



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 3 JUIN 2020

*étifoxine (chlorhydrate)*  
**STRESAM 50 mg, gélule**

Réévaluation

#### ► L'essentiel

Avis défavorable au maintien du remboursement dans les manifestations psycho-somatiques de l'anxiété

Service médical rendu (auparavant faible) désormais insuffisant dans l'indication

#### ► Quelle est la place dans la stratégie thérapeutique ?

Dans le trouble de l'adaptation avec anxiété, l'approche psychothérapeutique doit être privilégiée afin de permettre une verbalisation de la situation stressante et de ses conséquences sur la vie du sujet. Les interventions psychothérapeutiques brèves apparaissent comme les plus appropriées. Lorsque les interventions psychologiques ne suffisent pas, un médicament à visée anxiolytique peut être proposé pour traiter les symptômes du trouble.

#### **Place du médicament**

Compte tenu de l'absence de démonstration d'efficacité de l'étifoxine versus placebo dans l'étude AMETIS et du risque confirmé d'effets indésirables rares mais potentiellement graves (atteintes dermatologiques et hépatiques), la Commission considère que STRESAM 50 mg, gélule n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique du trouble de l'adaptation avec anxiété.

<b>Motif de l'examen</b>	<b>Réévaluation du SMR à la demande de la Commission</b>
<b>Indication concernée</b>	<b>« Manifestations psycho-somatiques de l'anxiété. »</b>
<b>SMR</b>	<b>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale</b>
<b>ISP</b>	<b>STRESAM n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>Compte tenu de l'absence de démonstration d'efficacité de l'étifoxine versus placebo dans l'étude AMETIS et du risque confirmé d'effets indésirables rares mais potentiellement graves (atteintes dermatologiques et hépatiques), la Commission considère que STRESAM (étifoxine) 50 mg, gélule n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique du trouble de l'adaptation avec anxiété.</b>

## 01 CONTEXTE

Il s'agit de la réévaluation du service médical rendu (SMR) de la spécialité STRESAM 50 mg, gélule (chlorhydrate d'étifoxine). Lors du dernier renouvellement d'inscription de la spécialité, dans l'attente d'une réévaluation, la commission de la Transparence a considéré que le SMR de la spécialité restait faible dans l'indication (Avis du 5 avril 2017).<sup>1</sup> La Commission souhaitait disposer des données de l'étude clinique AMETIS (EudraCT 2014-004054-33) qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'étifoxine versus placebo dans le Trouble de l'Adaptation avec Anxiété.

STRESAM (étifoxine) 50 mg, gélule (AMM du 19 juin 1979) est actuellement indiquée dans les manifestations psycho-somatiques de l'anxiété (modification d'AMM du 22 avril 2014). La spécialité est inscrite sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités depuis 1985.

La posologie est de 3 à 4 gélules par jour réparties en 2 ou 3 prises. La durée de traitement est « de quelques jours à quelques semaines » ; elle est limitée à 12 semaines. Les prescriptions de ce médicament sont majoritairement établies par des médecins généralistes.

L'étifoxine appartient à la classe chimique des benzoxazines. Les propriétés anxiolytiques de la molécule sont attribuées à la modulation allostérique du complexe récepteur GABA de type A/canal chlore. L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est un neurotransmetteur inhibiteur majeur du système nerveux central.

L'étifoxine a fait l'objet d'une première enquête de pharmacovigilance en 1999. Cette dernière a conduit à inclure d'autres effets indésirables dans le RCP : éruptions cutanées rares, manifestations allergiques très rares (urticaire, œdème de Quincke).

En 2012, l'ANSM a réévalué le rapport bénéfice/risque de la spécialité dans le cadre de la révision des AMM octroyées avant 2005 selon une procédure nationale. L'enquête de pharmacovigilance a porté sur l'ensemble des événements indésirables de l'étifoxine rapportés au réseau des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) entre janvier 2000 et avril 2012, et au laboratoire entre janvier 2000 et décembre 2011. Cette enquête a conduit à signaler dans le RCP des effets indésirables de fréquence indéterminée : réactions aiguës d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique ; effets indésirables dermatologiques (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, vascularite, DRESS) ; atteintes hépatiques ; colites lymphocytaires et hémorragies intermenstruelles sous contraception orale. La commission d'AMM a considéré que le rapport bénéfice/risque de STRESAM (étifoxine) restait favorable dans les manifestations psycho-somatiques de l'anxiété. Il a été demandé au laboratoire de réaliser une étude évaluant l'efficacité de l'étifoxine dans le Trouble de l'Adaptation avec Anxiété (TAA) tel que défini par le DSM-IV, d'étudier les interactions médicamenteuses avec les antivitamines K et les contraceptifs oraux, et d'évaluer le potentiel de pharmacodépendance du produit.

En septembre 2015, le Groupe de Travail Interactions médicamenteuse de l'ANSM a conclu que les observations cliniques et les études réalisées in vitro sur les interactions entre l'étifoxine et des substances de type anti-coagulant (warfarine et fluindione) ou contraceptif oral (éthynyl-estradiol et norethistérone) n'étaient pas en faveur d'un potentiel inducteur de l'étifoxine. Il n'a pas été demandé d'étude chez l'Homme.

Les résultats de l'étude AMETIS (avril 2015 - août 2017) ont été déposés auprès de l'ANSM en 2018. Les données de sécurité d'emploi de la spécialité ont été actualisées.

Au vu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé a estimé le 5 mars 2019 que le rapport bénéfice/risque de la spécialité STRESAM (étifoxine) 50 mg, gélule était défavorable dans l'indication « Trouble de l'Adaptation avec Anxiété » (indication assimilée à l'indication actuelle de l'AMM « manifestations psycho-somatiques de l'anxiété »).<sup>2</sup>

À ce jour, l'AMM de la spécialité n'est pas suspendue.

<sup>1</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15529\\_STRESAM\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT15529.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15529_STRESAM_PIS_RI_Avis2_CT15529.pdf)

<sup>2</sup> [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/d291ed47aea26f69818df35acf8e2f62.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d291ed47aea26f69818df35acf8e2f62.pdf)

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« Manifestations psycho-somatiques de l'anxiété. »

## 03 POSOLOGIE

---

« Habituellement, 3 à 4 gélules par jour réparties en 2 ou 3 prises.

