

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Francijas valsts kompetentā iestāde (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) 2012. gadā veica ieguvuma un riska attiecības pārskatīšanu zālēm Stresam (kas satur aktīvo vielu etifoksīnu), kuras ir indicētas trauksmes psihosomatisko izpausmju ārstēšanai.

Ņemot vērā tolaik pieejamos kopējos datus, ieguvuma un riska attiecību uzskatīja par pozitīvu ar nosacījumu, ka informācija attiecībā uz riskiem saistībā ar etifoksīna lietošanu tiks atjaunināta un papildināta ar atjauninātu zāļu informāciju (PI) un tiešu paziņojumu veselības aprūpes speciālistiem (DHPC). Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) bija jāveic arī šādi papildu pētījumi:

- pētījums salīdzinājumā ar placebo un lorazepāmu indikācijai "adaptācijas traucējumi ar trauksmi" saskaņā ar DSM-IV klasifikācijas kritērijiem;
- pētījums par atkarību salīdzinājumā ar benzodiazepīniem;
- zāļu mijiedarbības signālu izpēte ar antikoagulantiem un vēl viena ar perorālajiem kontracepcijas līdzekļiem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks veica iepriekšminētos pētījumus. Veicot 2015. gadā in vitro pētījumu, kurā tika vērtēta etifoksīna un antikoagulantu (varfarīna un fluindiona) vai perorālo kontracepcijas līdzekļu (etinilestradiola un noretisterona) mijiedarbība, rezultātu analizē netika prasīti pētījumi ar cilvēkiem.

Turklāt ANSM novērtēja rezultātus no pētījuma par atkarību salīdzinājumā ar benzodiazepīniem un secināja, ka minētie rezultāti liecina, ka ar etifoksīna terapiju saistītais abstinences risks, šķiet, ir zemāks nekā lorazepāma gadījumā. Tomēr pētījumā nebija iespējams izdarīt secinājumu par abstinences risku, ja lieto etifoksīnu ilgāk par 28 dienām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks 2018. gadā iesniedza ANSM jauna pētījuma (AMETIS pētījuma) rezultātus, salīdzinot Stresam ar placebo un lorazepāmu indikācijā "adaptācijas traucējumi ar trauksmi". AMETIS pētījumā vērtēja etifoksīna efektivitāti salīdzinājumā ar placebo monoterapiju, ārstējot ar trauksmi saistītus adaptācijas traucējumus.

ANSM uzskatīja, ka AMETIS pētījuma rezultāti liek šaubīties par etifoksīna ieguvuma un riska attiecību, un sāka atkārtoti izvērtēt etifoksīna ieguvuma un riska attiecību.

Francija 2021. gada 27. maijā ierosināja pārvērtēšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu un pieprasīja CHMP novērtēt iepriekš minēto bažu ietekmi uz Stresam (etifoksīna) ieguvuma un riska attiecību, kā arī sniegt ieteikumu par to, vai attiecīgās reģistrācijas apliecības būtu jā saglabā, jāmaina, to darbība jāaptur uz laiku vai pilnībā.

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Pirms reģistrācijas veikto pētījumu rezultāti parādīja, ka dažādu trauksmes veidu ārstēšanā etifoksīns ir līdzīgs vai labāks par aktīvajām salīdzinājuma zālēm vai placebo. Lai gan pētījumi bija randomizēti un dubultakli, tie tomēr bija nelieli un monocentriski pētījumi, kas tika veikti 20. gadsimta 70. gados, un tiem ir vairāki metodoloģiski ierobežojumi, piemēram, placebo grupas trūkums trijos pētījumos, apstiprinātu trauksmes novērtēšanas skalu (izņemot vienu pētījumu) trūkums un iekļautās populācijas neviendabīgums.

Visos pētījumos, kas veikti pēc reģistrācijas, Hamiltona trauksmes skalas (HAM-A) rādītājs etifoksīna grupā ievērojami samazinājās laikā starp pētījuma sākumu un beigām. Tomēr ir dažas neskaidrības par etifoksīna absolūto ietekmi, jo STRETI, ETILOR un ETIZAL pētījumi tika veikti bez placebo grupas pacientiem ar smagākiem adaptācijas traucējumiem ar trauksmi iekļaušanas brīdī un ar zemāku etifoksīna devu (ETILOR, ETIZAL), kā arī mazāku dalībnieku skaitu AMETIS pētījumā.

