

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Leta 2012 je francoski pristojni nacionalni organ (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) opravil pregled razmerja med koristmi in tveganji zdravila Stresam (ki vsebuje učinkovino etifoksina), ki je indicirano za zdravljenje psihosomatskih manifestacij anksioznosti.

Ob upoštevanju vseh podatkov, ki so bili takrat na voljo, je bilo razmerje med koristmi in tveganji zdravila ocenjeno kot pozitivno pod pogojem, da se informacije v zvezi s tveganji, povezanimi z uporabo etifoksina, posodobijo in dodatno podkrepijo s posodobitvijo informacij o zdravilu ter razpošiljanjem neposrednega obvestila zdravstvenim delavcem. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je moral izvesti tudi naslednje dodatne študije:

- študijo v primerjavi s placebom in lorazepamom pri indikaciji „motnje pri prilagajanju z anksioznostjo“ v skladu z merili DSM-IV;
- študijo odvisnosti v primerjavi z benzodiazepini.
- raziskavo znakov medsebojnega delovanja z antikoagulantmi in še raziskavo s peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je izvedel navedene študije. Leta 2015 pri analizi rezultatov študije *in vitro*, v kateri so proučevali medsebojno delovanje med etifoksinom in antikoagulantmi (varfarinom in fluindionom) ali peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi (etinilestradiolom in noretisteronom), ni bilo treba izvesti študije pri ljudeh.

Poleg tega je agencija ANSM ocenila rezultate študije odvisnosti v primerjavi z benzodiazepini in ugotovila, da navedeni rezultati kažejo, da se zdi tveganje za umik, povezano z zdravljenjem z etifoksinom, manjše kot pri zdravljenju z lorazepamom. Vendar na podlagi študije ni bilo mogoče sklepati o tveganju za umik v primeru uporabe etifoksina, ki traja več kot 28 dni.

Leta 2018 je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom agenciji ANSM predložil rezultate nove študije v primerjavi s placebom in lorazepamom pri indikaciji „motnje prilagajanja z anksioznostjo“ (študija AMETIS). V študiji AMETIS so ocenjevali učinkovitost etifoksina v primerjavi s placebom v obliki monoterapije pri zdravljenju motenj prilagajanja z anksioznostjo.

Agencija ANSM je menila, da so rezultati študije AMETIS glede razmerja med koristmi in tveganji etifoksina vprašljivi ter sprožila ponovno oceno razmerja med koristmi in tveganji za etifoksina.

Francija je 27. maja 2021 sprožila napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in odbor CHMP zaprosila, naj oceni vpliv navedenih pomislekov glede razmerja med koristmi in tveganji zdravila Stresam (etifoksina) ter izda priporočilo o tem, ali je treba zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohraniti, spremeniti, začasno preklicati ali ukiniti.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja

Rezultati študij pred dajanjem zdravila na trg so pokazali, da se zdi, da je etifoksina pri zdravljenju različnih vrst anksioznosti bodisi podoben primerjalnim zdravilom ali placebo bodisi učinkovitejši od njih. Toda čeprav so bile te študije randomizirane in dvojno slepe, je šlo za majhne in monocentrične študije, opravljene v sedemdesetih letih 20. stoletja, z več metodološkimi omejitvami, kot so odsotnost skupine s placebom v treh študijah, odsotnost potrjenih lestvic anksioznosti (razen v eni študiji) in heterogenost vključene populacije.

V vseh študijah, opravljenih v obdobju trženja, se je rezultat po HAM-A v skupini, ki je prejela etifoksina, med začetkom in koncem študije opazno zmanjšal. Vendar obstaja nekaj negotovosti glede absolutnega učinka etifoksina, saj so študije STRETI, ETILOR in ETIZAL opravili brez skupine, ki bi prejela placebo, in sicer pri bolnikih s hujšo obliko ADWA ob vključitvi v študijo, z manjšim odmerkom etifoksina (ETILOR, ETIZAL), v študiji AMETIS pa tudi z manjšim številom udeležencev.

V študiji AMETIS se je po štirih tednih zdravljenja zmanjšanje rezultata HAM-A v skupini, ki je prejela etifoksin, pokazalo ob koncu štiritedenskega zdravljenja. Ta rezultat je bil primerljiv z rezultatom iz študije ETILOR (s 25,2 na 11,4), opravljene pri bolnikih z enako boleznijo. Vendar statistično značilne razlike v smislu primarne in sekundarne učinkovitosti med etifoksinom in placebo pri populaciji bolnikov z motnjo prilagajanja z anksioznostjo niso dokazali. Poleg tega ni bila dosežena statistična superiornost skupine, ki je prejela lorazepam (zdravilno primerjalno zdravilo), v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Učinek placeba, prikazan v študiji AMETIS, je bil tudi večji od učinka, pričakovanega na podlagi podatkov iz literature, kar postavlja vprašanje, ali je bilo s študijo možno dokazati „absolutno“ učinkovitost etifoksina.

Za razliko od benzodiazepinov rezultati kliničnih preskušanj na splošno kažejo, da en teden po prenehanju zdravljenja z etifoksinom (35. dan) ne kaže, da bi prišlo do ponovnega pojava anksioznosti. Vendar je pri razlagi teh rezultatov potrebna previdnost, saj je bila ocena opravljena samo 35. dan in ne tudi pozneje.

