

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Nel 2012 l'autorità nazionale competente francese (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) ha effettuato un riesame del rapporto rischi/benefici del medicinale Stresam (contenente il principio attivo etifoxina), indicato per il trattamento delle manifestazioni psicosomatiche dell'ansia.

Alla luce dei dati complessivi disponibili in quel momento, il rapporto rischi/benefici è stato considerato positivo a condizione che le informazioni relative ai rischi associati all'uso di etifoxina fossero aggiornate e ulteriormente corroborate mediante aggiornamenti delle informazioni sul prodotto e la diffusione di una comunicazione diretta agli operatori sanitari. Al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato inoltre richiesto di condurre i seguenti studi aggiuntivi:

- uno studio rispetto al placebo e a lorazepam nell'indicazione "disturbi dell'adattamento con ansia" in conformità ai criteri DSM-IV;
- uno studio sulla dipendenza rispetto alle benzodiazepine;
- uno studio dei segnali di interazione farmacologica con anticoagulanti e un altro studio con contraccettivi orali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha condotto i suddetti studi. Nel 2015 l'analisi dei risultati dello studio *in vitro* sulle interazioni tra etifoxina e anticoagulanti (warfarina e fluindione) o contraccettivi orali (etinilestradiolo e noretisterone) non ha dato luogo a una richiesta di studio nell'uomo.

Inoltre, l'ANSM ha valutato i risultati dello studio sulla dipendenza rispetto alle benzodiazepine concludendo che, in base a tali risultati, il rischio di sintomi d'astinenza correlato al trattamento con etifoxina sembra inferiore rispetto al trattamento con lorazepam. Tuttavia, lo studio non ha permesso di giungere a una conclusione in merito al rischio di sintomi d'astinenza se etifoxina viene utilizzata per più di 28 giorni.

Nel 2018 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito all'ANSM i risultati di un nuovo studio rispetto a placebo e lorazepam nell'indicazione "disturbi dell'adattamento con ansia" (studio AMETIS). Lo studio AMETIS ha valutato l'efficacia di etifoxina in monoterapia rispetto al placebo nel trattamento dei disturbi dell'adattamento con ansia.

L'ANSM ha ritenuto che i risultati dello studio AMETIS mettessero in discussione il rapporto rischi/benefici dell'etifoxina e ne ha avviato il riesame.

Il 27 maggio 2021 la Francia ha presentato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE chiedendo al CHMP di valutare l'impatto dei dubbi di cui sopra sul rapporto rischi/benefici di Stresam (etifoxina) e di formulare una raccomandazione sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio pertinenti.

Sintesi generale della valutazione scientifica

I risultati degli studi di pre-immissione in commercio hanno mostrato che etifoxina appare simile o superiore ai comparatori o al placebo nel trattamento di vari tipi di ansia. Tuttavia, sebbene fossero randomizzati e in doppio cieco, si trattava di studi monocentrici di modeste dimensioni condotti negli anni '70, che presentavano diversi limiti metodologici, come la mancanza di un braccio del placebo in tre studi, l'assenza di una scala convalidata per l'ansia (a eccezione di uno studio) e l'eterogeneità della popolazione oggetto dello studio.

In tutti gli studi condotti dopo l'immissione in commercio, il punteggio HAM-A nel gruppo trattato con etifoxina si è notevolmente ridotto tra l'inizio e la fine dello studio. Sussistono tuttavia alcune incertezze riguardo agli effetti assoluti di etifoxina, in quanto gli studi STRETI, ETILOR ed ETIZAL sono

stati condotti senza un braccio del placebo, su pazienti con ADWA più grave all'inclusione, con un dosaggio di etifoxina inferiore (ETILOR, ETIZAL) e con un numero di partecipanti inferiore rispetto allo studio AMETIS.

Nello studio AMETIS, dopo 4 settimane di trattamento la riduzione del punteggio HAM-A nel gruppo trattato con etifoxina è stata marcata alla fine del periodo di trattamento di 4 settimane. Questo risultato è stato paragonabile a quello osservato nello studio ETILOR (da 25,2 a 11,4), condotto su pazienti con lo stesso disturbo. Tuttavia, non è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa in termini di efficacia primaria e secondaria tra etifoxina e placebo nella popolazione di pazienti con disturbo dell'adattamento con ansia. Inoltre, non è stata raggiunta la superiorità statistica del gruppo trattato con lorazepam (comparatore attivo) rispetto al gruppo placebo. Oltre tutto, l'effetto placebo mostrato nello studio AMETIS è stato superiore a quello previsto in base ai dati pubblicati in letteratura, il che mette in dubbio la capacità dello studio di dimostrare l'efficacia "assoluta" di etifoxina.

Nel complesso, rispetto alle benzodiazepine, i risultati delle sperimentazioni cliniche suggeriscono che una settimana dopo l'interruzione del trattamento (giorno 35) con etifoxina non sembra che si osservi una ripresa dell'ansia. Questi risultati devono però essere interpretati con cautela, in quanto sono stati valutati solo al giorno 35 e non in momenti successivi.

