirtos psichosomatinėms nerimo apraiškoms gydyti.
- CHMP apsvarstė visus duomenis, kuriuos etifoksino registruotojas pateikė atsakydamas į CHMP klausimus, įskaitant tyrimo AMETIS klinikinio tyrimo ataskaitą.
- CHMP manymu, tyrimas AMETIS turi tam tikrų trūkumų, sukėlusius abejonių dėl tyrimo rezultatų patikimumo. Tyrimas neįrodė etifoksino pranašumo prieš placebo, tačiau tai, kad nebuvo jokio skirtumo tarp placebo grupės ir lorazepamo grupės duomenų, kurie buvo naudojami kaip teigiami tyrimo rezultatai, leidžia manyti, kad šiam tyrimui trūko analizės metodo jautrumo. Taigi, rezultatai buvo laikomi nepakankamai patikimais, kad būtų galima įrodyti, jog pagal registruotą indikaciją vartojamas etifoksinas nepakankamai veiksmingas.
- CHMP taip pat laikėsi nuomonės, kad, atsižvelgiant į tai, jog tyrimu AMETIS nepavyko įrodyti etifoksino pranašumo prieš placebo, reikėtų atlikti naują poregistracinį veiksmingumo tyrimą.
- CHMP manymu, dėl žinomos labai retų, bet sunkių dermatologinių ir kepenų reakcijų rizikos, etifoksino negalima vartoti pacientams, kuriems, anksčiau gydant etifoksiniu, nustatytas sunkus hepatitas ar citolizinis hepatitas ir sunkios dermatologinės reakcijos, įskaitant DRESS sindromą, Stivenso-Džonsono sindromą (SDS) ir eksfoliacinį generalizuotą dermatitą, taip pat reikėtų iš dalies pakeisti 4.3 skyrių.
- Galiausiai CHMP nutarė, kad apskritai peržiūrėti saugumo duomenys atitinka žinomas etifoksino charakteristikas. Vis dėlto, CHMP nuomone, siekiant papildyti jau turimą informaciją, reikėtų iš dalies pakeisti 4.4 ir 4.8 skyrius, kad pacientams ir vaistą skiriantiems gydytojams būtų pateikta daugiau informacijos apie sunkių dermatologinių reakcijų, sunkių kepenų reakcijų, limfocitinio kolito ir metroragijos atvejus ir apie tai, kaip juos kontroliuoti klinikinėje aplinkoje.

### **CHMP nuomonė**

Dėl šių priežasčių CHMP laikosi nuomonės, kad etifoksino naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti iš dalies pakeisti preparato informaciniai dokumentai ir įvykdytos pirmiau aprašytos sąlygos.

Todėl CHMP rekomenduoja keisti etifoksino registracijos pažymėjimo galiojimo sąlygas.