Durée du traitement : de quelques jours à quelques semaines. »

## 04 BESOIN MEDICAL

---

Le concept de Trouble de l'Adaptation (TA) a été introduit il y a une trentaine d'années dans les classifications internationales DSM et ICD.<sup>3</sup>

Les critères diagnostiques du TA dans le DSM-5<sup>4</sup> sont les suivants :

- Des symptômes émotionnels ou comportementaux apparaissent en réaction à un facteur de stress identifiable
- L'apparition de ces symptômes survient dans les 3 mois qui suivent le facteur de stress (habituellement dans le mois qui suit le facteur de stress selon l'ICD-11<sup>5</sup>)
- Ces symptômes sont cliniquement significatifs. Il s'agit :
  - d'une détresse disproportionnée à l'événement stressant (inquiétude excessive, pensées angoissantes et récurrentes, ou rumination constante selon l'ICD-11),
  - ou
  - d'une déficience fonctionnelle significative dans les domaines social, professionnel ou autres (l'ICD-11 requiert que les deux critères soient vérifiés)
- Ces symptômes ne sont pas dus à un autre trouble de l'axe 1
- Les manifestations ne correspondent pas à un deuil normal (non exigé dans l'ICD-11)
- Les symptômes sont résolus dans les 6 mois qui suivent la résolution du facteur de stress ou de ses conséquences.

Il n'y a actuellement pas de critères symptomatiques spécifiques du TA.<sup>6</sup>

Les symptômes du TA peuvent être aigus (< 6 mois) ou chroniques (≥ 6 mois) dans le DSM-5, brefs (< 1 mois) ou prolongés (< 2 ans) dans l'ICD-11.

Le DSM-5 classe dorénavant le TA au sein de la catégorie des troubles post-traumatiques ou liés au stress (« trauma and stress-related disorders »). Il distingue six sous-types de TA selon la nature des symptômes prédominants (humeur dépressive, anxiété, anxiété et humeur dépressive, perturbation comportementale, perturbation émotionnelle et comportementale, non spécifié). Par rapport au DSM-IV, les critères diagnostiques et les sous-types sont inchangés.

L'application des critères diagnostiques du TA présente des limites : difficulté à différencier le TA d'autres troubles psychiatriques ou de réponses de type stress adaptatif normales, absence de

---

<sup>3</sup> Servant D, Pelissolo A, Chancharme L, Le Guern ME, Boulenger JP. Le trouble de l'adaptation avec anxiété. Caractéristiques cliniques et psychométriques chez des patients consultant en médecine générale. L'Encéphale 2013;39:347-51.

<sup>4</sup> Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-V. Arlington: APA; 2013.

<sup>5</sup> World Health Organization. ICD-11. International classification of diseases for mortality and morbidity statistics. 11th Revision; 2018. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>

<sup>6</sup> Bachem R, Casey P. Adjustment disorder: A diagnosis whose time has come. Journal of Affective Disorders 2017;227:243-53.

critères symptomatologiques spécifiques, faible validité des sous-types. Le diagnostic de TA est un diagnostic par défaut, posé lorsque les critères d'un autre trouble ne sont pas remplis.

Plus fréquent chez le sujet âgé, le TA peut survenir à tout âge. Chez l'adulte, les femmes sont plus touchées que les hommes. Les estimations du taux de prévalence du trouble en population générale varient de 1 à 2%. Les estimations sont plus élevées dans certaines populations spécifiques telles que les personnes endeuillées (18%) ou les personnes au chômage (27%). Le TA est un diagnostic fréquent chez les patients admis dans les services d'oncologie et d'hématologie (19%) et en soins palliatifs (15%).<sup>7</sup>

L'altération de la qualité de vie du patient peut conduire à proposer des traitements spécifiques. La littérature plaide pour une approche psychothérapeutique du TA.<sup>8</sup> Parmi les diverses interventions psychologiques, les thérapies brèves sont généralement considérées comme étant les plus appropriées. Les études cliniques ayant évalué l'efficacité des traitements pharmacologiques dans la prise en charge du trouble sont peu nombreuses et de faible niveau de preuve. Le traitement symptomatique de l'insomnie, de l'anxiété et des attaques de panique constitue le principal traitement pharmacologique du TA.<sup>9</sup>

Le Trouble de l'Adaptation avec Anxiété (TAA) est associé à des symptômes anxieux invalidants (attaques de panique, anxiété généralisée) et des manifestations somatiques (céphalées, troubles digestifs, cardiovasculaires ou respiratoires). Les frontières nosologiques du TAA avec les troubles anxieux caractérisés demeurent imprécises. Des études psychométriques sont nécessaires pour mieux décrire la symptomatologie anxieuse du trouble. Des outils d'évaluation spécifiques en cours de développement restent à valider dans un contexte clinique.

La prévalence du TAA varierait de 4,5%, lorsqu'il est isolé, à plus de 9,2%, lorsqu'il est associé à une autre pathologie psychiatrique chez les patients consultant en médecine générale pour motifs psychologiques.<sup>10</sup> Chez les personnes âgées, le TAA est la forme de TA la plus fréquente.

**La symptomatologie anxieuse du TAA peut nécessiter une prise en charge précoce du trouble. Cette symptomatologie est suffisamment importante pour perturber la vie quotidienne du sujet, avec un retentissement socioprofessionnel possible. Le besoin médical est actuellement partiellement couvert, essentiellement par des alternatives thérapeutiques non médicamenteuses. Il persiste néanmoins un besoin médical dans l'indication, lié : (i) aux éventuelles difficultés de prise en charge non médicamenteuse des patients ; (ii) au faible niveau de preuve concernant l'efficacité des médicaments utilisés et à leurs effets indésirables (pharmacodépendance aux benzodiazépines notamment).**

---

<sup>7</sup> O'Donnell ML, Agathos JA, Metcalf O, Gibson K, Lau W. Adjustment Disorder: Current Developments and Future Directions. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(14):2537.

<sup>8</sup> Appart A, Lange AK, Sievert I, Bihain F, Tordeurs D. Le trouble de l'adaptation et le DSM-5 : une revue de la littérature. *L'Encéphale* 2017;43:41-46.

<sup>9</sup> Casey P, Bailey S. Adjustment disorders: the state of the art. *World Psychiatry* 2011;10(1):11-8.

<sup>10</sup> Semaan W, Hergueta T, Bloch J, et al. Étude transversale de la prévalence du trouble de l'adaptation avec anxiété en médecine générale. *L'Encéphale* 2001;27(3):238-44.

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de STRESAM (étifoxine) sont les thérapeutiques indiquées dans la prise en charge des manifestations anxieuses.