È stata effettuata una revisione cumulativa del profilo di sicurezza di etifoxina. Nell'ambito di questa revisione sono state incluse le sperimentazioni cliniche, il contesto post-immissione in commercio e la letteratura. Il profilo di sicurezza di etifoxina include reazioni avverse dermatologiche ed epatiche rare ma potenzialmente gravi. Tuttavia, queste reazioni possono essere gestite adeguatamente mediante opportune avvertenze nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Il CHMP ha ritenuto che, a causa del rischio noto di reazioni dermatologiche ed epatiche molto rare ma gravi, etifoxina dovesse essere controindicata in pazienti che hanno avuto gravi episodi di epatite o epatite citolitica e gravi reazioni dermatologiche, incluse sindrome DRESS, sindrome di Stevens Johnson (SJS) e dermatite esfoliativa generalizzata durante un precedente trattamento con etifoxina, e che il paragrafo 4.3 del riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo dovessero essere modificati.

Il CHMP ha inoltre ritenuto che i dati di sicurezza esaminati fossero generalmente conformi al profilo noto di etifoxina. Tuttavia, al fine di integrare le informazioni già disponibili, il CHMP ha ritenuto che i paragrafi 4.4 e 4.8 dovessero essere modificati in modo da fornire ulteriori informazioni a pazienti e medici prescriventi in merito all'insorgenza di gravi reazioni dermatologiche, gravi reazioni epatiche, colite linfocitica e metrorragia e alle modalità di gestione delle stesse nel contesto clinico. Sono state raccomandate modifiche analoghe anche al foglio illustrativo.

Il CHMP ha ritenuto che lo studio AMETIS presentasse alcune limitazioni tali da sollevare dubbi sulla validità dei risultati della sperimentazione. Lo studio non è riuscito a dimostrare la superiorità di etifoxina rispetto al placebo; tuttavia, l'assenza di qualsiasi differenza tra il gruppo placebo e il gruppo lorazepam, utilizzato come riferimento positivo nello studio, suggerisce la mancanza di sensibilità del test in questa sperimentazione. Pertanto, i risultati non sono considerati sufficientemente solidi per stabilire la mancanza di efficacia di etifoxina.

Il CHMP, dopo aver valutato la totalità dei dati, ha ritenuto che non fossero disponibili nuove prove a favore del rovesciamento del rapporto rischi/benefici di etifoxina. Tuttavia, il CHMP ha ritenuto anche che, nonostante le limitazioni dello studio AMETIS, l'incapacità di questo studio di dimostrare la superiorità di etifoxina rispetto al placebo abbia sollevato dubbi sull'efficacia di etifoxina stessa tali da giustificare la richiesta al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di ottenere ulteriori

prove sui relativi effetti nell'ambito di uno studio di efficacia post-commercializzazione (PAES). Il CHMP ha inoltre preso atto dei limiti degli studi post-approvazione (discussi in precedenza).

Pertanto, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre, presentandone i risultati, una sperimentazione clinica randomizzata, controllata con placebo, dal disegno e dalla potenza adeguati, finalizzata a valutare l'efficacia dell'etifoxina mediante scale convalidate per la misurazione delle manifestazioni d'ansia.

Alla luce di quanto sopra, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici di etifoxina è favorevole, fatte salve le condizioni per le autorizzazioni all'immissione in commercio e le modifiche alle informazioni sul prodotto sopra descritte.

Motivi del parere del CHMP

Considerando quanto segue:

- il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha esaminato la procedura di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per etifoxina nel trattamento delle manifestazioni psicosomatiche dell'ansia;
- il CHMP ha preso in considerazione la totalità dei dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di etifoxina in risposta alle domande del CHMP, compresa la relazione sullo studio clinico AMETIS;
- il CHMP ha ritenuto che lo studio AMETIS presentasse alcune limitazioni tali da sollevare dubbi sulla validità dei risultati della sperimentazione. Lo studio non è riuscito a dimostrare la superiorità di etifoxina rispetto al placebo; tuttavia, l'assenza di qualsiasi differenza tra il gruppo placebo e il gruppo lorazepam, utilizzato come riferimento positivo nello studio, suggerisce la mancanza di sensibilità del test in questa sperimentazione. Pertanto, i risultati non sono stati ritenuti sufficientemente solidi per stabilire che l'etifoxina non fosse efficace nell'indicazione autorizzata;
- il CHMP ha inoltre ritenuto che, poiché lo studio AMETIS non è riuscito a dimostrare la superiorità di etifoxina rispetto al placebo, dovesse essere eseguito un nuovo studio di efficacia post-commercializzazione;
- il CHMP ha ritenuto che, a causa del rischio noto di reazioni dermatologiche ed epatiche molto rare ma gravi, etifoxina dovesse essere controindicata in pazienti che hanno avuto gravi episodi di epatite o epatite citolitica e gravi reazioni dermatologiche, incluse sindrome DRESS, sindrome di Stevens Johnson (SJS) e dermatite esfoliativa generalizzata, durante un precedente trattamento con etifoxina, e che il paragrafo 4.3 dovesse essere modificato;
- infine, il CHMP ha ritenuto che i dati di sicurezza esaminati fossero generalmente conformi al profilo noto dell'etifoxina. Tuttavia, al fine di integrare le informazioni già disponibili, il CHMP ha ritenuto che i paragrafi 4.4 e 4.8 dovessero essere modificati per fornire ulteriori informazioni a pazienti e medici prescriventi in merito all'insorgenza di gravi reazioni dermatologiche, gravi reazioni epatiche, colite linfocitica e metrorragia e alle relative modalità di gestione nel contesto clinico.

Parere del CHMP

Il CHMP, di conseguenza, ritiene che il rapporto rischi/benefici di etifoxina rimanga favorevole, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto e alle condizioni sopra descritte.

Pertanto, il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di etifoxina.