

**Aneks II**  
**Wnioski naukowe**

## **Wnioski naukowe**

W 2012 r. właściwy organ krajowy we Francji (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) dokonał oceny stosunku korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Stresam (zawierającego substancję czynną etifoksynę), który jest wskazany do stosowania w leczeniu psychosomatycznych objawów lęku.

W świetle ogółu dostępnych wówczas danych stosunek korzyści do ryzyka uznano za pozytywny, pod warunkiem że informacje dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem etifoksyny zostaną zaktualizowane, a dodatkowo uzupełnione o aktualizacje druków informacyjnych o produkcie i rozpowszechnienie komunikatu dotyczącego bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego skierowanego do fachowych pracowników ochrony zdrowia (DHPC). Podmiot odpowiedzialny (MAH) był również zobowiązany do przeprowadzenia następujących badań dodatkowych:

- badanie dotyczące porównania z placebo i lorazepamem we wskazaniu „zaburzenia adaptacyjne lękowe” zgodnie z kryteriami DSM-IV,
- badanie dotyczące potencjału uzależniającego w porównaniu z benzodiazepinami,
- badanie dotyczące oznak interakcji z innymi lekami z zastosowaniem leków przeciwwzakrzepowych i drugie z zastosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych.

Podmiot odpowiedzialny przeprowadził wyżej wymienione badania. W 2015 r. analiza wyników badania *in vitro* oceniającego interakcje między etifoksyną a lekami przeciwwzakrzepowymi (warfaryną i fluindionem) lub doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (etynyloestradiolem i noretysteronem) nie poskutkowało złożeniem wniosku o przeprowadzenie badania u ludzi.

Ponadto ANSM dokonała oceny wyników badania dotyczącego potencjału uzależniającego w porównaniu z benzodiazepinami i stwierdziła, iż wyniki te sugerują, że ryzyko wystąpienia objawów odstawienia związane z leczeniem etifoksyną wydaje się być niższe niż w przypadku lorazepamu. To badanie nie pozwoliło jednak wyciągnąć wniosków dotyczących ryzyka wystąpienia objawów odstawienia w przypadku stosowania etifoksyny przez okres dłuższy niż 28 dni.

W 2018 r. podmiot odpowiedzialny przedstawił ANSM wyniki nowego badania dotyczącego porównania z placebo i z lorazepamem we wskazaniu „zaburzenia adaptacyjne lękowe” (badanie AMETIS). W badaniu AMETIS oceniano skuteczność etifoksyny w porównaniu z placebo w monoterapii w leczeniu zaburzeń adaptacyjnych lękowych.

ANSM uznała, że wyniki badania AMETIS podały w wątpliwość stosunek korzyści do ryzyka etifoksyny i rozpoczęła ponowną ocenę stosunku korzyści do ryzyka etifoksyny.

W dniu 27 maja 2021 r. Francja wszczęła procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE i zwróciła się do CHMP o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Stresam (etifoksyna) oraz o wydanie zalecenia odnośnie do tego, czy stosowne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane czy unieważnione.

## **Ogólne podsumowanie oceny naukowej**

Wyniki badań poprzedzających wprowadzenie produktu do obrotu wykazały, że skuteczność etifoksyny wydaje się zbliżona lub większa niż skuteczność aktywnych produktów porównawczych albo placebo w leczeniu różnych rodzajów zaburzeń lękowych. Jednakże, chociaż były to badania randomizowane i prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, były jednocześnie niewielkie i jednośrodkowe oraz przeprowadzone zostały w latach 70. XX w. i miały kilka ograniczeń metodologicznych, takich jak brak grupy otrzymującej placebo w trzech badaniach, brak zwalidowanych skal oceny nasilenia zaburzeń lękowych (poza jednym badaniem) oraz niejednorodność populacji pacjentów włączonych do badań.

