

Anness II
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Fl-2012, l-Awtorità Nazzjonali Kompetenti Franciża (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) wettqet rieżami tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju (B-R) tal-prodott mediċinali Stresam (li fih is-sustanza attiva etifossina), li huwa indikat għall-kura ta' manifestazzjonijiet psikosomatiċi tal-ansjetà.

Fid-dawl tad-*data* generali disponibbli dak iż-żmien, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tqies bħala pożittiv bil-kundizzjoni li l-informazzjoni relattiva għar-riskji assoċjati mal-użu tal-etifossina tiġi aġġornata u msaħħa aktar b'aġġornamenti tal-informazzjoni dwar il-prodott (PI) u ċ-ċirkolazzjoni ta' Komunikazzjoni Diretta lill-Professjonisti fil-Qasam tal-Kura tas-Saħħa (DHPC). Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) kien meħtieġ ukoll li jwettaq l-istudji addizzjonali li ġejjin:

- Studju kontra l-plaċebo u l-lorazepam fl-indikazzjoni "disturbi ta' aġġustament bl-ansjetà" skont il-kriterji DSM-IV.
- Studju ta' dipendenza kontra l-benzodiazepini.
- Investigazzjoni ta' sinjali ta' interazzjoni tal-mediċini ma' antikoagulanti u oħra ma' kontraċettivi orali.

L-MAH wettaq l-istudji msemmija hawn fuq. Fl-2015, l-analiżi tar-riżultati tal-istudju *in vitro* li teżamina l-interazzjonijiet bejn l-etifossina u l-antikoagulanti (warfarin u fluindione) jew kontraċettivi orali (etinilestradjol u norethisterone) ma rriżultatx f'talba għal studju fil-bnedmin.

Barra minn hekk, l-ANSM ivvalutat ir-riżultati tal-istudju ta' dipendenza kontra l-benzodiazepini u kkonkludiet li r-riżultati msemmija jissuggerixxu li r-riskju ta' rtirar relatat mal-kura bl-etifossina jidher li huwa aktar baxx minn dak għal-lorazepam. Madankollu, l-istudju ma ppermettix li tintlaħaq konkluzjoni dwar ir-riskju tal-irtirar fil-każ tal-użu tal-etifossina għal aktar minn 28 jum.

Fl-2018, ir-riżultati ta' studju ġdid kontra l-plaċebo u l-lorazepam fl-indikazzjoni "disturbi ta' aġġustament bl-ansjetà" (studju AMETIS) ġew ipprovduti lill-ANSM mill-MAH. L-istudju AMETIS evalwa l-effikaċja tal-etifossina meta mqabbel mal-plaċebo bħala monoterapija fil-kura ta' disturbi ta' aġġustament bl-ansjetà.

ANSM qieset li r-riżultati mill-istudju AMETIS iddubitaw il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-etifossina u nbidiet valutazzjoni mill-ġdid tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-etifossina.

Fis-27 ta' Mejju 2021, Franza tat bidu għal referenza skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE u talbet lis-CHMP biex jivvaluta l-impatt tat-tfassil imsemmi hawn fuq dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Stresam (etifossina) u biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq rilevanti għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospizi jew revokati.

Sommarju generali tal-evalwazzjoni xjentifika

Ir-riżultati tal-istudji ta' qabel it-tqegħid fis-suq urew li l-etifossina tidher simili jew superjuri għall-komparaturi attivi jew għall-plaċebo fil-kura ta' diversi tipi ta' ansjetà. Madankollu, għalkemm aleatorji u double-blind, dawn kienu studji żgħir u monocentriċi li twettqu fis-snin sebgħin u għandhom diversi limitazzjonijiet metodoloġiċi, bħal nuqqas ta' fergħa ta' plaċebo fi tliet studji, l-ebda skala validata tal-ansjetà (ħlief studju wieħed) u l-eterogeneità tal-popolazzjoni inkluża.

Fl-istudji kollha mwettqa wara t-tqegħid fis-suq, il-punteġġ ta' HAM-A fil-grupp tal-etifossina naqas b'mod sinifikanti bejn il-bidu u t-tmiem tal-istudju. Madankollu, hemm xi incertezzi rigward l-effett assolut tal-etifossina minħabba li l-istudji STRETI, ETILOR u ETIZAL twettqu mingħajr fergħa tal-plaċebo, f'pazjenti b'ADWA aktar severa fl-inklużjoni, b'dożaġġ aktar baxx ta' etifossina (ETILOR, ETIZAL), u b'numru aktar baxx ta' parteċipanti għal dak fl-istudju AMETIS.

