

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

In 2012 heeft de Franse nationale bevoegde instantie (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) een beoordeling van de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel Stresam (dat de werkzame stof etifoxine bevat) uitgevoerd, dat is geïndiceerd voor de behandeling van psychosomatische manifestaties van angst.

Met het oog op het geheel aan op dat moment beschikbare gegevens werd de baten-risicoverhouding positief geacht op voorwaarde dat de informatie over de risico's in verband met het gebruik van etifoxine zou worden bijgewerkt en verder zou worden versterkt met updates van de productinformatie (PI) en de verspreiding van een rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners (DHPC). De houder van de vergunning voor het in de handel brengen was ook verplicht de volgende aanvullende onderzoeken uit te voeren:

- een onderzoek naar de werkzaamheid van het middel ten opzichte van placebo en lorazepam voor de indicatie "aanpassingsstoornissen met angst" overeenkomstig de criteria van DSM-IV;
- een onderzoek naar afhankelijkheid ten opzichte van benzodiazepinen;
- een onderzoek naar signalen op het gebied van geneesmiddeleninteractie met anticoagulantia alsook een onderzoek naar geneesmiddeleninteractie met orale anticonceptiva.

De vergunninghouder heeft bovengenoemde onderzoeken uitgevoerd. In 2015 leidde de analyse van de resultaten van het *in-vitro*-onderzoek waarin interacties tussen etifoxine en anticoagulantia (warfarine en fluindion) of orale anticonceptiva (ethinylestradiol en norethisteron) werden onderzocht, niet tot een verzoek om een onderzoek bij mensen.

Verder beoordeelde de ANSM de resultaten van het onderzoek naar afhankelijkheid ten opzichte van benzodiazepinen en concludeerde het dat de genoemde resultaten erop wijzen dat het risico op ontwenningsverschijnselen in verband met behandeling met etifoxine lager lijkt dan voor lorazepam. Op basis van het onderzoek kon echter geen conclusie worden getrokken over het risico op ontwenningsverschijnselen bij gebruik van etifoxine gedurende meer dan 28 dagen.

In 2018 overlegde de vergunninghouder resultaten van een nieuw onderzoek ten opzichte van placebo en lorazepam voor de indicatie "aanpassingsstoornissen met angst" (AMETIS-onderzoek) aan ANSM. In het AMETIS-onderzoek werd de werkzaamheid van etifoxine ten opzichte van placebo als monotherapie bij de behandeling van aanpassingsstoornissen met angst beoordeeld.

ANSM was van mening dat de resultaten van het AMETIS-onderzoek twijfels oproepen over de baten-risicoverhouding van etifoxine en zette een herbeoordeling van de baten-risicoverhouding van etifoxine in gang.

Frankrijk zette op 27 mei 2021 een verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang en verzocht het CHMP de invloed van de bovenstaande bedenkingen op de baten-risicoverhouding van Stresam (etifoxine) te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de relevante vergunningen voor het in de handel brengen van dit middel moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

De resultaten van onderzoeken vóór het in de handel brengen duiden erop dat etifoxine vergelijkbaar of superieur lijkt te zijn aan actieve comparatoren of placebo bij de behandeling van diverse soorten angst. Hoewel de onderzoeken gerandomiseerd en dubbelblind waren, ging het echter om kleine en monocentrische onderzoeken uit de jaren zeventig die verscheidene methodologische beperkingen hadden, zoals het ontbreken van een placebo-arm in drie onderzoeken, geen voor angst gevalideerde schalen (op één onderzoek na) en heterogeniteit van de onderzochte populatie.

In alle onderzoeken die na het in de handel brengen werden uitgevoerd, daalde de HAM-A-score in de etifoxine-groep aanzienlijk tussen het begin en het einde van het onderzoek. Er bestaan echter enkele onzekerheden met betrekking tot het absolute effect van etifoxine, omdat de onderzoeken STRETI, ETILOR en ETIZAL werden uitgevoerd zonder placebo-arm, bij patiënten met een ernstiger aanpassingsstoornis met angst bij opname in de onderzoeken, met een lagere dosis etifoxine (ETILOR, ETIZAL) en met een lager aantal deelnemers dan in het AMETIS-onderzoek.