### 05.1 Médicaments

DCI NOM (1 <sup>ère</sup> AMM) Laboratoire	Indication relative aux troubles de l'adaptation avec anxiété (durée de traitement)	Date de l'avis	SMR
<b>Dérivés de la benzodiazépine [ATC N05BA - Anxiolytiques]</b>			
<p><b>alprazolam</b> XANAX 0,25 et 0,50 mg cp sécable Pfizer</p> <p><b>clotiazépam</b> VERATRAN 5 mg cp et 10 mg cp sécable Amdipharm Ltd</p> <p><b>diazépam</b> VALIUM 1 p.cent ROCHE sol buv, VALIUM ROCHE 10 mg cp sécable</p> <p><b>bromazépam</b> LEXOMIL 6 mg, cp quadrisécable, Cheplapharm Arzneimittel GmbH</p> <p><b>clobazam</b> URBANYL 5 mg, gél, 10 mg cp sécable, 20 mg cp Sanofi-Aventis</p> <p><b>clorazépate</b> TRANXENE 5 mg, 10 mg, 20 mg gél Sanofi-Aventis</p> <p><b>loflazépate</b> VICTAN 2 mg cp pell sécable Sanofi-Aventis</p> <p><b>lorazépam</b> TEMESTA 1 mg et 2,5 mg, cp sécable Neuraxpharm France</p>	<p>Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes chez l'adulte ;</p> <p>[Correspond à deux situations : manifestations anxieuses liées à un trouble anxieux et manifestations anxieuses liées à un trouble de l'adaptation].</p> <p>(Durée de traitement : 8 à 12 semaines)</p> <p>Agissent par modulation allostérique du complexe récepteur GABA de type A / canal chlore.</p>	<p>Avis de réévaluation du 20/05/2015</p>	<p>La Commission a considéré que le SMR des benzodiazépines indiquées dans le traitement des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes restait important dans cette indication.</p> <p>La Commission a rappelé que, dès l'instauration d'un traitement par benzodiazépine, le médecin doit expliquer au patient la durée du traitement et ses modalités d'arrêt du fait des risques d'effets indésirables et de dépendance.</p> <p>La prescription de benzodiazépines anxiolytiques doit s'inscrire dans une stratégie de traitement symptomatique à court terme, soit dans un contexte de crise aiguë d'anxiété, soit en seconde intention dans les troubles anxieux ou les troubles de l'adaptation.</p>

<p><b>nordazépam</b> NORDAZ 7,5 et 15 mg, cp sécable <i>Bouchara-Recordati</i></p> <p><b>oxazépam</b> SERESTA 10 mg cp, 50 mg, cp sécable <i>Neuraxpharm France</i></p> <p><b>prazépam</b> LYSANXIA 10 mg cp, 40 mg, cp sécable, 15 mg/ml sol buv <i>Alfasigma S.P.A.</i></p> <p><b>et génériques</b></p> <p><i>Adulte</i></p>			
<b>Dérivés de l'azaspirodecanedione [ATC N05BE - Anxiolytiques]</b>			
<p><b>buspiron</b> BUSPIRONE MYLAN 10 mg cp séc</p> <p><i>Non recommandé chez l'enfant et l'adolescent &lt; 18 ans</i></p>	<p>Anxiété réactionnelle, notamment les troubles de l'adaptation avec humeur anxieuse et l'anxiété post-traumatique.</p> <p><i>(Durée de traitement : 4 à 6 semaines)</i></p> <p>Agoniste 5 HT1A / antagoniste D2</p>	<p>Avis du 30/11/2016</p>	<p>SMR important</p>
<b>Dérivés de diphénylméthane [ATC N05BB - Autres anxiolytiques]</b>			
<p><b>hydroxyzine</b> ATARAX 25 mg, comprimé et ATARAX mg/ml, sirop <i>UCB Pharma S.A</i></p> <p><b>et génériques</b></p> <p><i>Adulte</i></p>	<p>Manifestations mineures de l'anxiété chez l'adulte</p> <p><i>(Durée de traitement la plus courte possible)</i></p> <p>Atg H<sub>1</sub>/propriétés anticholinergiques</p>	<p>Avis du 3 mai 2017</p>	<p>SMR important</p>

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Mesures hygiéno-diététiques : modération ou abstinence vis-à-vis de l'alcool, du café, du tabac et de drogues ; pratique régulière de l'exercice physique ; horaires de sommeil réguliers et suffisants.

Stratégies psychothérapeutiques : thérapie cognitivo-comportementale ; thérapie humaniste (existentielle) ; thérapie systémique (interactionnelle) ; programmation neuro-linguistique ; thérapie dynamique-analytique.

### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de STRESAM (étifoxine) sont les comparateurs non médicamenteux (mesures hygiéno-diététiques, psychothérapies) ainsi que les médicaments cités dans le tableau du 5.1.**

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

STRESAM (étifoxine) dispose d'une AMM dans 40 pays dont quatre autres pays européens : Bulgarie, Luxembourg, Malte et Roumanie (commercialisation arrêtée en Roumanie).

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis - motif</b>	<b>19 novembre 1999 - Réévaluation du SMR</b>
<b>Indication</b>	« Manifestations psycho-somatiques de l'anxiété telles que dystonie neurovégétative, notamment à expression cardiovasculaire. »
<b>SMR</b>	Le service médical rendu est faible (efficacité faible). L'efficacité de cette spécialité dans cette indication est faible. La place est limitée dans la stratégie thérapeutique pour cette spécialité.

<b>Date de l'avis - motif</b>	<b>19 mars 2003 - Baisse de taux</b>
<b>Indication</b>	« Manifestations psycho-somatiques de l'anxiété telles que dystonie neurovégétative, notamment à expression cardiovasculaire. »
<b>SMR</b>	Le service médical rendu reste faible.

<b>Date de l'avis - motif</b>	<b>17 janvier 2007 - Renouvellement d'inscription</b>
<b>Indication</b>	« Manifestations psycho-somatiques de l'anxiété telles que dystonie neurovégétative, notamment à expression cardiovasculaire. »
<b>SMR</b>	Le rapport efficacité/effets indésirables est faible. Le service médical rendu reste faible.