AMETIS pētījumā pēc četrām ārstēšanas nedēļām HAM-A rādītāja samazinājums etifoksīna grupā tika novērots četru nedēļu ārstēšanas perioda beigās. Šis rezultāts bija salīdzināms ar to, ko novēroja ETILOR pētījumā (no 25,2 līdz 11,4), kuru veica pacientiem ar to pašu slimību. Tomēr pacientu populācijā ar adaptācijas traucējumiem ar trauksmi netika pierādīta statistiski nozīmīga atšķirība starp etifoksīnu un placebo primārās un sekundārās efektivitātes ziņā. Turklāt netika sasniegts lorazepāma (aktīvo salīdzinājuma zāļu) grupas statistiskais pārkums salīdzinājumā ar placebo grupu. Turklāt, pamatojoties uz literatūrā publicētajiem datiem, AMETIS pētījumā pierādītā placebo iedarbība bija lielāka, nekā gaidīts, un tas liek šaubīties par spēju pētījumā pierādīt etifoksīna "absolūto" efektivitāti.

Salīdzinot ar benzodiazepīniem, klīnisko pētījumu rezultāti kopumā liecina, ka vienu nedēļu pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar etifoksīnu (35. dienā) trauksme neatgriežas. Tomēr šie rezultāti jāinterpretē piesardzīgi, jo tie tika izvērtēti tikai 35. dienā, nevis vēlākos laika punktos.

Tika veikts kumulatīvs pārskats par etifoksīna drošuma profilu. Šajā pārskatā tika iekļauti dati no klīniskajiem pētījumiem, pēcreģistrācijas perioda un zinātniskajām publikācijām. Etifoksīna drošuma profils ietver retas, bet potenciāli nopietnas dermatoloģiskas un aknu blakusparādības. Tomēr tās ir attiecīgi kontrolējamas ar brīdinājumiem zāļu aprakstā.

CHMP uzskatīja, ka, ņemot vērā zināmo ļoti retu, bet nopietnu dermatoloģisku un aknu reakciju risku, etifoksīns ir jākontrindicē pacientiem, kuriem iepriekšējās ārstēšanas laikā ar etifoksīnu ir bijuši smagi hepatīta vai citolītiska hepatīta gadījumi un smagas dermatoloģiskas reakcijas, tostarp DRESS sindroms, Stīvensa-Džonsona sindroms (SJS) un ģeneralizēts eksfoliatīvs dermatīts, un ir jāgroza zāļu apraksta 4.3. apakšpunkts, kā arī lietošanas instrukcija.

CHMP arī uzskatīja, ka pārskatītie drošuma dati kopumā atbilst zināmajam etifoksīna profilam. Tomēr, lai papildinātu jau pieejamo informāciju, CHMP uzskatīja, ka 4.4. un 4.8. apakšpunkts ir jāgroza, lai sniegtu papildu informāciju pacientiem un zāļu izrakstītājiem par smagu dermatoloģisku reakciju, smagu aknu reakciju, limfocītiska kolīta un metrorāģijas gadījumiem un to kontroli klīniskajā vidē. Attiecīgi tika ieteikti grozījumi lietošanas instrukcijā.

CHMP uzskatīja, ka AMETIS pētījumā ir daži ierobežojumi, kas rada bažas par pētījuma rezultātu derīgumu. Pētījumā netika uzrādīts etifoksīna pārkums salīdzinājumā ar placebo, tomēr tas, ka nav nekādas atšķirības starp placebo grupu un lorazepāma grupu, ko pētījumā izmantoja kā pozitīvu atsauci, liecina, ka šajā pētījumā trūkst kvantitatīvas noteikšanas analīzes jutības. Līdz ar to rezultāti nav uzskatāmi par pietiekami pārliecinošiem, lai noteiktu efektivitātes trūkumu etifoksīnam.

