

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

En 2012, l'autorité nationale compétente française (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) a procédé à un examen du rapport bénéfice/risque (B-R) du médicament Stresam (contenant la substance active étifoxine), indiqué dans le traitement des manifestations psychosomatiques d'anxiété.

Au vu de l'ensemble des données disponibles à l'époque, le rapport bénéfice/risque a été considéré comme positif à condition que les informations relatives aux risques associés à l'utilisation de l'étifoxine soient mises à jour et renforcées par des mises à jour de l'information sur le produit (IP) et de la diffusion d'une communication directe aux professionnels de santé (DHPC). Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) a également été tenu de mener les études supplémentaires suivantes :

- Une étude versus placebo et lorazépam dans l'indication «troubles de l'adaptation avec humeur anxieuse» conformément aux critères du DSM-IV.
- Une étude de la dépendance par rapport aux benzodiazépines.
- Une étude des signaux d'interaction médicamenteuse avec des anticoagulants et une autre avec des contraceptifs oraux.

Le titulaire de l'AMM a mené les études susmentionnées. En 2015, l'analyse des résultats de l'étude *in vitro* portant sur les interactions entre l'étifoxine et les anticoagulants (warfarine et fluindione) ou les contraceptifs oraux (éthinyloestradiol et noréthistérone) n'a pas donné lieu à une demande d'étude chez l'homme.

En outre, l'ANSM a évalué les résultats de l'étude de la dépendance par rapport aux benzodiazépines et a conclu que ces résultats suggèrent que le risque de sevrage lié au traitement par l'étifoxine semble plus faible que celui associé au lorazépam. Toutefois, l'étude n'a pas permis de parvenir à une conclusion concernant le risque de sevrage en cas d'utilisation d'étifoxine pendant plus de 28 jours.

En 2018, les résultats d'une nouvelle étude par rapport au placebo et au lorazépam dans l'indication «troubles de l'adaptation avec humeur anxieuse» (étude AMETIS) ont été fournis à l'ANSM par le titulaire de l'AMM. L'étude AMETIS a évalué l'efficacité de l'étifoxine par rapport à un placebo en monothérapie dans le traitement des troubles de l'adaptation avec humeur anxieuse.

L'ANSM a considéré que les résultats de l'étude AMETIS remettaient en cause le rapport B-R de l'étifoxine et lançaient une réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'étifoxine.

Le 27 mai 2021, la France a lancé une procédure de saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE et a demandé au CHMP d'évaluer l'impact des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque de Stresam (étifoxine) et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées.

Résumé général de l'évaluation scientifique

Les résultats des études de pré-commercialisation ont montré que l'étifoxine semble similaire ou supérieure aux comparateurs actifs ou au placebo dans le traitement de différents types d'anxiété. Cependant, bien que randomisées et en double aveugle, il s'agissait de petites études monocentriques menées dans les années 1970, qui présentaient plusieurs limites méthodologiques, telles que l'absence d'un bras placebo dans trois études, aucune échelle validée pour l'anxiété (à l'exception d'une étude) et une hétérogénéité de la population incluse.

Dans toutes les études menées après la mise sur le marché, le score HAM-A dans le groupe étifoxine s'est considérablement réduit entre le début et la fin de l'étude. Il existe toutefois des incertitudes

quant à l'effet absolu de l'étifoxine, car les études STRETI, ETILOR et ETIZAL ont été menées sans un bras placebo, chez des patients atteints de troubles de l'adaptation avec humeur anxieuse plus sévères à l'inclusion, avec un dosage inférieur d'étifoxine (ETILOR, ETIZAL) et avec un nombre inférieur de participants à celui de l'étude AMETIS.

Dans l'étude AMETIS après 4 semaines de traitement, la diminution du score HAM-A dans le groupe étifoxine a été prononcée à la fin de la période de traitement de 4 semaines. Ce résultat était comparable à celui observé dans l'étude ETILOR (de 25,2 à 11,4) menée chez des patients présentant la même maladie. Cependant, une différence statistiquement significative en termes d'efficacité primaire et secondaire entre l'étifoxine et le placebo dans la population de patients souffrant d'un trouble de l'adaptation avec humeur anxieuse n'a pas été démontrée. En outre, une supériorité statistique du groupe lorazépam (comparateur actif) par rapport au groupe placebo n'avait pas été atteinte. De plus, l'effet placebo montré dans l'étude AMETIS était plus important que prévu sur la base des données publiées dans la littérature et cette question portait sur la capacité de l'étude à démontrer l'efficacité «absolue» de l'étifoxine.

Par rapport aux benzodiazépines, dans l'ensemble, les résultats des essais cliniques suggèrent qu'une semaine après l'arrêt du traitement par l'étifoxine (jour 35), il ne semble pas y avoir de rebond de l'anxiété. Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence, car ils n'ont été évalués qu'au jour 35 et non à des dates ultérieures.

Un examen cumulatif du profil de sécurité de l'étifoxine a été réalisé. Cet examen incluait celui issu des essais cliniques, du contexte post-commercialisation et de la littérature. Le profil de sécurité de l'étifoxine inclut des effets indésirables dermatologiques et hépatiques rares mais potentiellement graves. Toutefois, ceux-ci peuvent être pris en charge de manière appropriée par des mises en garde dans le RCP.