<b>Date de l'avis - motif</b>	<b>17 janvier 2011 - RI / Réévaluation du SMR</b> après saisine de la DGS du 16 juin 2019 (réévaluation des SMR faibles attribué par la CT avant le 5 janvier 2010 (décret n°2010-6 du 5 janvier 2010).
<b>Indication</b>	« Manifestations psycho-somatiques de l'anxiété telles que dystonie neurovégétative, notamment à expression cardiovasculaire. »

<b>SMR</b>	Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est faible. La place de l'étifoxine dans la stratégie thérapeutique de l'anxiété est limitée. Le service médical rendu reste faible.
<b>Date de l'avis - motif</b>	<b>5 avril 2017 - Renouvellement d'inscription</b> Rectificatifs du 22/04/2014 : modifications des rubriques 4.1, 4.4, 4.8, 4.9, 5.1, 5,3 (à la suite à la réévaluation du rapport B/R de la spécialité)
<b>Indication</b>	« Manifestations psycho-somatiques de l'anxiété. »
<b>SMR</b>	Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est discutable. La place de l'étifoxine dans la stratégie thérapeutique de l'anxiété est limitée. Le service médical rendu reste faible.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La réévaluation de la spécialité STRESAM (étifoxine) repose sur :

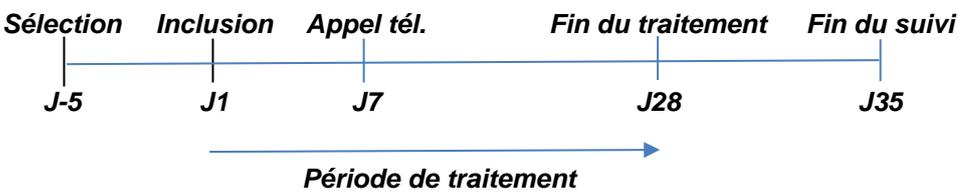
- les résultats de l'étude post-inscription AMETIS (EudraCT 2014-004054-33) réalisée en France entre avril 2015 et août 2017. Il s'agit d'une étude de phase 4, multicentrique, randomisée, double-aveugle, contrôlée versus placebo, chez 623 patients ambulatoires ayant un trouble de l'adaptation avec anxiété.
- les données de sécurité actualisées de la spécialité : les données de la Base nationale de pharmacovigilance (2013-2018), le dernier PSUR (2014-2017) et les données issues du réseau d'addictovigilance en date du 24 janvier 2019.

### 08.1 Efficacité

L'étude AMETIS est une étude de supériorité, multicentrique, randomisée, double-aveugle en groupes parallèles, contrôlée versus placebo.

Référence	Etude AMETIS (ETI 178)
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : EudraCT 2014-004054-33
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Evaluer l'efficacité d'un traitement de 4 semaines par étifoxine sur l'anxiété des patients ayant un Trouble de l'Adaptation avec Anxiété (TAA)
<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase 4, de supériorité, multicentrique, randomisée (non stratifiée), double-aveugle, en groupes parallèles, contrôlée versus placebo (un bras lorazépam de référence), réalisée en France Randomisation : Ratio 2:2:1 (étifoxine, placebo, lorazépam) Aveugle : gélules de placebo et de lorazépam identiques à celles du STRESAM (étifoxine), administrées en 3 prises quotidiennes
<b>Date et durée de l'étude</b>	Début du recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus) : 13/04/2015 Dernière visite du dernier patient : 14/08/2017 Durée de l'étude : 28 mois Etude conduite dans 99 centres investigateurs en France
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	Parmi les critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients ambulatoires</li> <li>- TAA défini par le DSM-IV (309-24)</li> <li>- Score HAM-A <math>\geq</math> 20</li> <li>- Score MADRS<sup>11</sup> &lt; 16</li> </ul>

<sup>11</sup> MADRS (Montgomery - Åsberg Depression Rating Scale), échelle de sévérité de la dépression à 10 items cotés de 0 à 6 (score maximal : 60).

<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<p>Parmi les critères de non-inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Affection psychiatrique concomitante connue ou décelée par l'entretien du MINI</li> <li>- Maladie organique physiologiquement source d'anxiété ou menaçant le pronostic vital</li> <li>- Abus et/ou dépendance aux drogues connus ou suspectés</li> <li>- Prise régulière (&gt; 2x/sem) d'un traitement hypnotique ou anxiolytique au cours du mois précédant l'inclusion</li> <li>- Traitement par un psychotrope au cours des 4 derniers mois précédant l'inclusion</li> </ul> <p>Critères d'arrêts prématurés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Retrait de consentement</li> <li>- Violation du protocole (non-prise du traitement, inclus à tort, non-respect des conditions pratiques de réalisation)</li> <li>- Arrêt de traitement pour EI</li> <li>- Critère de non-inclusion</li> <li>- Pathologie pouvant interférer avec les paramètres mesurés</li> <li>- Perdu de vue</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	 <p>L'inclusion et le suivi des patients ont été réalisés par des médecins généralistes</p>
<b>Traitements étudiés</b>	<p>Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 2:2:1, sans justification) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe STRESAM</u> Etifoxine 50 mg, gélule : 50 mg (matin), 50 mg (midi), 100 mg (soir), soit 200 mg/j (voie orale)</p> <p><u>Groupe placebo</u> Placebo : 1 gélule (matin), 1 gélule (midi) et 2 gélules (soir) soit 4 gélules/j (voie orale)</p> <p><u>Groupe de référence</u> Lorazépam 0,5 mg, gélule : 0,5 mg (matin), 0,5 mg (midi), 1mg (soir), soit 2 mg/j (voie orale)</p> <p>Durée du traitement : 28 jours</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p>Score à l'échelle d'anxiété de Hamilton<sup>12</sup> (HAM-A) évalué par l'investigateur Variation du score à J28 par rapport à l'état initial</p>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p><u>Efficacité</u> Parmi les 15 critères de jugement secondaires définis (non hiérarchisés) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sous-score somatique et psychique de l'échelle de Hamilton à J28</li> <li>- Pourcentage de patients répondeurs (≥ 50 % de réduction du score HAM-A) à J28</li> <li>- Scores CGI<sup>13</sup> évalué par l'investigateur</li> <li>- Score à l'échelle de handicap de Sheehan<sup>14</sup>, évalué par le patient</li> </ul> <p><u>Tolérance</u></p>

<sup>12</sup> Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol 1959;32(1):50-5.

L'échelle d'anxiété de Hamilton est une échelle d'hétéro-évaluation complétée par le médecin. Elle comprend 14 items qui couvrent la totalité des secteurs de l'anxiété psychique, somatique musculaire, viscérale, les troubles cognitifs et du sommeil, l'humeur dépressive. Ces items sont évalués à l'aide de cinq degrés de gravité, de l'absence (0) jusqu'à l'intensité invalidante (4). La note globale va de 0 à 60.

<sup>13</sup> Clinical Global Impressions scale for Improvement (CGI-I) : nettement amélioré, peu ou pas de changement, nettement aggravé. Clinical Global Impressions scale for Severity (CGI-S) : score de 1 à 6 (normal à gravement malade).