We wszystkich badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu wynik w skali HAM-A w grupie leczonej etifoksyną znacznie się zmniejszył w okresie od rozpoczęcia do zakończenia badania. Istnieją jednak pewne wątpliwości dotyczące bezwzględnego wpływu etifoksyny, ponieważ badania STRETI, ETILOR i ETIZAL przeprowadzono bez grupy otrzymującej placebo, u pacjentów z cięższą postacią zaburzeń adaptacyjnych lękowych w momencie włączenia do badania, z niższą dawką etifoksyny (ETILOR, ETIZAL) i mniejszą liczbą uczestników niż w badaniu AMETIS.

W badaniu AMETIS po 4 tygodniach leczenia zmniejszenie wyniku liczbowego w skali HAM-A w grupie otrzymującej etifoksynę było znaczące na koniec 4-tygodniowego okresu leczenia. Wynik ten był porównywalny z wynikiem zaobserwowanym w badaniu ETILOR (z 25,2 do 11,4) przeprowadzonym u pacjentów z tą samą chorobą. Nie wykazano jednak istotnej statystycznie różnicy pod względem pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności pomiędzy etifoksyną a placebo w populacji pacjentów z zaburzeniami adaptacyjnymi lękowymi. Ponadto nie osiągnięto statystycznie istotnej przewagi grupy leczonej lorazepamem (aktywny lek porównawczy) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Poza tym wpływ placebo widoczny w badaniu AMETIS był większy niż przewidywany według danych opublikowanych w literaturze, a to podaje w wątpliwość możliwość wykazania tym badaniem „bezwzględnej” skuteczności etifoksyny.

Wyniki badań klinicznych wskazują na to, iż tydzień po przerwaniu leczenia (35. dzień) etifoksyną nie następuje ponowne nasilenie zaburzeń lękowych w porównaniu z benzodiazepinami. Wyniki te należy jednak interpretować ostrożnie, gdyż oceniano je tylko w 35. dniu, a nie w późniejszych punktach czasowych.

Przeprowadzono zbiorczą ocenę profilu bezpieczeństwa etifoksyny. W tej ocenie uwzględniono dane z badań klinicznych, dane z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu i dane z piśmiennictwa. Profil bezpieczeństwa etifoksyny obejmuje rzadkie, ale potencjalnie ciężkie niepożądane działania skórne i dotyczące wątroby. Jednak można je odpowiednio opanować, stosując się do ostrzeżeń zawartych w ChPL.

CHMP uznał, że ze względu na znane ryzyko bardzo rzadkich, ale poważnych reakcji skórnych i wątrobowych etifoksyna powinna być przeciwwskazana u pacjentów, u których podczas poprzedniego leczenia etifoksyną wystąpiły ciężkie przypadki zapalenia wątroby lub cytolitycznego zapalenia wątroby oraz ciężkie reakcje skórne, w tym zespół DRESS, zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i uogólnione złuszczone zapalenie skóry, i że należy zmienić treść punktu 4.3 ChPL oraz ulotki informacyjnej dołączonej do opakowania.

CHMP uznał również, że poddane ocenie dane dotyczące bezpieczeństwa są zasadniczo zgodne ze znanym profilem etifoksyny. Jednak CHMP uznał, że w celu uzupełnienia dostępnych już informacji należy zmienić punkty 4.4 i 4.8, aby dostarczyć pacjentom i lekarzom przepisującym lek dodatkowych informacji na temat występowania ciężkich reakcji skórnych, ciężkich reakcji wątrobowych, limfocytowego zapalenia okrężnicy i krwawienia międzymiesiączkowego (metrorrhagii) oraz sposobu postępowania w przypadku ich wystąpienia w warunkach klinicznych. W związku z tym zalecono wprowadzenie odpowiednich zmian w ulotce informacyjnej dołączonej do opakowania.

CHMP uznał, że badanie AMETIS wiąże się z pewnymi ograniczeniami, które wzbudzają zastrzeżenia co do wiarygodności wyników badania. W badaniu nie wykazano przewagi etifoksyny nad placebo, jednak brak jakichkolwiek różnic między grupą otrzymującą placebo a grupą leczoną lorazepamem stanowiącą kontrolę dodatnią wskazuje na to, że w badaniu tym brakowało czułości metody analitycznej. W związku z tym wyników nie uznaje się za wystarczająco miarodajnych, aby stwierdzić brak skuteczności etifoksyny.