Le CHMP a estimé qu'en raison du risque connu de réactions dermatologiques et hépatiques très rares mais graves, l'étifoxine doit être contre-indiquée chez les patients ayant présenté des cas graves d'hépatite ou d'hépatite cytolytique et des réactions dermatologiques sévères, y compris le syndrome DRESS (hypersensibilité médicamenteuse), le syndrome de Stevens Johnson (SSJ) et la dermatite exfoliative généralisée, lors d'un traitement antérieur par l'étifoxine, et la rubrique 4.3 du RCP ainsi que la notice doivent être modifiées.

Le CHMP a également considéré que les données de sécurité examinées étaient généralement conformes au profil connu de l'étifoxine. Toutefois, afin de compléter les informations déjà disponibles, le CHMP a estimé que les rubriques 4.4 et 4.8 doivent être modifiées pour fournir des informations supplémentaires aux patients et aux prescripteurs sur la survenue de réactions dermatologiques graves, de réactions hépatiques graves, de colite lymphocytaire et de métrorragie et sur la manière de les prendre en charge dans le cadre clinique. Des modifications de la notice ont été recommandées en conséquence.

Le CHMP a estimé que l'étude AMETIS présentait certaines limites qui soulevaient des inquiétudes quant à la validité des résultats de l'essai. L'étude n'a pas réussi à démontrer la supériorité de l'étifoxine par rapport au placebo, cependant, l'absence de différence entre le groupe placebo et le groupe lorazépam, utilisé comme référence positive dans l'étude, suggère que cet essai manquait de sensibilité. Par conséquent, les résultats ne sont pas considérés comme suffisamment solides pour établir que l'étifoxine manquait d'efficacité.

Le CHMP, après avoir évalué l'ensemble des données, a considéré qu'aucune nouvelle preuve n'était disponible pour justifier l'annulation du rapport bénéfice/risque de l'étifoxine. Toutefois, le CHMP a également considéré que l'échec de l'étude AMETIS à démontrer la supériorité de l'étifoxine par rapport au placebo avait soulevé, malgré les limites de ladite étude, suffisamment de préoccupations

quant à l'efficacité de l'étifoxine pour justifier de demander au titulaire de l'AMM d'obtenir des preuves supplémentaires de l'effet de l'étifoxine en tant qu'étude d'efficacité post-autorisation (PAES). Le CHMP a également pris note des limites des études post-autorisation (discutées ci-dessus).

Par conséquent, le titulaire de l'AMM doit mener et soumettre les résultats d'un essai clinique randomisé contrôlé contre placebo, bien conçu et suffisamment puissant, pour évaluer l'efficacité de l'étifoxine, en utilisant des échelles validées pour mesurer les manifestations d'anxiété.

Compte tenu de ce qui précède, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque de l'étifoxine est favorable sous réserve de la condition relative aux autorisations de mise sur le marché et des modifications des informations sur le produit décrites ci-dessus.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a examiné la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour l'étifoxine en vue de son utilisation dans le traitement des manifestations psychosomatiques d'anxiété.
- Le CHMP a examiné la totalité des données soumises par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'étifoxine en réponse aux questions du CHMP, y compris le rapport d'étude clinique pour l'étude AMETIS.
- Le CHMP a estimé que l'étude AMETIS présentait certaines limites qui soulevaient des inquiétudes quant à la validité des résultats de l'essai. L'étude n'a pas réussi à démontrer la supériorité de l'étifoxine par rapport au placebo, cependant, l'absence de différence entre le groupe placebo et le groupe lorazépam, utilisé comme référence positive dans l'étude, suggère que cet essai manquait de sensibilité. Par conséquent, les résultats n'ont pas été jugés suffisamment solides pour établir que l'étifoxine manque d'efficacité dans l'indication autorisée.
- Le CHMP a également considéré qu'étant donné que l'étude AMETIS n'avait pas démontré la supériorité de l'étifoxine par rapport au placebo, une nouvelle étude d'efficacité post-autorisation devait être réalisée.
- Le CHMP a estimé qu'en raison du risque connu de réactions dermatologiques et hépatiques très rares mais graves, l'étifoxine doit être contre-indiquée chez les patients ayant présenté des cas graves d'hépatite ou d'hépatite cytolytique et des réactions dermatologiques graves, notamment le syndrome DRESS, le syndrome de Stevens Johnson (SSJ) et la dermatite exfoliative généralisée, lors d'un traitement antérieur par l'étifoxine, et la rubrique 4.3 doit être modifiée.
- Enfin, le CHMP a considéré que les données de sécurité examinées étaient généralement conformes au profil connu de l'étifoxine. Toutefois, afin de compléter les informations déjà disponibles, le CHMP a estimé que les rubriques 4.4 et 4.8 doivent être modifiées pour fournir des informations supplémentaires aux patients et aux prescripteurs sur la survenue de réactions dermatologiques graves, de réactions hépatiques graves, de colite lymphocytaire et de métrorragie et sur la manière de les prendre en charge dans le cadre clinique.

Avis du CHMP

En conséquence, le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque de l'étifoxine reste favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit et des conditions décrites ci-dessus.

Par conséquent, le CHMP recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour l'étifoxine.