<sup>14</sup> L'échelle d'auto-évaluation SDS (Sheehan Disability Scale) a été développée pour évaluer le retentissement des troubles psychologiques sur la qualité de vie des patients. Le patient doit noter sa gêne ou son incapacité de 0 (pas de perturbation) à 10 (perturbation très sévère) dans trois domaines : 1) le travail, 2) la vie sociale et les loisirs et 3) la vie de famille et les responsabilités au sein du foyer. Le score à l'échelle SDS, de 0 (normal) à 30 (le plus sévère), est la somme de ces trois scores. Sheehan DV. The Anxiety Disease. New York: Scribner; 1983.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evénements indésirables</li> <li>- Recherche d'un effet rebond : évolution du score HAM-A entre J28 et J35</li> <li>- Recherche d'un effet sevrage : évolution du score CIWA-b<sup>15</sup> entre J28 et J35</li> </ul>																												
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>Afin de mettre en évidence une différence d'au moins 2 points entre les deux groupes de traitement sur le score à l'échelle de Hamilton, la valeur attendue dans le groupe contrôle étant de <math>13,5 \pm 8,5</math> et celle dans le groupe traité de <math>11,5 \pm 7,0</math>, avec une puissance de 80% et un risque alpha de 2,5% (unilatéral), le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 238 par groupe.</p> <p>Afin de tenir compte de possibles sorties prématurées, ce nombre a été évalué à 250.</p> <p>N = 250 étifoxine  N = 250 placebo  N = 125 lorazépam</p>																												
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><u>Analyse du critère de jugement principal</u></p> <p>L'analyse principale consistait en un modèle de variance-covariance (ANCOVA) visant à démontrer la supériorité de l'étifoxine par rapport au placebo sur le score HAM-A à J28. La variable à expliquer était le score HAM-A à J28 ; la variable explicative, le groupe de traitement (étifoxine / placebo), la covariable le score HAM-A à J1.</p> <p>Une analyse séquentielle a été utilisée : deux analyses intermédiaires (50% et 75% des valeurs du CDP disponibles à J35), analyse finale (100% des valeurs disponibles), contrôle du risque alpha Hwang, Shih et DeCani<sup>16</sup></p> <p>Une analyse séquentielle est appliquée afin de tester l'hypothèse nulle H0 contre l'alternative H1 :</p> <p>H0 : <math>\mu</math> Etifoxine <math>\geq</math> <math>\mu</math> Placebo  H1 : <math>\mu</math> Etifoxine <math>&lt;</math> <math>\mu</math> Placebo</p> <p><math>\mu</math> étant l'espérance du score HAM-A à J28 du groupe de traitement considéré.</p> <p>Le test statistique se base sur des bornes déterminées par des fonctions <i>alpha</i>- et <i>beta-spending</i> de Hwang, Shih et DeCani dont les valeurs Z sont définies dans le tableau ci-après :</p> <p><b>Valeur Z des fonctions <i>alpha</i>- et <i>beta-spending</i> de Hwang, Shih, DeCani (HSD)</b></p> <table border="1" data-bbox="459 1176 1428 1366"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Fonction <i>alpha-spending</i> HSD (<math>\gamma = -4</math>)</th> <th rowspan="2">IC diff.</th> <th colspan="2">Fonction <i>beta-spending</i> HSD (<math>\gamma = -2</math>)</th> </tr> <tr> <th>Valeur Z</th> <th><math>\alpha</math> cumulé</th> <th>Valeur Z</th> <th><math>\beta</math> cumulé</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Intermédiaire 1</b></td> <td>-2.74997</td> <td>0.30%</td> <td>99.40%</td> <td>-0.44951</td> <td>5.38%</td> </tr> <tr> <td><b>Intermédiaire 2</b></td> <td>-2.43178</td> <td>0.89%</td> <td>98.50%</td> <td>-1.19504</td> <td>10.90%</td> </tr> <tr> <td><b>Finale</b></td> <td>-2.01156</td> <td>2.50%</td> <td>95.57%</td> <td>-2.01156</td> <td>20.00%</td> </tr> </tbody> </table> <p>- Le test statistique était considéré comme significatif (hypothèse nulle rejetée) si, dans l'une des analyses intermédiaires, la statistique associée à l'estimateur de la différence étifoxine-placebo était inférieure à la valeur Z de la fonction <i>alpha-spending</i>. Il sera proposé au promoteur d'arrêter prématurément l'essai, l'efficacité ayant été démontrée</p> <p>- Le test statistique était considéré comme non-significatif (hypothèse nulle acceptée) si, dans l'une des analyses intermédiaires, la statistique associée à l'estimateur de la différence étifoxine-placebo était supérieure à la valeur Z de la fonction <i>beta-spending</i>. Un arrêt prématuré pour "futilité" pouvait alors être envisagé.</p> <p>Le processus de test maintenait le niveau global de <math>\alpha</math> unilatéral à 2.5%.</p> <p><u>Analyse des critères secondaires</u></p> <p>Analyse ANCOVA, avec covariable observée à J1 ou test de Chi2</p> <p>Les résultats des analyses en sous-groupes, réalisées à titre exploratoire, ne seront pas présentées.</p>		Fonction <i>alpha-spending</i> HSD ( $\gamma = -4$ )		IC diff.	Fonction <i>beta-spending</i> HSD ( $\gamma = -2$ )		Valeur Z	$\alpha$ cumulé	Valeur Z	$\beta$ cumulé	<b>Intermédiaire 1</b>	-2.74997	0.30%	99.40%	-0.44951	5.38%	<b>Intermédiaire 2</b>	-2.43178	0.89%	98.50%	-1.19504	10.90%	<b>Finale</b>	-2.01156	2.50%	95.57%	-2.01156	20.00%
	Fonction <i>alpha-spending</i> HSD ( $\gamma = -4$ )		IC diff.	Fonction <i>beta-spending</i> HSD ( $\gamma = -2$ )																									
	Valeur Z	$\alpha$ cumulé		Valeur Z	$\beta$ cumulé																								
<b>Intermédiaire 1</b>	-2.74997	0.30%	99.40%	-0.44951	5.38%																								
<b>Intermédiaire 2</b>	-2.43178	0.89%	98.50%	-1.19504	10.90%																								
<b>Finale</b>	-2.01156	2.50%	95.57%	-2.01156	20.00%																								

<sup>15</sup> Clinical Withdrawal Assessment Scale for Benzodiazepines (CIWA-B). Les mesures ont été effectuées à l'aide d'une version française de l'échelle non validée. Busto UE, Sykora K, Sellers EM. A clinical scale to assess benzodiazepine withdrawal. J Clin Psychopharmacol 1989;9(6):412-6.

