

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

En 2012, la autoridad nacional francesa competente (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) llevó a cabo una revisión de la relación beneficio-riesgo (B-R) del medicamento Stresam (que contiene el principio activo etifoxina), indicado para el tratamiento de las manifestaciones psicósomáticas de la ansiedad.

A la vista de los datos globales disponibles en ese momento, la relación beneficio-riesgo se consideró positiva, a condición de que se actualizara la información relativa a los riesgos asociados al uso de la etifoxina y de que se reforzara con actualizaciones de la información sobre el producto (IP) y con la circulación de una comunicación directa a los profesionales sanitarios (DHPC). También se exigió al titular de la autorización de comercialización (TAC) que realizara los siguientes estudios adicionales:

- Un estudio frente a placebo y lorazepam en la indicación «trastornos adaptativos con ansiedad» de acuerdo con los criterios del DSM-IV.
- Un estudio de la dependencia frente a las benzodiazepinas.
- Una investigación de las señales de interacción farmacológica con anticoagulantes y otra con anticonceptivos orales.

El TAC realizó los estudios mencionados anteriormente. En 2015, el análisis de los resultados del estudio *in vitro* en el que se examinaron las interacciones entre la etifoxina y los anticoagulantes (warfarina y fluindiona) o los anticonceptivos orales (etinilestradiol y noretisterona) no dio lugar a una solicitud de un estudio en seres humanos.

Además, la ANSM evaluó los resultados del estudio de la dependencia frente a las benzodiazepinas y concluyó que dichos resultados indican que el riesgo de síntomas de abstinencia relacionado con el tratamiento con etifoxina parece ser menor que con el lorazepam. Sin embargo, el estudio no permitió llegar a una conclusión sobre el riesgo de sufrir síntomas de abstinencia en caso de uso de la etifoxina durante más de 28 días.

En 2018, el TAC presentó a la ANSM los resultados de un nuevo estudio en comparación con placebo y lorazepam en la indicación «trastornos adaptativo con ansiedad» (estudio AMETIS). En el estudio AMETIS se evaluó la eficacia de la etifoxina en comparación con el placebo como monoterapia en el tratamiento de los trastornos adaptativos con ansiedad.

La ANSM consideró que los resultados del estudio AMETIS cuestionaban la relación B-R de la etifoxina e inició una reevaluación de dicha relación.

El 27 de mayo de 2021, Francia inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el Artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE y solicitó al CHMP que evaluase la repercusión de las cuestiones anteriores en la relación beneficio-riesgo de Stresam (etifoxina) y que emitiese una recomendación sobre si se debían mantener, modificar, suspender o revocar las correspondientes autorizaciones de comercialización.

Resumen general de la evaluación científica

Los resultados de los estudios previos a la comercialización indicaron que la etifoxina parece similar o superior a los comparadores activos o al placebo en el tratamiento de diversos tipos de ansiedad. Sin embargo, estos estudios, a pesar de ser aleatorizados y doble ciego, fueron pequeños, monocéntricos, se realizaron en la década de 1970 y presentaban varias limitaciones metodológicas, como la ausencia de un grupo con placebo en tres estudios, la ausencia de escalas de ansiedad validadas (excepto en un estudio) y la heterogeneidad de la población incluida.

En todos los estudios posteriores a la comercialización, la puntuación HAM-A en el grupo tratado con etifoxina se redujo notablemente entre el principio y el final del estudio. Sin embargo, existen algunas

incertidumbres con respecto al efecto absoluto de la etifoxina, ya que los estudios STRETI, ETILOR y ETIZAL se han realizado sin un grupo placebo, en pacientes con trastorno adaptativo con ansiedad (TACA) más grave en el momento de la inclusión, con una dosis menor de etifoxina (ETILOR, ETIZAL) y con un número de participantes menor que el estudio AMETIS.

En el estudio AMETIS, después de 4 semanas de tratamiento, la disminución de la puntuación HAM-A en el grupo tratado con etifoxina fue notable al final del periodo de tratamiento de 4 semanas. Este resultado fue comparable al observado en el estudio ETILOR (de 25,2 a 11,4) realizado en pacientes con la misma enfermedad. Sin embargo, no se demostró una diferencia estadísticamente significativa en términos de eficacia primaria y secundaria entre la etifoxina y el placebo en la población de pacientes con trastorno adaptativo con ansiedad. Además, no se había alcanzado la superioridad estadística del grupo con lorazepam (comparador activo) en comparación con el grupo con placebo. Asimismo, el efecto del placebo demostrado en el estudio AMETIS fue mayor de lo esperado según los datos publicados en la bibliografía y esto cuestiona la capacidad del estudio para demostrar la eficacia «absoluta» de la etifoxina.

En comparación con las benzodiazepinas, en general, los resultados de los ensayos clínicos sugieren que una semana después de la interrupción del tratamiento (día 35) con etifoxina no parece producirse un rebote de la ansiedad. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con precaución, ya que este efecto solo se evaluó el día 35 y no en momentos posteriores.