Fl-istudju AMETIS wara 4 ġimgħat ta' kura, it-tnaqqis fil-punteġġ ta' HAM-A fil-grupp tal-etifossina ġie mmarkat fit-tmiem tal-perjodu ta' kura ta' 4 ġimgħat. Dan ir-riżultat kien komparabbli ma' dak osservat fl-istudju ETILOR (minn 25.2 għal 11.4) li sar f'pazjenti bl-istess kundizzjoni. Madankollu, ma ntwerietx differenza statistikament sinifikanti f'termini tal-effikaċja primarja u sekondarja bejn l-etifossina u l-plaċebo fil-popolazzjoni ta' pazjenti b'disturb ta' aġġustament bl-ansjetà. Barra minn hekk, is-superjorità statistika tal-grupp tal-lorazepam (komparatur attiv) meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo ma kinitx intlaħqet. Barra minn hekk, l-effett tal-plaċebo muri fl-istudju AMETIS kien akbar milli mistenni abbażi tad-*data* ppubblikata fil-letteratura u dan jitfa' dubju fuq il-kapaċità tal-istudju li juri l-effikaċja "assoluta" tal-etifossina.

Meta mqabbel mal-benzodiazepini, b'mod ġenerali, ir-riżultati tal-provi kliniċi jissuġġerixxu li ġimgħa wara t-twaqqif tal-kura (Jum 35) bl-etifossina ma tidhirx li hija rikaduta tal-ansjetà. Madankollu, dawn ir-riżultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela peress li dawn ġew evalwati biss f'Jum 35 u mhux f'punti ta' żmien aktar tard.

Sar rieżami kumulattiv tal-profil tas-sigurtà tal-etifossina. Dan ir-riieżami inkluda dak minn provi kliniċi, ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq u letteratura. Il-profil tas-sigurtà tal-etifossina jinkludi reazzjonijiet avversi dermatoloġiċi u epatiċi rari iżda potenzjalment serji. Madankollu, dawn jistgħu jiġu ġestiti kif xieraq minn twissijiet fl-SmPC.

Is-CHMP ikkunsidra li minħabba r-riskju magħruf ta' reazzjonijiet dermatoloġiċi u epatiċi rari ħafna iżda serji, l-etifossina għandha tkun kontraindikata f'pazjenti li kellhom każijiet severi ta' epatite jew epatite ċitolitika u, reazzjonijiet dermatoloġiċi severi, inkluż is-Sindromu ta' DRESS, is-Sindromu ta' Stevens Johnson (SJS) u dermatite esfoljattiva ġeneralizzata, matul kura preċedenti bl-etifossina, u s-sezzjoni 4.3 tal-SmPC kif ukoll il-fuljett ta' tagħrif għandhom jiġu emendati.

Is-CHMP ikkunsidra wkoll li d-*data* dwar is-sigurtà riveduta kienet ġeneralment konformi mal-profil magħruf ta' etifossina. Madankollu, sabiex jikkomplementa l-informazzjoni diġà disponibbli, is-CHMP ikkunsidra li s-sezzjonijiet 4.4 u 4.8 għandhom jiġu emendati biex jipprovdu aktar informazzjoni għall-pazjenti u l-preskriventi dwar l-okkorrenza ta' reazzjonijiet dermatoloġiċi severi, reazzjonijiet epatiċi severi, kolite limfocitika u metrorraġġa u kif għandhom jiġu ġestiti fl-ambjent kliniku. L-emendi għall-fuljett ta' tagħrif ġew rakkomandati kif xieraq.

Is-CHMP ikkunsidra li l-istudju AMETIS ippreżenta xi limitazzjonijiet li qajmu tħassib dwar il-validità tar-riżultati tal-prova. L-istudju naqas milli juri s-superjorità tal-etifossina kontra l-plaċebo, madankollu, in-nuqqas ta' xi differenza bejn il-grupp tal-plaċebo u l-grupp tal-lorazepam, użat bħala referenza pożittiva fl-istudju, jissuġġerixxi li din il-prova ma kellhiex sensitività tal-assaġġ. Għalhekk, ir-riżultati ma jittqisux robusti biżżejjed biex jiġi stabbilit li l-etifossina ma kellhiex effikaċja.