In het AMETIS-onderzoek was de daling van de HAM-A-score in de etifoxine-groep aan het einde van de behandelperiode van vier weken significant. Dit resultaat was vergelijkbaar met het resultaat dat werd waargenomen in het ETILOR-onderzoek (van 25,2 tot 11,4) dat werd uitgevoerd bij patiënten met dezelfde aandoening. Er werd echter geen statistisch significant verschil in primaire en secundaire werkzaamheid tussen etifoxine en placebo aangetoond in de populatie van patiënten met een aanpassingsstoornis met angst. Bovendien werd in de groep die lorazepam (actieve comparator) toegediend kreeg geen statistische superioriteit bereikt ten opzichte van de placebogroep. Daarnaast was het placebo-effect dat uit het AMETIS-onderzoek naar voren kwam, groter dan verwacht op basis van de in de literatuur gepubliceerde gegevens en dit doet de vraag rijzen in hoeverre met het onderzoek de "absolute" werkzaamheid van etifoxine kan worden aangetoond.

In vergelijking met benzodiazepinen duiden de resultaten van klinische onderzoeken er over het geheel genomen op dat er één week na stopzetting van de behandeling (dag 35) met etifoxine geen rebound van angst lijkt op te treden. Deze resultaten moeten echter met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, aangezien dit alleen op dag 35 en niet op latere tijdstippen werd beoordeeld.

Er werd een cumulatieve beoordeling van het veiligheidsprofiel van etifoxine uitgevoerd. Deze beoordeling omvatte gegevens uit klinische onderzoeken, de periode na het in de handel brengen en de literatuur. Het veiligheidsprofiel van etifoxine omvat zeldzame maar potentieel ernstige dermatologische en hepatische bijwerkingen. Deze kunnen echter op passende wijze worden beheerst door middel van waarschuwingen in de SPC.

Het CHMP was van oordeel dat etifoxine, vanwege het bekende risico op zeer zeldzame maar ernstige dermatologische en hepatische reacties, gecontra-indiceerd dient te worden bij patiënten bij wie tijdens eerdere behandeling met etifoxine ernstige gevallen van hepatitis of cytolytische hepatitis en ernstige dermatologische reacties, waaronder DRESS-syndroom, syndroom van Stevens Johnson (SJS) en gegeneraliseerde exfoliatieve dermatitis, waren opgetreden, en dat rubriek 4.3 van de SPC en de bijsluiter dienen te worden gewijzigd.

Het CHMP was ook van mening dat de beoordeelde veiligheidsgegevens over het algemeen in overeenstemming waren met het bekende profiel van etifoxine. Het CHMP was echter van oordeel dat ter aanvulling van de reeds beschikbare informatie de rubrieken 4.4 en 4.8 dienen te worden gewijzigd om meer informatie aan patiënten en voorschrijvers te verstrekken over het optreden van ernstige dermatologische reacties, ernstige hepatische reacties, lymfocytair colitis en metrorragie en de behandeling daarvan in de klinische setting. Dienovereenkomstig werden wijzigingen van de bijsluiter aanbevolen.

Het CHMP was van oordeel dat het AMETIS-onderzoek enkele beperkingen vertoonde die aanleiding gaven tot bezorgdheid over de validiteit van de onderzoeksresultaten. Uit het onderzoek bleek niet dat etifoxine superieur was aan placebo. Het ontbreken van enig verschil tussen de placebogroep en de lorazepam-groep, dat als positieve referentie in het onderzoek werd gebruikt, duidt er echter op dat dit onderzoek onvoldoende assaygevoeligheid had. De resultaten worden derhalve niet robuust genoeg geacht om te kunnen vaststellen dat etifoxine onvoldoende werkzaam was.

