

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

V roku 2012 príslušný vnútroštátny orgán vo Francúzsku (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) vykonal preskúmanie pomeru prínosu a rizika lieku Stresam (obsahujúceho liečivo etifoxín), ktorý je indikovaný na liečbu psychosomatických prejavov úzkosti.

Vzhľadom na všetky údaje, ktoré boli v tom čase k dispozícii, sa pomer prínosu a rizika považoval za pozitívny pod podmienkou, že informácie o rizikách súvisiacich s používaním etifoxínu budú aktualizované a ďalej spresnené aktualizáciou informácií o lieku (PI) a distribúciou priameho oznámenia zdravotníckym pracovníkom (DHPC). Držiteľ povolenia na uvedenie na trh mal tiež uskutočniť tieto doplnujúce štúdie:

- štúdiu, v ktorej sa liek porovná s placebom a lorazepamom v indikácii na „poruchy adaptácie s úzkosťou“ v súlade s kritériami DSM-IV,
- štúdiu závislosti v porovnaní s benzodiazepínmi,
- preskúmanie signálov liekových interakcií s antikoagulanciami a preskúmanie signálov liekových interakcií s perorálnou antikoncepciou.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh uskutočnil uvedené štúdie. V roku 2015 z analýzy výsledkov štúdie *in vitro*, v ktorej sa skúmali interakcie medzi etifoxínom a antikoagulanciami (warfarín a fluindión) alebo perorálnou antikoncepciou (etinylestradiol a noretisterón), nevyplývala potreba štúdie s ľuďmi.

Agentúra ANSM vyhodnotila aj výsledky štúdie závislosti v porovnaní s benzodiazepínmi a dospela k záveru, že podľa týchto výsledkov sa riziko vysadenia liečby etifoxínom zdá byť nižšie ako v prípade lorazepamu. Na základe tejto štúdie však nebolo možné dospieť k záveru vzhľadom na riziko vysadenia v prípade, ak sa etifoxín podáva dlhšie ako 28 dní.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil v roku 2018 agentúre ANSM výsledky novej štúdie v porovnaní s placebom a lorazepamom v indikácii na „poruchy adaptácie s úzkosťou“ (štúdia AMETIS). V štúdii AMETIS sa hodnotila účinnosť etifoxínu v porovnaní s placebom v monoterapii pri liečbe porúch adaptácie s úzkosťou.

Agentúra ANSM usúdila, že výsledky štúdie AMETIS spochybnili pomer prínosu a rizika etifoxínu, a začala opätovné posúdenie pomeru prínosu a rizika etifoxínu.

Dňa 27. mája 2021 Francúzsko iniciovalo postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES a požiadalo výbor CHMP, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika lieku Stresam (etifoxín) a aby vydal odporúčanie, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia

Výsledky štúdií pred uvedením na trh preukázali, že etifoxín sa pri liečbe rôznych druhov úzkosti javí ako podobný alebo lepší než porovnávacie lieky alebo placebo. Hoci tieto štúdie boli randomizované a dvojito zaslepené, boli to malé a monocentrické štúdie uskutočnené v 70. rokoch 20. storočia a mali niekoľko metodických nedostatkov, ako sú absencia ramena s placebom v troch štúdiách, absencia validovanej stupnice úzkosti (okrem jednej štúdie) a heterogenosť skúmanej populácie.

Vo všetkých štúdiách, ktoré sa uskutočnili po uvedení lieku na trh, sa skóre HAM-A v skupine liečenej etifoxínom výrazne znížilo medzi začiatkom a koncom štúdie. Sú však určité nejasnosti, pokiaľ ide o absolútny účinok etifoxínu, pretože štúdie STRETI, ETILOR a ETIZAL sa uskutočnili bez ramena s placebom, u pacientov so závažnejšou ADWA pri zaradení, s nižšou dávkou etifoxínu (ETILOR, ETIZAL) a s nižším počtom účastníkov než v štúdii AMETIS.

V štúdií AMETIS bolo po štyroch týždňoch liečby v skupine liečenej etifoxínom zaznamenané zníženie skóre HAM-A na konci štvortýždňového obdobia liečby. Tento výsledok bol porovnateľný s výsledkom pozorovaným v štúdií ETILOR (z 25,2 na 11,4), ktorá sa uskutočnila u pacientov s rovnakým ochorením. Štatisticky významný rozdiel v primárnej a sekundárnej účinnosti medzi etifoxínom a placebo v populácii pacientov s poruchou adaptácie s úzkosťou však nebol preukázaný. Navyše nebola dosiahnutá štatistická superiornosť skupiny liečenej lorazepamom (porovnávacím liekom) v porovnaní so skupinou liečenou placebo. Okrem toho bol účinok placeba preukázaný v štúdií AMETIS väčší, než sa očakávalo na základe údajov uverejnených v literatúre, čo vyvoláva otázky o schopnosti štúdie preukázať „absolútnu“ účinnosť etifoxínu.

V porovnaní s benzodiazepínmi z výsledkov klinických skúšaní celkovo vyplýva, že jeden týždeň po prerušení liečby (35. deň) etifoxínom podľa všetkého nedochádza k návratu úzkosti. Tieto výsledky by sa však mali interpretovať opatrne, pretože sa hodnotili len na 35. deň, ale nie v neskorších časových bodoch.