Pēc visu datu izvērtēšanas CHMP uzskatīja, ka nav pieejami jauni pierādījumi, kas pamatotu etifoksīna ieguvuma un riska attiecības izmaiņas. Tomēr CHMP arī uzskatīja, ka nespēja AMETIS pētījumā pierādīt etifoksīna pārkumu salīdzinājumā ar placebo, neskatoties uz minētā pētījuma ierobežojumiem, rada pietiekami lielas bažas par etifoksīna efektivitāti, lai pamatotu lūgumu reģistrācijas apliecības īpašniekam iegūt papildu pierādījumus par etifoksīna iedarbību, veicot pēcreģistrācijas efektivitātes pētījumu (PAES). Tāpat CHMP atzīmēja pēcreģistrācijas pētījumu ierobežojumus (aplūkoti iepriekš).

Tāpēc reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāveic labi izplānots un atbilstoši pamatots randomizēts, placebo kontrolēts klīniskais pētījums un jāiesniedz tā rezultāti, lai novērtētu etifoksīna efektivitāti, izmantojot apstiprinātas skalas trauksmes izpausmju mērīšanai.

Ņemot vērā iepriekšminēto, CHMP secināja, ka etifoksīna ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, ja tiek ievērots iepriekš aprakstītais reģistrācijas apliecības nosacījums un izmaiņas zāļu aprakstā.

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru, izmantojot etifoksīnu trauksmes psihosomatisko izpausmju ārstēšanai;
- CHMP ņēma vērā visus datus, ko, atbildot uz CHMP jautājumiem, bija iesniedzis etifoksīna reģistrācijas apliecības īpašnieks, tostarp klīniskā pētījuma ziņojumu par AMETIS pētījumu;
- CHMP uzskatīja, ka AMETIS pētījumā ir daži ierobežojumi, kas rada bažas par pētījuma rezultātu derīgumu. Pētījumā netika uzrādīts etifoksīna pārākums salīdzinājumā ar placebo, tomēr tas, ka nav nekādas atšķirības starp placebo grupu un lorazepāma grupu, kas pētījumā tika izmantota kā pozitīva atsauce, liecina, ka šajā pētījumā trūkst kvantitatīvas noteikšanas analīzes jutības. Tādējādi rezultāti netika uzskatīti par pietiekami pārliecinošiem, lai noteiktu, ka etifoksīnam nepiemīt efektivitāte atļautajā indikācijā;
- CHMP arī uzskatīja, ka, tā kā AMETIS pētījumā nav uzrādīts etifoksīna pārākums salīdzinājumā ar placebo, ir jāveic jauns pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums;
- CHMP uzskatīja, ka, ņemot vērā zināmo ļoti retu, bet nopietnu dermatoloģisku un aknu reakciju risku, etifoksīns ir kontrindicējams pacientiem, kuriem iepriekšējās ārstēšanas laikā ar etifoksīnu bijuši smagi hepatīta vai citolītiska hepatīta gadījumi un smagas dermatoloģiskas reakcijas, ieskaitot DRESS sindromu, Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS) un ģeneralizētu eksfoliatīvu dermatītu, kā arī ir jāgroza 4.3. apakšpunktā;
- visbeidzot CHMP uzskatīja, ka pārskatītie drošuma dati kopumā atbilst zināmajam etifoksīna profilam. Tomēr, lai papildinātu jau pieejamo informāciju, CHMP uzskatīja, ka 4.4. un 4.8. apakšpunkts ir jāgroza, lai sniegtu papildu informāciju pacientiem un zāļu izrakstītājiem par smagu dermatoloģisku reakciju, smagu aknu reakciju, limfocītiska kolīta un metrorāģijas gadījumiem un to kontroli klīniskajā vidē.

CHMP atzinums

CHMP uzskata, ka etifoksīna ieguvuma un riska attiecība joprojām ir labvēlīga, ja tiek veikti grozījumi zāļu aprakstā un tiek ievēroti iepriekš aprakstītie nosacījumi.

Tāpēc CHMP iesaka veikt izmaiņas etifoksīna reģistrācijas apliecību nosacījumos.