Opravljen je bil kumulativni pregled varnostnega profila etifoksina. Obsegal je pregled iz kliničnih preskušanj, obdobja trženja zdravila in literature. Varnostni profil etifoksina vključuje redke, vendar potencialno resne neželene učinke v obliki dermatoloških in jetrnih reakcij. Vendar se ti lahko ustrezno obravnavajo z opozorili v povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Odbor CHMP je menil, da mora biti zaradi znanega tveganja za zelo redke, vendar resne dermatološke in jetrne reakcije etifoksin kontraindiciran pri bolnikih, ki so imeli pri predhodnem zdravljenju z etifoksinom hude primere hepatitisa ali citolitičnega hepatitisa in hude dermatološke reakcije, vključno s sindromom DRESS, Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in generaliziranim eksfoliativnim dermatitisom, ter da je treba spremeniti poglavje 4.3 povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo.

Menil je tudi, da so pregledani podatki o varnosti na splošno v skladu z znanim profilom etifoksina. Da bi dopolnili informacije, ki so že na voljo, pa je menil, da je treba spremeniti poglavji 4.4 in 4.8, da se bolnikom in predpisovalcem zdravil zagotovijo dodatne informacije o pojavu hudih dermatoloških reakcij, hudih jetrnih reakcij, limfocitnega kolitisa in metroragije ter o načinih njihovega obvladovanja v kliničnem okolju. V skladu s tem so bile priporočene spremembe navodila za uporabo.

Odbor CHMP je menil, da študija AMETIS predstavlja nekatere omejitve, ki so vzbudile pomisleke o veljavnosti rezultatov preskušanja. Študija ni pokazala superiornosti etifoksina v primerjavi s placebo, vendar pa dejstvo, da ni bilo razlik med skupinama, ki sta prejeli placebo oziroma lorazepam, kar je bilo v študiji uporabljeno kot pozitivna referenca, kaže, da to preskušanje ni bilo občutljivo. Zato se rezultati ne štejejo za dovolj zanesljive, da bi lahko potrdili, da etifoksin ni učinkovit.

Odbor CHMP je po oceni vseh podatkov menil, da novi dokazi, ki bi podpirali preobrat razmerja med koristmi in tveganji etifoksina, niso na voljo. Prav tako je menil, da se je zaradi študije AMETIS, ki ni dokazala superiornosti etifoksina v primerjavi s placebo, kljub omejitvam navedene študije pojavilo dovolj pomislekov o učinkovitosti etifoksina, ki upravičujejo zahtevo, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pridobi dodatne dokaze o učinkovitosti etifoksina v obliki študije učinkovitosti po pridobitvi dovoljenja za promet (Post-Authorisation Efficacy Study – PAES). Upošteval je tudi omejitve študij po odobritvi (opisane zgoraj).

Zato mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate dobro zasnovanega randomiziranega, s placebo kontroliranega kliničnega preskušanja z ustrezno močjo, da oceni učinkovitost etifoksina z uporabo potrjenih lestvic za merjenje znakov anksioznosti.

Ob upoštevanju zgoraj navedenega je odbor CHMP zaključil, da je razmerje med koristmi in tveganji etifoksina ugodno, če se upoštevajo zgoraj opisani pogoji dovoljenj za promet z zdravilom in spremembe informacij o zdravilu.

Razlogi za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je obravnaval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravilo etifoksin za uporabo pri zdravljenju psihosomatskih manifestacij anksioznosti;
- odbor CHMP je upošteval vse podatke, ki jih je kot odgovor na njegova vprašanja predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, vključno s poročilom o klinični študiji za študijo AMETIS;
- odbor CHMP je menil, da študija AMETIS predstavlja nekatere omejitve, ki so vzbudile pomisleke o veljavnosti rezultatov preskušanja. Študija ni pokazala superiornosti etifoksina v primerjavi s placebo, vendar pa dejstvo, da ni bilo razlik med skupinama, ki sta prejemale placebo oziroma lorazepam, kar je bilo v študiji uporabljeno kot pozitivna referenca, kaže, da to preskušanje ni bilo občutljivo. Zato se rezultati ne štejejo za dovolj zanesljive, da bi lahko potrdili, da pri odobreni indikaciji etifoksin ni učinkovit;
- odbor CHMP je nadalje menil, da je treba glede na to, da študija AMETIS ni dokazala superiornosti etifoksina v primerjavi s placebo, izvesti novo študijo učinkovitosti po pridobitvi dovoljenja za promet;
- odbor CHMP je menil, da mora biti zaradi znanega tveganja za zelo redke, vendar resne dermatološke in jetrne reakcije etifoksin kontraindiciran pri bolnikih, ki so imeli pri predhodnem zdravljenju z etifoksinom hude primere hepatitisa ali citolitičnega hepatitisa in hude dermatološke reakcije, vključno s sindromom DRESS, Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in generaliziranim eksfoliativnim dermatitisom, ter da je treba spremeniti poglavje 4.3;
- odbor CHMP je na koncu menil, da so pregledani podatki o varnosti na splošno v skladu z znanim profilom etifoksina. Da bi dopolnili informacije, ki so že na voljo, pa je menil, da je treba spremeniti poglavji 4.4 in 4.8, da se bolnikom in predpisovalcem zdravil zagotovijo dodatne informacije o pojavu hudih dermatoloških reakcij, hudih jetrnih reakcij, limfocitnega kolitisa in metroragije ter o načinih njihovega obvladovanja v kliničnem okolju.

Mnenje odbora CHMP

Odbor CHMP posledično meni, da je razmerje med koristmi in tveganji etifoksina še naprej ugodno, če se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu in pogoji.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo etifoksin.