Wara li vvaluta d-*data* kollha, is-CHMP ikkunsidra li ma kienet disponibbli l-ebda evidenza ġdida biex tappoġġja l-qlib tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-etifossina. Madankollu, is-CHMP ikkunsidra wkoll li n-nuqqas tal-istudju AMETIS li juri s-superjorità tal-etifossina kontra plaċebo qajjem, minkejja l-limitazzjonijiet ta' dan l-istudju, tħassib suffiċjenti dwar l-effikaċja tal-etifossina biex jiġġustifika t-talba tal-MAH sabiex jikseb aktar evidenza dwar l-effett tal-etifossina bħala studju dwar l-effikaċja ta' wara l-awtorizzazzjoni (PAES). Barra minn hekk, is-CHMP innota l-limitazzjonijiet tal-istudji ta' wara l-approvazzjoni (diskussi hawn fuq).

Għalhekk, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' prova klinika aleatorjament ikkontrollata bil-plaċebo mfassla sew u b'qawwa adegwata biex jivvaluta l-effikaċja tal-etifossina, bl-użu ta' skali vvalidati sabiex jitkejlu l-manifestazzjonijiet ta' ansjetà.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-etifossina huwa favorevoli soġġett għall-kundizzjoni għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq u l-bidliet fl-informazzjoni dwar il-prodott kif deskritt hawn fuq.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi

- Il-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP) ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għall-Etifossina għall-użu fil-kura ta' manifestazzjonijiet psikosomatiċi tal-ansjetà.
- Is-CHMP ikkunsidra t-totalità tad-*data* sottomessa mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq tal-etifossina bħala twegiba għall-mistoqsijiet tas-CHMP, inkluż ir-rapport tal-istudju kliniku għall-istudju AMETIS.
- Is-CHMP ikkunsidra li l-istudju AMETIS ippreżenta xi limitazzjonijiet li qajmu tħassib dwar il-validità tar-riżultati tal-prova. L-istudju naqas milli juri s-superjorità tal-etifossina kontra l-plaċebo, madankollu, in-nuqqas ta' xi differenza bejn il-grupp tal-plaċebo u l-grupp tal-lorazepam, użat bħala referenza pożittiva fl-istudju, jissuggerixxi li din il-prova ma kellhiex sensitività tal-assaġġ. Għalhekk, ir-riżultati ma tqisux robusti biżżejjed biex jiġi stabbilit li l-etifossina ma kellhiex effikaċja fl-indikazzjoni awtorizzata.
- Is-CHMP ikkunsidra wkoll li minħabba n-nuqqas tal-istudju AMETIS li juri s-superjorità tal-etifossina kontra l-plaċebo, għandu jsir studju ġdid dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni.
- Is-CHMP ikkunsidra li minħabba r-riskju magħruf ta' reazzjonijiet dermatoloġiċi u epatiċi rari ħafna iżda serji, l-etifossina għandha tkun kontraindikata f'pazjenti li kellhom każijiet severi ta' epatite jew epatite ċitolitika u, reazzjonijiet dermatoloġiċi severi, inkluż is-Sindromu ta' DRESS, is-Sindromu ta' Stevens Johnson (SJS) u dermatite esfoljattiva ġeneralizzata, matul kura preċedenti bl-etifossina, u sezzjoni 4.3 għandha tiġi emendata.
- Fl-aħħar nett, is-CHMP ikkunsidra li d-*data* dwar is-sigurtà riveduta kienet ġeneralment b'konformità mal-profil magħruf tal-etifossina. Madankollu, sabiex jikkomplementa l-informazzjoni diġà disponibbli, is-CHMP ikkunsidra li s-sezzjonijiet 4.4 u 4.8 għandhom jiġu emendati biex jipprovdu aktar informazzjoni għall-pazjenti u l-preskriventi dwar l-okkorrenza ta' reazzjonijiet dermatoloġiċi severi, reazzjonijiet epatiċi severi, kolite limfoċitika u metrorraġġa u kif għandhom jiġu ġestiti fl-ambjent kliniku.

Opinjoni tas-CHMP

Konsegwentement, is-CHMP ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-etifossina jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott u fil-kundizzjonijiet deskritti hawn fuq.

Għalhekk is-CHMP jirrakkomanda l-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq għall-etifossina.