

**Bilaga II**  
**Vetenskapliga slutsatser**

## Vetenskapliga slutsatser

År 2012 granskade den franska nationella behöriga myndigheten (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) nytta-riskförhållandet för läkemedlet Stresam (som innehåller den aktiva substansen etifoxin), som är avsett för behandling av psykosomatiska manifestationer av ångest.

Mot bakgrund av de övergripande data som fanns tillgängliga vid den tidpunkten ansågs nytta-riskförhållandet vara gynnsamt förutsatt att informationen om riskerna vid användning av etifoxin uppdaterades och stärktes ytterligare genom uppdateringar av produktinformationen och spridning av ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev). Det ställdes även krav på att innehavaren av godkännande för försäljning skulle utföra följande ytterligare studier:

- En studie mot placebo och lorazepam vid indikationen "anpassningsstörningar med ångest" i enlighet med DSM-IV-kriterierna.
- En beroendestudie mot bensodiazepiner.
- En undersökning av signaler på läkemedelsinteraktioner med antikoagulantia och en annan med orala preventivmedel.

Innehavaren av godkännande för försäljning utförde de ovannämnda studierna. Analysen av resultaten av studien *in vitro* från 2015, där interaktioner mellan etifoxin och antikoagulantia (warfarin och fluindion) eller orala preventivmedel (etinylestradiol och noretisteron) undersöktes, ledde inte till någon begäran om en studie på människor.

ANSM bedömde vidare resultaten från studien om beroende i förhållande till bensodiazepiner och drog slutsatsen att de nämnda resultaten tyder på att risken för utsättning på grund av etifoxinbehandling tycks vara lägre än för lorazepam. Av studien kunde dock ingen slutsats dras om risken för utsättning vid användning av etifoxin i mer än 28 dagar.

Resultaten av en ny studie mot placebo och lorazepam vid indikationen "anpassningsstörningar med ångest" (AMETIS-studien) överlämnades 2018 till ANSM av innehavaren av godkännande för försäljning. I AMETIS-studien utvärderades effekten av etifoxin jämfört med placebo som monoterapi vid behandling av anpassningsstörningar med ångest.

ANSM ansåg att resultaten från AMETIS-studien satte nytta-riskförhållandet för etifoxin ifråga och inledde en omprövning av etifoxins nytta-riskförhållande.

Den 27 maj 2021 inledde Frankrike ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG och uppmanade CHMP att bedöma de ovanstående farhågornas påverkan på nytta-riskförhållandet för Stresam (etifoxin) samt att utfärda en rekommendation om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

## Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen

Resultaten av studier före godkännande för försäljning visar att etifoxin liknar eller överträffar jämförelseläkemedlen eller placebo vid behandling av olika typer av ångest. Dessa studier var visserligen randomiserade och dubbelblinda, men de var små, monocentriska studier som genomfördes på 1970-talet och har flera metodologiska begränsningar, såsom avsaknad av en placeboarm i tre studier, inga ångestvaliderade skalor (förutom en studie) samt heterogenitet hos den ingående populationen.

I alla studier som utfördes efter godkännandet för försäljning minskade HAM-A-poängen i etifoxin-gruppen markant mellan studiens början och slut. Viss osäkerhet råder dock vad gäller den absoluta effekten av etifoxin eftersom STRETI, ETILOR och ETIZAL-studierna har utförts utan en placeboarm, på

patienter med allvarligare anpassningsstörningar med ångest vid inklusion, med en lägre etifoxin-dosering (ETILOR, ETIZAL) och med ett lägre antal deltagare än i AMETIS-studien.

I AMETIS-studien noterades efter 4 veckors behandling att minskningen av HAM-A-poängen i etifoxin-gruppen var uttalad vid slutet av den 4 veckor långa behandlingsperioden. Detta resultat var jämförbart med det som sågs i ETILOR-studien (från 25,2 till 11,4) som utfördes på patienter med samma sjukdom. Emellertid påvisades ingen statistiskt signifikant skillnad i primär och sekundär effekt mellan etifoxin och placebo i populationen av patienter med anpassningsstörningar med ångest. Dessutom kunde ingen statistisk överlägsenhet ses för lorazepam-gruppen (jämförelseläkemedel) jämfört med placebogruppen. Vidare var den placeboeffekt som visades i AMETIS-studien större än förväntat baserat på de uppgifter som publicerats i litteraturen, vilket ifrågasätter studiens förmåga att påvisa etifoxins "absoluta" effekt.

I jämförelse med bensodiazepiner verkar resultaten av de kliniska prövningarna totalt sett inte tyda på en återkomst av ångest en vecka efter att behandlingen med etifoxin avbrutits (dag 35). Dessa resultat bör dock tolkas med försiktighet eftersom de endast utvärderades på dag 35 och inte senare.

En kumulativ granskning av etifoxins säkerhetsprofil utfördes. Denna granskning omfattade kliniska prövningar, situationen efter godkännande för försäljning och litteraturgranskning. I säkerhetsprofilen för etifoxin ingår sällsynta men potentiellt allvarliga dermatologiska och hepatiska biverkningar. Dessa kan dock hanteras på lämpligt sätt genom varningar i produktresumén.