Po dokonaniu oceny wszystkich danych CHMP uznał, że nie ma nowych dostępnych dowodów przemawiających za unieważnieniem stosunku korzyści do ryzyka etifoksyny. CHMP uznał ponadto, że

fakt niewykazania w badaniu AMETIS przewagi etifoksyny w porównaniu z placebo, pomimo ograniczeń tego badania, wzbudził wystarczające obawy co do skuteczności etifoksyny, aby uzasadnione było żądanie od podmiotu odpowiedzialnego uzyskania dalszych dowodów na działanie etifoksyny w porejstracyjnym badaniu skuteczności (ang. post-authorisation efficiency study, PAES). Poza tym CHMP zwrócił uwagę na ograniczenia badań prowadzonych po dopuszczeniu produktu do obrotu (omówione powyżej).

Podmiot odpowiedzialny powinien zatem przeprowadzić dobrze zaplanowane i posiadające odpowiednią moc randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną otrzymującą placebo mające na celu ocenę skuteczności etifoksyny z zastosowaniem zwalidowanych skal do pomiaru objawów lęku, i przedłożyć jego wyniki.

W związku z powyższym CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania etifoksyny jest pozytywny, z zastrzeżeniem opisanych wyżej warunków dotyczących pozwoleń na dopuszczenie do obrotu oraz zmian w drukach informacyjnych.

### **Podstawy wydania opinii przez CHMP**

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) rozważył procedurę na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą etifoksyny przeznaczonej do stosowania w leczeniu psychosomatycznych objawów lęku.
- CHMP rozpatrzył całość danych przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu etifoksyny w odpowiedzi na pytania zadane przez CHMP, w tym raport z badania klinicznego AMETIS.
- CHMP uznał, że badanie AMETIS wiąże się z pewnymi ograniczeniami, które wzbudzają zastrzeżenia co do wiarygodności wyników badania. W badaniu nie wykazano przewagi etifoksyny nad placebo, jednak brak jakichkolwiek różnic między grupą otrzymującą placebo a grupą leczoną lorazepamem stanowiącą kontrolę dodatnią wskazuje na to, że w badaniu tym brakowało czułości metody analitycznej. W związku z tym wyniki nie zostały uznane za wystarczająco miarodajne, aby stwierdzić brak skuteczności etifoksyny w zarejestrowanym wskazaniu.
- CHMP uznał ponadto, że ze biorąc pod uwagę fakt niewykazania w badaniu AMETIS przewagi etifoksyny nad placebo, należy przeprowadzić nowe porejstracyjne badanie skuteczności.
- CHMP uznał, że ze względu na znane ryzyko bardzo rzadkich, ale poważnych reakcji skórnych i wątrobowych etifoksyna powinna być przeciwwskazana u pacjentów, u których podczas poprzedniego leczenia etifoksyną wystąpiły ciężkie przypadki zapalenia wątroby lub cytolitycznego zapalenia wątroby oraz ciężkie reakcje skórne, w tym zespół DRESS, zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i uogólnione złuszczone zapalenie skóry, i że należy zmienić treść punktu 4.3 ChPL.
- Ostatecznie CHMP stwierdził, że poddane ocenie dane dotyczące bezpieczeństwa są zasadniczo zgodne ze znanym profilem etifoksyny. Jednak CHMP uznał, że w celu uzupełnienia dostępnych już informacji należy zmienić punkty 4.4 i 4.8, aby dostarczyć pacjentom i lekarzom przepisującym lek dodatkowych informacji na temat występowania ciężkich reakcji skórnych, ciężkich reakcji wątrobowych, limfocytowego zapalenia okrężnicy i krwawienia międzymiesiączkowego (metrorrhagii) oraz sposobu postępowania w przypadku ich wystąpienia w warunkach klinicznych.

### **Opinia CHMP**

W rezultacie CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka etifoksyny pozostaje pozytywny z zastrzeżeniem wprowadzenia zmian w drukach informacyjnych oraz spełnienia opisanych wyżej warunków.

W związku z powyższym CHMP zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla etifoksyny.