

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

În 2012, autoritatea națională competentă din Franța (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) a efectuat o revizuire a raportului beneficiu-risc pentru medicamentul Stresam (care conține substanța activă etifoxină), care este indicat pentru tratamentul manifestărilor psihosomatice ale anxietății.

Având în vedere datele generale disponibile la momentul respectiv, raportul beneficiu-risc a fost considerat pozitiv, cu condiția ca informațiile referitoare la riscurile asociate cu utilizarea etifoxinei să fie actualizate și consolidate suplimentar prin actualizări ale informațiilor referitoare la produs și prin distribuirea unei comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății (DHPC). De asemenea, i s-a solicitat deținătorului autorizației de punere pe piață (DAPP) să efectueze următoarele studii suplimentare:

- studiu comparativ cu placebo și lorazepam în indicația „tulburări de adaptare cu anxietate”, conform criteriilor DSM-IV;
- studiu comparativ de dependență cu benzodiazepinele;
- o investigație a semnalelor de interacțiuni medicamentoase cu anticoagulate și o alta cu contraceptive orale.

DAPP a efectuat studiile menționate mai sus. În 2015, analiza rezultatelor studiului *in vitro* care a examinat interacțiunile dintre etifoxină și anticoagulate (warfarină și fluindionă) sau contraceptive orale (etinilestradiol și noretisteron) nu a dus la solicitarea unui studiu pe subiecți umani.

În plus, ANSM a evaluat rezultatele studiului privind dependența față de benzodiazepine și a concluzionat că aceste rezultate sugerează că riscul de sevraj legat de tratamentul cu etifoxină pare a fi mai scăzut decât în cazul lorazepamului. Cu toate acestea, studiul nu a permis să se ajungă la o concluzie privind riscul de sevraj în cazul utilizării etifoxinei mai mult de 28 de zile.

În 2018, DAPP a furnizat ANSM rezultatele unui nou studiu comparativ cu placebo și lorazepam în indicația „tulburări de adaptare cu anxietate” (studiul AMETIS). Studiul AMETIS a evaluat eficacitatea etifoxinei în comparație cu placebo ca monoterapie în tratamentul tulburărilor de adaptare cu anxietate.

ANSM a considerat că rezultatele studiului AMETIS au pus sub semnul întrebării raportul beneficiu-risc pentru etifoxină și a inițiat o reevaluare a raportului beneficiu-risc pentru etifoxină.

La 27 mai 2021, Franța a declanșat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE și a solicitat ca CHMP să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru Stresam (etifoxină) și să emită o recomandare în care să indice dacă autorizațiile relevante de punere pe piață trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate.

Rezumat general al evaluării științifice

Rezultatele studiilor premergătoare punerii pe piață au arătat că etifoxina pare similară sau superioară comparativelor activi sau placebo în tratamentul diferitelor tipuri de anxietate. Cu toate acestea, deși studiile au fost de tip randomizat și dublu-orb, ele au fost de dimensiuni mici și monocentrice, fiind efectuate în anii 1970 și având mai multe limitări metodologice, cum ar fi lipsa unui braț placebo în trei studii, lipsa unor scale validate de anxietate (cu excepția unui studiu) și eterogenitatea populației incluse.

În toate studiile efectuate ulterior punerii pe piață, scorul HAM-A în grupul tratat cu etifoxină a scăzut semnificativ între începutul și sfârșitul studiului. Cu toate acestea, există unele incertitudini cu privire la efectul absolut al etifoxinei deoarece studiile STRETI, ETILOR și ETIZAL au fost efectuate fără un braț

placebo, la pacienți cu ADWA mai severă în momentul includerii, cu doză mai mică de etifoxină (ETILOR, ETIZAL) și cu un număr mai mic de participanți decât cel din studiul AMETIS.

În studiul AMETIS, după 4 săptămâni de tratament, scăderea scorului HAM-A în grupul tratat cu etifoxină a fost pronunțată la sfârșitul perioadei de tratament de 4 săptămâni. Acest rezultat a fost comparabil cu cel observat în studiul ETILOR (de la 25,2 la 11,4) efectuat la pacienți cu aceeași afecțiune. Cu toate acestea, nu a fost demonstrată o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește eficacitatea primară și secundară între etifoxină și placebo la populația de pacienți cu tulburare de adaptare cu anxietate. În plus, nu s-a ajuns la o superioritate statistică a grupului tratat cu lorazepam (comparator activ) față de grupul tratat cu placebo. Mai mult, efectul placebo demonstrat în cadrul studiului AMETIS a fost mai mare decât cel anticipat pe baza datelor publicate în literatura de specialitate, ceea ce pune sub semnul întrebării capacitatea studiului de a demonstra eficacitatea „absolută” a etifoxinei.

În comparație cu benzodiazepinele, în general, rezultatele studiilor clinice sugerează că, la o săptămână după întreruperea tratamentului cu etifoxină (ziua 35), nu pare să existe un rebound al anxietății. Aceste rezultate trebuie interpretate însă cu precauție, întrucât evaluarea a avut loc doar în ziua 35 și nu la momente ulterioare.

A fost efectuată o revizuire cumulativă a profilului de siguranță al etifoxinei. Această revizuire a inclus date din studiile clinice, date ulterioare punerii pe piață și date din literatura de specialitate. Profilul de siguranță al etifoxinei include reacții adverse dermatologice și hepatice rare, dar potențial grave. Totuși, acestea pot fi gestionate în mod adecvat prin atenționările din RCP.