Uskutočnilo sa kumulatívne preskúmanie bezpečnostného profilu etifoxínu. Do preskúmania boli zahrnuté údaje z klinických skúšaní, praxe po uvedení lieku na trh a literatúry. Bezpečnostný profil etifoxínu zahŕňa zriedkavé, ale potenciálne závažné dermatologické a hepatálne nežiaduce reakcie. Tieto však možno vhodným spôsobom riešiť upozorneniami v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Výbor CHMP usúdil, že vzhľadom na známe riziko veľmi zriedkavých, ale závažných dermatologických a hepatálnych reakcií má byť etifoxín kontraindikovaný u pacientov, u ktorých sa vyskytli závažné prípady hepatitídy alebo cytolytickej hepatitídy a závažné dermatologické reakcie vrátane syndrómu DRESS, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a generalizovanej exfoliatívnej dermatitídy počas predchádzajúcej liečby etifoxínom, a má sa zmeniť časť 4.3 súhrnu charakteristických vlastností lieku, ako aj písomná informácia pre používateľa.

Výbor CHMP tiež usúdil, že preskúmané údaje o bezpečnosti sú vo všeobecnosti v súlade so známym profilom etifoxínu. Na doplnenie informácií, ktoré už sú k dispozícii, však výbor CHMP usúdil, že časti 4.4 a 4.8 by sa mali zmeniť a doplniť tak, aby poskytli pacientom a predpisujúcim lekárom ďalšie informácie o výskyte závažných dermatologických reakcií, závažných hepatálnych reakcií, lymfocytickej kolitídy a metrorágie a o tom, ako ich zvládnuť v klinickom prostredí. V súlade s tým boli odporúčené zmeny v písomnej informácii pre používateľa.

Výbor CHMP usúdil, že štúdia AMETIS má určité nedostatky, ktoré vyvolali obavy týkajúce sa platnosti výsledkov skúšania. V štúdií sa nepreukázala superiornosť etifoxínu voči placebo, avšak absencia akéhokoľvek rozdielu medzi skupinou užívajúcou placebo a skupinou užívajúcou lorazepam, ktorá bola v štúdií použitá ako pozitívna referencia, naznačuje, že citlivosť testu v štúdií nebola dostatočná. Výsledky sa preto nepovažujú za dostatočne presvedčivé na stanovenie toho, že etifoxín nemá účinnosť.

Výbor CHMP po posúdení všetkých údajov usúdil, že k dispozícii nie sú žiadne nové dôkazy v prospech zmeny pomeru prínosu a rizika etifoxínu. Výbor CHMP však ďalej usúdil, že skutočnosť, že štúdia AMETIS nepreukázala superiornosť etifoxínu voči placebo, vyvolala napriek obmedzeniam uvedenej štúdie dostatočné výhrady ohľadne účinnosti etifoxínu, aby bolo opodstatnené žiadať od držiteľa povolenia na uvedenie na trh ďalšie dôkazy o účinku etifoxínu v podobe štúdie účinnosti po uvedení na trh (PAES). Výbor CHMP tiež poukázal na nedostatky štúdií po schválení (opísané vyššie).

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh preto musí uskutočniť dobre navrhnutú a randomizovanú klinickú štúdiu kontrolovanú placebo s dostatočnou výpovednou hodnotou na posúdenie účinnosti etifoxínu s použitím validovaných stupníc na meranie prejavov úzkosti a predložiť jej výsledky.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor CHMP dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika etifoxínu je priaznivý za predpokladu podmienky pre vydanie povolení na uvedenie na trh a zmien v informáciách o lieku opísaných vyššie.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Kedže

- Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) zvážil postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre etifoxín na použitie pri liečbe psychosomatických prejavov úzkosti.
- Výbor CHMP zvážil všetky údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh pre etifoxín v odpovedi na otázky výboru CHMP vrátane správy o klinickej štúdii pre štúdiu AMETIS.
- Výbor CHMP usúdil, že štúdia AMETIS má určité nedostatky, ktoré vyvolali obavy týkajúce sa platnosti výsledkov skúšania. V štúdii sa nepreukázala superiornosť etifoxínu voči placebo, avšak absencia akéhokoľvek rozdielu medzi skupinou užívajúcou placebo a skupinou užívajúcou lorazepam, ktorá bola v štúdii použitá ako pozitívna referencia, naznačuje, že citlivosť testu v štúdii nebola dostatočná. Výsledky sa preto nepovažovali za dostatočne presvedčivé na stanovenie toho, že etifoxín nemá účinnosť v schválenej indikácii.
- Výbor CHMP ďalej usúdil, že vzhľadom na to, že štúdia AMETIS nepreukázala superiornosť etifoxínu voči placebo, má sa vykonať nová štúdia účinnosti po vydaní povolenia.
- Výbor CHMP usúdil, že vzhľadom na známe riziko veľmi zriedkavých, ale závažných dermatologických a hepatálnych reakcií má byť etifoxín kontraindikovaný u pacientov, u ktorých sa vyskytli závažné prípady hepatitídy alebo cytolytickej hepatitídy a závažné dermatologické reakcie vrátane syndrómu DRESS, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a generalizovanej exfoliatívnej dermatitídy počas predchádzajúcej liečby etifoxínom, a má sa zmeniť časť 4.3.
- Výbor CHMP záverom usúdil, že preskúmané údaje o bezpečnosti sú vo všeobecnosti v súlade so známym profilom etifoxínu. Na doplnenie informácií, ktoré už sú k dispozícii, však výbor CHMP usúdil, že časti 4.4 a 4.8 by sa mali zmeniť a doplniť tak, aby poskytli pacientom a predpisujúcim lekárom ďalšie informácie o výskyte závažných dermatologických reakcií, závažných hepatálnych reakcií, lymfocytickej kolitídy a metrorágie a o tom, ako ich zvládnuť v klinickom prostredí.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP sa preto domnieva, že pomer prínosu a rizika etifoxínu ostáva priaznivý za predpokladu, že sa vykonajú zmeny v informáciách o lieku, a za predpokladu, že sa splnia vyššie opísané podmienky.

Výbor CHMP preto odporúča zmenu v povoleniach na uvedenie etifoxínu na trh.