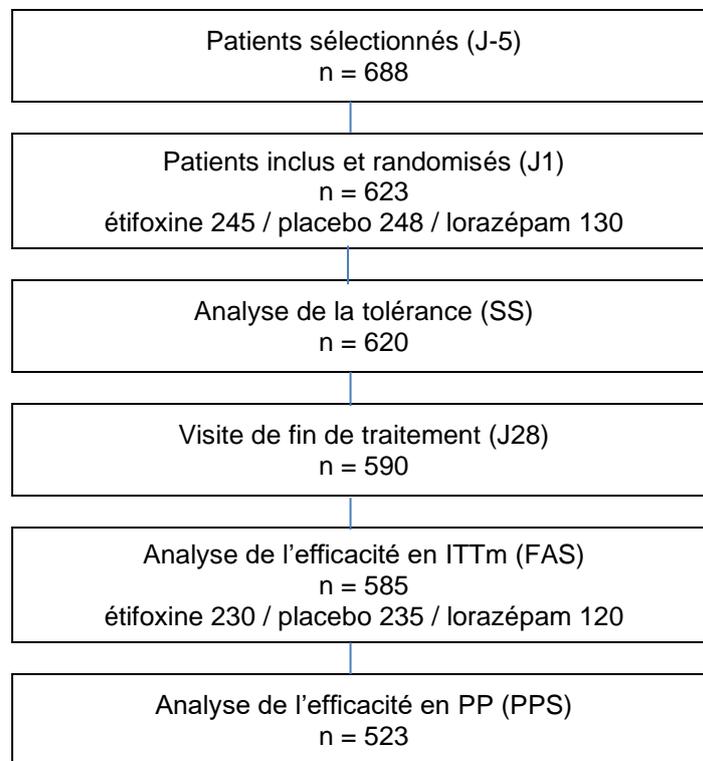
<sup>16</sup> Hwang IK, Shih WJ, De Cani JS. Group sequential designs using a family of type I error probability spending functions. Stat Med 1990;9(12):1439-45.

	<p><u>Populations d'analyse</u></p> <p>Population ITTm : Ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de produit à l'étude et pour lesquels au moins une évaluation du critère principal est disponible. Les données manquantes ou invalides n'ont pas été remplacées.</p> <p>Population FAS : Ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du produit à l'essai et pour lesquels au moins une évaluation du critère principal est disponible (Intention de Traiter modifié).</p> <p>Population per protocole : Population FAS dont sont exclus les patients présentant une déviation majeure au protocole lors de l'inclusion ou durant le déroulement de l'étude.</p>
--	---

## Résultats

### ► Effectifs

Au total, 623 patients ont été randomisés dans cette étude : étifoxine (n=244), placebo (n=247), lorazépam (n=129). La figure 1 décrit les différentes populations analysées :



**Figure 1. Flow chart de l'étude AMETIS**

Au total, les données de 585/623 patients ont été analysées (FAS) :

- 33 patients n'ont pas eu d'évaluation à J28 et ont été exclus de l'analyse (arrêts prématurés de participation à l'étude (cf. tableau 1) ;
- À la suite de l'audit d'un centre investigateur, 5 patients supplémentaires ont été exclus de l'analyse pour données non valides (étifoxine n=2, placebo n=2, lorazépam n=1).

**Tableau 1. Arrêts prématurés de traitement**

Motif d'arrêts prématurés	étifoxine N=230	placebo N=235	lorazépam N=120
Absence de prise de traitement (retrait de consentement)	1	1	1
Retrait de consentement	1	3	2
Événement indésirable	4	1	5
Manque d'efficacité	1	1	
Violation du protocole	6	4	
Critère de non-inclusion pour un patient			1
Autres		1	

Au sein de la population analysée (FAS), 62 patients ont présenté 81 violations majeures au protocole (cf. tableau 2).

**Tableau 2. Déviations majeures au protocole**

Déviations majeures	étifoxine N=230	placebo N=235	lorazépam N=120
Arrêt de traitement (avant J28)	12	8	7
Mauvaise observance	5	5	3
Observance manquante	3	7	2
Violation du protocole - visite J28 non réalisée à J28 ± 3j	5	3	3
Non-respect d'un critère d'inclusion ou d'exclusion	4	5	
Durée de traitement supérieure à 31j	1	1	

La durée moyenne du traitement a été de 28 jours ( $\pm 4,4$ ).

Treize patients supplémentaires n'ont pas été inclus dans l'analyse des données à J35 pour les raisons suivantes : violation du protocole (n=5), retrait de consentement (n=3), événement indésirable (n=3, étifoxine).

#### ▀ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

À l'inclusion (n = 620, en excluant les 3 patients n'ayant pas reçu de traitement), l'âge médian des patients (âgés de 18 à 85 ans) était de 43 ans ; 68% des patients étaient des femmes. L'ancienneté du diagnostic de TAA était de 2,8 ( $\pm 7,1$ ) mois en moyenne. La catégorie de l'événement déclencheur était « familial/vie sentimentale » dans 39% des cas, « travail/études » dans 49% des cas.

Le pourcentage de patients ayant un score à la CGI-S de 5 ou 6 (manifestement malade à gravement malade) était de 50%. Le score MADRS initial moyen à l'inclusion était de 11,0 ( $\pm 3,0$ ) (< 15, seuil de dépression).

#### ▀ Critère de jugement principal évalué par l'investigateur (population FAS)

À l'inclusion, le score HAM-A moyen à l'inclusion était de 25,5 ( $\pm 4,1$ ) correspondant à une anxiété modérée (score compris entre 15 et 28).

À la 2<sup>ème</sup> analyse intermédiaire, la statistique de test était de -1,34 et se trouvait dans la région d'acceptation de l'hypothèse nulle. En l'absence de problème de tolérance, le Comité scientifique indépendant a recommandé que les patients qui avaient déjà débuté le traitement finissent l'étude conformément au protocole ; le recrutement de patients dans l'étude a été arrêté. Une analyse finale a été réalisée.

Les résultats de l'analyse finale du critère de jugement principal de l'étude (n=585) sont résumés dans le tableau 3 ci-dessous.

**Tableau 3. Variation du score total HAM-A à J28 (population ITTm)**

Traitement	N	Valeur initiale	Var. à J28 [IC 95%]
étifoxine	230	25,3 (± 3,8)	-12,7 (±6,8) [-13,5 ; -11,8]
lorazépam*	120	25,6 (± 4,6)	-12,3 (±7,1) [-13,0 ; -11,7]
Placebo	235	25,3 (± 3,8)	-12,0 (±7,4) [-13,0 ; -11,1]

\*ANCOVA - covariable valeur à J1

Données manquantes à J1 : étifoxine (1), placebo (1)

L'amélioration des scores HAM-A observée dans le groupe étifoxine n'a pas différé de celle observée dans le groupe placebo ; l'estimateur de la différence de 1,04 point est inférieur à la valeur du test de 2,07. Une analyse per protocole (excluant les patients présentant une déviation majeure au protocole lors de l'inclusion ou durant le déroulement de l'étude, n=523) a été effectuée ; cette analyse de sensibilité du critère de jugement principal n'a pas non plus montré de différence entre les deux groupes.