Na het geheel aan gegevens te hebben beoordeeld, was het CHMP van mening dat er geen nieuw bewijs beschikbaar was op basis waarvan de baten-risicoverhouding van etifoxine in twijfel moet

worden getrokken. Het CHMP was echter ook van oordeel dat het feit dat uit het AMETIS-onderzoek niet bleek dat etifoxine superieur was aan placebo, ondanks de beperkingen van het genoemde onderzoek, voldoende bezorgdheid opriep over de werkzaamheid van etifoxine om de vergunninghouder te verzoeken verder bewijs over het effect van etifoxine te verkrijgen door middel van een studie naar de werkzaamheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (PAES, post-authorisation efficacy study). Het CHMP wees ook op de beperkingen van de onderzoeken na toelating (zoals hierboven besproken).

Daarom dient de vergunninghouder een goed opgezet en gedegen gerandomiseerd, placebogecontroleerd klinisch onderzoek uit te voeren en de resultaten ervan te overleggen om de werkzaamheid van etifoxine te beoordelen met behulp van gevalideerde schalen om manifestaties van angst te meten.

Gezien het bovenstaande concludeerde het CHMP dat de baten-risicoverhouding van etifoxine gunstig is, mits aan de voorwaarde wordt voldaan die is verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen en wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht zoals hierboven beschreven.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor etifoxine voor gebruik bij de behandeling van psychosomatische manifestaties van angst in aanmerking genomen;
- het CHMP heeft het geheel aan gegevens beoordeeld dat door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van etifoxine werd ingediend naar aanleiding van de vragen van het CHMP, waaronder het klinisch onderzoeksrapport voor het AMETIS-onderzoek;
- het CHMP was van oordeel dat het AMETIS-onderzoek enkele beperkingen vertoonde die aanleiding gaven tot bezorgdheid over de validiteit van de onderzoeksresultaten. Uit het onderzoek bleek niet dat etifoxine superieur was aan placebo. Het ontbreken van enig verschil tussen de placebogroep en de lorazepam-groep, dat als positieve referentie in het onderzoek werd gebruikt, duidt er echter op dat dit onderzoek onvoldoende assaygevoeligheid had. De resultaten werden derhalve niet voldoende robuust geacht om te kunnen vaststellen dat etifoxine voor de goedgekeurde indicatie onvoldoende werkzaam was;
- aangezien uit het AMETIS-onderzoek niet bleek dat etifoxine superieur is aan placebo, was het CHMP verder van oordeel dat een nieuwe studie naar de werkzaamheid na verlening van de handelsvergunning moet worden uitgevoerd;
- het CHMP was van oordeel dat etifoxine, vanwege het bekende risico op zeer zeldzame maar ernstige dermatologische en hepatische reacties, gecontra-indiceerd dient te worden bij patiënten bij wie tijdens eerdere behandeling met etifoxine ernstige gevallen van hepatitis of cytolytische hepatitis en ernstige dermatologische reacties, waaronder DRESS-syndroom, syndroom van Stevens Johnson (SJS) en gegeneraliseerde exfoliatieve dermatitis, waren opgetreden, en dat rubriek 4.3 dient te worden gewijzigd;
- tot slot was het CHMP van mening dat de beoordeelde veiligheidsgegevens over het algemeen in overeenstemming waren met het bekende profiel van etifoxine. Het CHMP was echter van oordeel dat ter aanvulling van de reeds beschikbare informatie de rubrieken 4.4 en 4.8 dienen te worden gewijzigd om meer informatie aan patiënten en voorschrijvers te verstrekken over

het optreden van ernstige dermatologische reacties, ernstige hepatische reacties, lymfocytair colitis en metrorragie en de behandeling daarvan in de klinische setting;

Het advies van het CHMP

Het CHMP is daarom van mening dat de baten-risicoverhouding van etifoxine gunstig blijft, mits de wijzigingen in de productinformatie en in de hierboven beschreven voorwaarden worden aangebracht.

Het CHMP doet daarom de aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen van etifoxine.