Se realizó una revisión acumulada del perfil de seguridad de la etifoxina. Esta revisión incluyó datos de ensayos clínicos, de la actividad postcomercialización y de la bibliografía. El perfil de seguridad de la etifoxina incluye reacciones adversas dermatológicas y hepáticas raras pero potencialmente graves. Sin embargo, pueden tratarse adecuadamente mediante las advertencias de la ficha técnica.

El CHMP consideró que, debido al riesgo conocido de reacciones dermatológicas y hepáticas muy raras pero graves, la etifoxina debe estar contraindicada en pacientes que hayan sufrido casos graves de hepatitis o hepatitis citolítica y reacciones dermatológicas graves, incluido el síndrome DRESS, el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y la dermatitis exfoliativa generalizada, durante el tratamiento previo con etifoxina, y que debe modificarse la sección 4.3 de la ficha técnica y el prospecto.

El CHMP también consideró que los datos de seguridad revisados eran generalmente conformes con el perfil conocido de la etifoxina. Sin embargo, para complementar la información ya disponible, el CHMP consideró que deben modificarse las secciones 4.4 y 4.8 para proporcionar más información a los pacientes y médicos prescriptores sobre la aparición de reacciones dermatológicas graves, reacciones hepáticas graves, colitis linfocítica y metrorragia y cómo tratarlas en el contexto clínico. Se recomendó modificar el prospecto en consecuencia.

El CHMP consideró que el estudio AMETIS presentaba algunas limitaciones que suscitaban dudas sobre la validez de los resultados del ensayo. El estudio no logró demostrar la superioridad de la etifoxina frente a placebo; sin embargo, la ausencia de diferencias entre el grupo tratado con placebo y el grupo tratado con lorazepam, utilizado como referencia positiva en el estudio, sugiere que este ensayo carecía de sensibilidad analítica. Por consiguiente, los resultados no se consideran lo suficientemente sólidos como para establecer que la etifoxina no presentaba eficacia.

El CHMP, tras evaluar la totalidad de los datos, consideró que no se disponía de nuevas pruebas que respaldasen la reversión de la relación beneficio-riesgo de la etifoxina. Sin embargo, el CHMP consideró también que el hecho de que el estudio AMETIS no hubiera demostrado la superioridad de la etifoxina frente al placebo planteaba, a pesar de las limitaciones de dicho estudio, dudas suficientes sobre la eficacia de la etifoxina, lo cual justificaba la solicitud al TAC de obtener más pruebas sobre el efecto de la etifoxina en forma de estudio de eficacia posterior a la autorización (PAES). Además, el CHMP señaló las limitaciones de los estudios posteriores a la aprobación (comentados anteriormente).

Por consiguiente, el TAC debe realizar y presentar los resultados de un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, bien diseñado y con potencia suficiente para evaluar la eficacia de la etifoxina, utilizando escalas validadas para medir las manifestaciones de la ansiedad.

En vista de lo anterior, el CHMP concluyó que la relación beneficio-riesgo de la etifoxina es favorable, sujeta a la condición de las autorizaciones de comercialización y a los cambios en la información sobre el producto descritos anteriormente.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando que:

- El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) examinó el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para el uso de etifoxina en el tratamiento de las manifestaciones psicósomáticas de la ansiedad.
- El CHMP consideró la totalidad de los datos presentados por el titular de la autorización de comercialización de la etifoxina en respuesta a las preguntas del CHMP, incluido el informe del estudio clínico AMETIS.
- El CHMP consideró que el estudio AMETIS presentaba algunas limitaciones que suscitaban dudas sobre la validez de los resultados del ensayo. El estudio no logró demostrar la superioridad de la etifoxina frente a placebo; sin embargo, la ausencia de diferencias entre el grupo con placebo y el grupo con lorazepam, utilizado como referencia positiva en el estudio, sugiere que este ensayo carecía de sensibilidad analítica. Por tanto, los resultados no se consideraron suficientemente sólidos para establecer que la etifoxina careciera de eficacia en la indicación autorizada.
- El CHMP consideró asimismo que, dado que el estudio AMETIS no había demostrado superioridad de la etifoxina frente al placebo, debía realizarse un nuevo estudio de eficacia postautorización.
- El CHMP consideró que, debido al riesgo conocido de reacciones dermatológicas y hepáticas muy raras pero graves, la etifoxina debe estar contraindicada en pacientes que hayan sufrido casos graves de hepatitis o hepatitis citolítica y reacciones dermatológicas graves, incluido el síndrome DRESS, el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y dermatitis exfoliativa generalizada, durante el tratamiento previo con etifoxina, y debe modificarse la sección 4.3.
- Por último, el CHMP consideró que los datos de seguridad revisados eran generalmente conformes con el perfil conocido de la etifoxina. Sin embargo, para complementar la información ya disponible, el CHMP consideró que deben modificarse las secciones 4.4 y 4.8 para proporcionar más información a los pacientes y médicos prescriptores sobre la aparición de reacciones dermatológicas graves, reacciones hepáticas graves, colitis linfocítica y metrorragia y cómo tratarlas en el contexto clínico.

Dictamen del CHMP

En consecuencia, el CHMP considera que la relación beneficio-riesgo de la etifoxina sigue siendo favorable, sujeta a las modificaciones de la información sobre el producto y a las condiciones descritas anteriormente.

Por tanto, el CHMP recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de la etifoxina.