La comparaison exploratoire entre les groupes lorazépam et placebo suggère une absence de différence entre les variations des scores HAM-A à J28 : moyennes des moindres carrés lorazépam 12,4 IC95% [11,2 ; 13,7], placebo 13,4 IC95% [12,5 ; 14,2], différence -0,9 [-2,4 ; 0,6].

Une analyse en sous-groupe des patients ayant un score total HAM-A initial  $\geq 28$  (étifoxine n= 123, placebo n=121, lorazépam n=61), correspondant à une anxiété sévère a été réalisée à titre exploratoire. Elle suggère que l'amélioration des scores HAM-A observée à J28 ne diffère pas entre les groupes de traitements actifs et le groupe placebo : moyenne des moindres carrés étifoxine 14,1 IC95% [12,8 ; 15,3], placebo 14,5 IC 95% [13,2 ; 15,7], lorazépam 13,5 IC 95% [11,7 ; 15,3].

#### ► Critères de jugement secondaires, évalués par l'investigateur, non hiérarchisés

En l'absence de méthodes de gestion de l'inflation du risque alpha, les critères de jugement secondaires n'ont qu'une valeur exploratoire ; 15 critères secondaires ont été testés.

Parmi ces critères, les sous-scores HAM-A à J28, les pourcentages de patients répondeurs et les scores à l'échelle CGI-I à J28 sont décrits ci-dessous :

- Variation du sous-score HAM-A somatique à J28 : 5,1 IC95% [4,7 ; 5,6] dans le groupe étifoxine, 5,5 IC95% [5,1 ; 6,0] dans le groupe placebo et 5,0 IC95% [4,4 ; 5,6] dans le groupe lorazépam
- Variation du sous-score HAM-A psychique à J28 : 7,5 IC95% [7,1 ; 8,0] dans le groupe étifoxine, 7,8 IC95% [7,3 ; 8,3] dans le groupe placebo et 7,5 IC95% [6,8 ; 8,1] dans le groupe lorazépam
- Pourcentages de répondeurs ( $\geq 50$  % de réduction du score HAM-A) à J28 : 121 (52,6%) dans le groupe étifoxine (N=230), 70 (58,3%) dans le groupe lorazépam (N=120), 119 (50,6%) dans le groupe placebo (N=235)
- Amélioration clinique globale à J28 (cf. tableau 4) :

**Tableau 4. Score à l'échelle CGI-I à J28 (pourcentages de patients)**

Modalités	étifoxine n=229	placebo n=235	lorazépam n=120
Nettement améliorés	60,9%	56,6%	55,8%
Peu ou pas de changement	38,3%	39,8%	43,3%
Nettement aggravés	0,4%	0,6%	0,8%

Les analyses exploratoires suggèrent une absence de différence entre les groupes de traitements actifs et le groupe placebo sur l'ensemble de ces critères.

## 08.2 Qualité de vie

Le retentissement du trouble de l'adaptation sur l'incapacité du patient dans les domaines du travail, de la vie familiale et des activités sociales a été analysé de manière exploratoire à l'aide du questionnaire d'auto-évaluation de Sheehan (cf. tableau 5).

**Tableau 5. Variations des scores à l'échelle de qualité de vie**

Echelles de qualité de vie	étifoxine N=230	placebo N=235	lorazépam N=120
<b>Score EVN - Travail</b>			
Inclusion	5.2 (2,6) [4,8 ; 5,6]	5.4 (2,5) [5,0 ; 5,8]	5.3 (2,4) [4,8 ; 5,8]
Fin de traitement	3,1 (2,3) [2,8 ; 3,5]	3.2 (2,3) [2,9 ; 3,6]	2,9 (2,1) [2,5 ; 3,4]
<b>Score EVN - Vie sociale / Activités de loisirs</b>			
Inclusion	4.7 (2,2) [4,4 ; 5,5]	4.8 (2,1) [4,6 ; 5,1]	4,8 (2,2) [4,4 ; 5,2]
Fin de traitement	2,7 (2,1) [2,5 ; 3,0]	2,8 (2,0) [2,5 ; 3,0]	2,9 (2,2) [2,5 ; 3,3]
<b>Score EVN - Vie de famille / Responsabilités domestiques</b>			
Inclusion	4,8 (2,2) [4,5 ; 5,1]	4,8 (2,3) [4,5 ; 5,1]	5,1 (2,2) [4,6 ; 5,5]
Fin de traitement	2,9 (2,1) [2,6 ; 3,2]	2,9 (2,0) [2,6 ; 3,1]	3,0 (2,3) [2,6 ; 3,4]

Les analyses suggèrent que les scores de qualité de vie mesurés à J28 et J35 ajustés sur la valeur à J1 ne diffèrent pas entre les groupes de traitements actifs et le groupe placebo. La réduction des scores sur l'échelle de handicap de Sheehan est d'environ 2 points dans chacun des 3 domaines.

## 08.3 Tolérance

L'évaluation de la sécurité de l'étifoxine repose sur l'analyse des données suivantes :

- PSUR couvrant la période 20/10/2014 - 19/10/2017
- données de sécurité issues de la BNPV couvrant la période 01/01/2013 - 31/10/2018
- données du réseau national d'addictovigilance en date du 24/01/2019
- données de tolérance de l'étude AMETIS (ETI178)

### 8.3.1 Données issues des PSUR

Les données du dernier PSUR portant sur la période du 20/10/2014 au 19/10/2017 ont été analysées. Le laboratoire a reçu les notifications de 526 événements indésirables (EI) dont 243 EI graves (46,2%). En considérant les données cumulatives depuis la commercialisation en 1995 (1772 EI dont 42,1% d'EI graves), on retrouve une répartition de la nature des EI similaire à celle de la Banque nationale de pharmacovigilance (BNPV), avec toutefois plus d'EI dermatologiques/réactions d'hypersensibilité (cf. tableau 6).

**Tableau 6. Répartition de la nature des EI depuis la commercialisation du produit**

Nature des EI	Données cumulatives du laboratoire 1995-2017 (n=1772)	Données ANPV (2013-2018) (n=339)
Psychiatrique	122 (6,9%)	20 (5,9%)
Neurologique	150 (8,5%)	16 (4,7%)
Digestif	105 (5,9%)	27 (8,6%)
Hépatobiliaire	88 (5%)	29 (8,6%)
Dermatologique/hypersensibilité	503 (28,4%)	163 (48,1%)
Métrorragies	36 (2%)	32 (9,4 %)

Une part importante des notifications du laboratoire (16,5%) concerne une erreur médicamenteuse (notamment prescriptions chez l'enfant, posologies inappropriées), un mésusage ou une exposition au cours la grossesse/pendant l'allaitement.