CHMP a considerat că, din cauza riscului cunoscut de reacții dermatologice și hepatice foarte rare, dar grave, etifoxina trebuie contraindicată la pacienții cu cazuri severe de hepatită sau hepatită citolitică și reacții dermatologice severe, inclusiv sindrom DRESS, sindrom Stevens-Johnson (SJS) și dermatită exfoliativă generalizată, apărute în cursul tratamentului anterior cu etifoxină, iar punctul 4.3 din RCP, precum și prospectul trebuie modificate.

De asemenea, CHMP a considerat că datele de siguranță revizuite au fost, în general, în conformitate cu profilul cunoscut al etifoxinei. Totuși, pentru a completa informațiile deja disponibile, CHMP a considerat că punctele 4.4 și 4.8 trebuie modificate pentru a furniza informații suplimentare pacienților și medicilor prescriptori cu privire la apariția reacțiilor dermatologice severe, a reacțiilor hepatice severe, a colitei limfocitare și a metroragiei și la modul de gestionare a acestora în condiții clinice. În consecință, s-a recomandat modificarea corespunzătoare a prospectului.

CHMP a considerat că studiul AMETIS a prezentat unele limitări care au ridicat semne de întrebare cu privire la valabilitatea rezultatelor studiului. Studiul nu a reușit să demonstreze superioritatea etifoxinei față de placebo; cu toate acestea, absența oricărei diferențe între grupul tratat cu placebo și grupul tratat cu lorazepam, utilizat ca referință pozitivă în cadrul studiului, sugerează lipsa sensibilității de testare a acestui studiu. Prin urmare, rezultatele nu sunt considerate suficient de solide pentru a stabili lipsa eficacității etifoxinei.

În urma evaluării tuturor datelor, CHMP a considerat că nu sunt disponibile dovezi noi care să susțină modificarea raportului beneficiu-risc pentru etifoxină. Cu toate acestea, CHMP a considerat, de asemenea, că eșecul studiului AMETIS de a demonstra superioritatea etifoxinei față de placebo a ridicat, în pofida limitărilor studiului respectiv, suficiente motive de îngrijorare privind eficacitatea etifoxinei pentru a justifica solicitarea ca DAPP să obțină dovezi suplimentare privind efectul etifoxinei în urma unui studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA). De asemenea, CHMP a remarcat limitările studiilor post-autorizare (discutate mai sus).

Prin urmare, DAPP trebuie să efectueze și să prezinte rezultatele unui studiu clinic randomizat controlat cu placebo, bine conceput și cu resurse corespunzătoare, pentru a evalua eficacitatea etifoxinei, utilizând scale validate pentru a măsura manifestările de anxietate.

Având în vedere cele de mai sus, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru etifoxină este favorabil sub rezerva condiției pentru autorizațiile de punere pe piață și a modificărilor informațiilor referitoare la produs astfel cum sunt descrise mai sus.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât,

- Comitetul pentru Medicamente de Uz Uman (CHMP) a analizat sesizarea făcută în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru etifoxină pentru utilizarea în tratamentul manifestărilor psihosomatice ale anxietății.
- CHMP a analizat toate datele prezentate de DAPP pentru etifoxină ca răspuns la întrebările CHMP, inclusiv raportul studiului clinic pentru studiul AMETIS.
- CHMP a considerat că studiul AMETIS a prezentat unele limitări care au ridicat semne de întrebare cu privire la valabilitatea rezultatelor studiului. Studiul nu a reușit să demonstreze superioritatea etifoxinei față de placebo; cu toate acestea, absența oricărei diferențe între grupul tratat cu placebo și grupul tratat cu lorazepam, utilizat ca referință pozitivă în cadrul studiului, sugerează lipsa sensibilității de testare a acestui studiu. Prin urmare, rezultatele nu au fost considerate suficient de solide pentru a stabili lipsa eficacității etifoxinei în indicația autorizată.
- CHMP a considerat, de asemenea, că, având în vedere eșecul studiului AMETIS de a demonstra superioritatea etifoxinei față de placebo, trebuie efectuat un nou studiu de eficacitate post-autorizare.
- CHMP a considerat că, din cauza riscului cunoscut de reacții dermatologice și hepatice foarte rare, dar grave, etifoxina trebuie contraindicată la pacienții cu cazuri severe de hepatită sau hepatită citolică și reacții dermatologice severe, inclusiv sindrom DRESS, sindrom Stevens-Johnson (SJS) și dermatită exfoliativă generalizată, apărute în cursul tratamentului anterior cu etifoxină, iar punctul 4.3 trebuie modificat.
- În final, CHMP a considerat că datele de siguranță revizuite au fost, în general, în conformitate cu profilul cunoscut al etifoxinei. Totuși, pentru a completa informațiile deja disponibile, CHMP a considerat că punctele 4.4 și 4.8 trebuie modificate pentru a furniza informații suplimentare pacienților și medicilor prescriptori cu privire la apariția reacțiilor dermatologice severe, a reacțiilor hepatice severe, a colitei limfocitare și a metroragiei și la modul de gestionare a acestora în condiții clinice.

Avizul CHMP

În consecință, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru etifoxină rămâne favorabil sub rezerva modificărilor aduse informațiilor referitoare la produs și a condițiilor descrise mai sus.

Prin urmare, CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru etifoxină.