På grund av den kända risken för mycket sällsynta men allvarliga dermatologiska och hepatiska reaktioner fann CHMP att etifoxin bör kontraindiceras för patienter som har haft svår hepatit eller cytolytisk hepatit och allvarliga dermatologiska reaktioner, inräknat DRESS-syndrom, Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och exfoliativ generaliserad dermatit, under tidigare behandling med etifoxin, och att avsnitt 4.3 i produktresumén samt bipacksedeln bör ändras.

CHMP fann även att de granskade säkerhetsuppgifterna i allmänhet överensstämde med den kända profilen för etifoxin. För att komplettera den redan tillgängliga informationen fann dock CHMP att avsnitten 4.4 och 4.8 bör ändras för att ge ytterligare information till patienter och förskrivare om förekomsten av allvarliga dermatologiska reaktioner, allvarliga hepatiska reaktioner, lymfocytär kolit och metrorragi samt om hur dessa ska hanteras i den kliniska miljön. Ändringar i bipacksedeln rekommenderades i enlighet med detta.

CHMP ansåg att AMETIS-studien innehöll vissa begränsningar som gav upphov till farhågor om prövningsresultatets validitet. Studien kunde inte visa att etifoxin överträffade placebo. Avsaknaden av en skillnad mellan placebogruppen och lorazepam-gruppen, som användes som positiv referens i studien, tyder dock på att denna prövning saknade analyskänslighet. Resultatets tillförlitlighet anses därför vara otillräcklig för att fastställa att etifoxin saknar effekt.

Efter att ha bedömt samtliga data fann CHMP att det inte fanns några nya belägg till stöd för att ändra det fastställda nytta-riskförhållandet för etifoxin. CHMP ansåg dock också att det faktum att AMETIS-studien inte kunde påvisa att etifoxin överträffade placebo, trots begränsningarna i den nämnda studien, föranledde tillräckliga farhågor över etifoxins effekt för att motivera att innehavaren av godkännande för försäljning åläggs att inhämta ytterligare belägg för effekten av etifoxin som en effektstudie efter godkännandet för försäljning (PAES). Dessutom noterade CHMP begränsningarna i studierna efter godkännandet för försäljning (de begränsningar som nämnts ovan).

Därför bör innehavaren av godkännande för försäljning utföra och lämna in resultaten från en välutformad och lämpligt underbyggd randomiserad placebokontrollerad klinisk prövning för att bedöma effekten av etifoxin, och i samband med detta använda sig av validerade skalor för att mäta manifestationer av ångest.

Mot denna bakgrund fann CHMP att nytta-riskförhållandet för etifoxin är gynnsamt under förutsättning att villkoret för godkännandena för försäljning och ändringarna i produktinformationen uppfylls enligt vad som beskrivits ovan.

### **Skäl till yttrandet från kommittén för humanläkemedel**

Skälen är följande:

- Kommittén för humanläkemedel (CHMP) har beaktat förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för etifoxin som behandling av psykosomatiska manifestationer av ångest.
- CHMP har beaktat samtliga data som lämnats in av innehavaren av godkännande för försäljning av etifoxin som svar på CHMP:s frågor, däribland den kliniska studierapporten för AMETIS-studien.
- CHMP ansåg att AMETIS-studien innehöll vissa begränsningar som gav upphov till farhågor om provningsresultatens validitet. Studien kunde inte visa att etifoxin överträffade placebo. Avsaknaden av en skillnad mellan placebogruppen och lorazepam-gruppen, som användes som positiv referens i studien, tyder dock på att denna prövning saknade analyskänslighet. Resultaten ansågs därför inte tillräckligt tillförlitliga för att fastställa att etifoxin skulle sakna effekt vid den godkända indikationen.
- CHMP fann vidare att en ny effektstudie efter godkännandet för försäljning bör utföras eftersom AMETIS-studien inte lyckades visa på att etifoxin överträffar placebo.
- På grund av den kända risken för mycket sällsynta men allvarliga dermatologiska och hepatiska reaktioner fann CHMP att etifoxin bör kontraindiceras för patienter som har haft svår hepatit eller cytolytisk hepatit och allvarliga dermatologiska reaktioner, inräknat DRESS-syndrom, Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och exfoliativ generaliserad dermatit, under tidigare behandling med etifoxin, och att avsnitt 4.3 bör ändras.
- Slutligen fann CHMP att de granskade säkerhetsuppgifterna i allmänhet överensstämde med den kända profilen för etifoxin. För att komplettera den redan tillgängliga informationen fann dock CHMP att avsnitten 4.4 och 4.8 bör ändras för att ge ytterligare information till patienter och förskrivare om förekomsten av allvarliga dermatologiska reaktioner, allvarliga hepatiska reaktioner, lymfocytär kolit och metrorragi samt om hur dessa ska hanteras i den kliniska miljön.

### **CHMP:s yttrande**

CHMP anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för etifoxin är fortsatt gynnsamt under förutsättning att de ändringar som beskrivs ovan införs i produktinformationen och att de angivna villkoren uppfylls.

CHMP rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandet för försäljning av etifoxin.