### 8.3.2 Données de la Banque nationale de pharmacovigilance (BNPV)

L'analyse a porté sur tous les cas notifiés aux Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) entre le 01/01/2013 et le 31/10/2018 via la BNPV mentionnant l'étifoxine comme un médicament suspect ou mentionnant une interaction avec l'étifoxine.<sup>17</sup> Les cas jugés insuffisamment documentés ou pour lesquels une autre cause était plus évidente ont été exclus de l'analyse.

Parmi les 360 observations rapportées sur la période considérée, 21 observations ont été exclues<sup>18</sup> et 29 observations ont pu être analysées :

- effets au cours de l'allaitement (2 cas)
- erreurs médicamenteuses (5 cas)
- tentative de suicide ou équivalent (15 cas)
- soumission chimique (2 cas)
- falsification d'ordonnance (5 cas)

#### ► Données générales

Au total, 310 cas d'EI ont été notifiés, dont 118 cas qualifiés de graves (83 hospitalisations, 35 codés « gravité autre »).

La posologie médiane a été de 150 mg/j (IQR 100-150). La posologie était supérieure à 200 mg/j dans 1,3% des cas. Le ratio H/F était de 0,26 (n=309) ; l'âge moyen était de 47,3 ± 20,9 ans (n=302).

Les indications (renseignées pour 214 patients) étaient les suivantes :

anxiété ou équivalent	184
insomnie	3
contexte de dépression	22
contexte de troubles bipolaires	2
contexte de sevrage (alcool, tabac)	2
douleur rebelle	1
indication non précisée	96

Près de 4% des patients ayant présenté un EI avaient moins de 18 ans. Le RCP du produit ne mentionne pas spécifiquement que ce médicament est réservé à l'adulte. Dix-sept p. cent des patients étaient âgés de 70 ans et plus.

Aucun mésusage relatif aux doses ou aux indications n'est ressorti des notifications.

La posologie renseignée dans 191 cas a été conforme à l'AMM dans 98% de ces cas ; la posologie quotidienne médiane était de 150 mg/j (IQR : 100-150).

La répartition selon la classe-organe des effets indésirables les plus fréquemment notifiés a été la suivante : dermatologiques ou réactions d'hypersensibilité (52,6%), neuropsychiatriques (11,6%), hépatiques (9,7%), gynécologiques (9,7%), digestifs (8,1%).

#### ► Effets indésirables dermatologiques et réactions d'hypersensibilité (n=163)

Ces 163 EI ont été répartis selon le codage MedDRA ou selon l'aspect des lésions décrit dans le narratif, notamment en cas de biopsie (cf. tableau 7) :

<sup>17</sup> La précédente enquête portait sur les cas notifiés entre le 01/01/2000 et le 30/04/2012.

<sup>18</sup> Informativité insuffisante (5), autre cause (médicamenteuse ou non) plus évidente (6), chronologie imprécise ou non évocatrice (6), doublon (3), prise accidentelle sans conséquence chez l'enfant (1).

**Tableau 7. Evénements indésirables dermatologiques et réactions d'hypersensibilité**

Evénements indésirables	Graves	Non graves	Total
Total	82 (50,3%)	81 (49,7%)	163
Eruption cutanée	44	70	114
Toxidermie sévère	16	1	17
Hypersensibilité	19	9	28
Autre	3	1	4

#### a) Eruptions cutanées (n=114)

Les 114 cas d'éruptions cutanées sont superposables à ceux décrits lors de la précédente enquête (éruptions érythémateuses, érythémato-papuleuses, eczématiformes, maculo-papuleuses, érythémato-papuleuses...) et caractérisés par :

- un délai de survenue médian de 8 jours après le début du traitement (avec une variation de quelques heures à 60 jours) ; apparition de lésions après une prise unique dans 4 cas
- la présence associée d'une éosinophilie (6 cas) et d'un œdème facial ou labial (17 cas)
- une biopsie cutanée montrant un aspect de toxidermie sans précision (10 cas), de dermatose neutrophilique (1 cas), ne permettant de conclure (4 cas)
- l'étifoxine comme seul médicament suspect dans 78 cas (68,4%)
- une guérison systématique lorsque l'évolution est documentée (75 cas).

#### b) Toxidermies sévères (n=17)

Parmi les 11 cas pouvant correspondre à un DRESS syndrome, 5 cas avaient un score diagnostique de Kardaun < 2 et n'ont donc pas été considérés comme tels. Les 6 autres cas sont survenus après 3 à 21 jours de traitement. L'étifoxine a été le seul médicament suspect dans 3 cas ; la carbamézépine, le pantoprazole ou l'amlodipine ont été co-suspects dans les 3 autres cas. Une guérison ou une nette amélioration a été mentionnée dans tous les cas.

Parmi les 3 cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG, score de Sidoroff de 4 à 6), 2 cas ont pu être attribués à la seule étifoxine.

Les 3 cas d'érythème polymorphe sont survenus après 9 à 16 jours de traitement ; l'étifoxine a été considérée comme le seul traitement suspect dans tous les cas. Une origine virale a paru cependant plus probable dans 1 cas en raison de la topographie acrale des lésions dermatologiques.

#### c) Autres toxidermies (n=4)

Ont été rapportés les EI suivants : érythème noueux (1), purpura vasculaire (1), lupus cutané ou dermatomyosite (1), réaction de photosensibilité (1).

#### d) Réactions aiguës d'hypersensibilité (n=28)

Ces réactions ont inclus de l'urticaire aiguë (26 cas), un œdème facial (1 cas) et une réaction de type anaphylactique (1 cas). Un critère de gravité était présent dans 9 cas (32%).

L'étifoxine a été le seul médicament mentionné ou suspect dans 23 cas (82%).

#### ► Effets indésirables hépatiques (n=29)

Dans 7 cas, il s'agissait d'une élévation isolée des transaminases ou des gamma-GT.

Les 22 autres cas ont été : une atteinte cytolytique (12 cas), mixte (7 cas) ou cholestatique (2 cas) et une hépatite fulminante ayant nécessité une transplantation hépatique (1 cas).

L'étifoxine a été considérée comme le seul traitement suspect dans 15 cas (atteinte cytolytique ou mixte).

Un critère de gravité était présent chez 18 de ces cas (82%). L'évolution a été favorable dans 17 cas, avec séquelle dans 1 cas (transplantation hépatique), inconnue dans 4 cas. Bien que l'éfifoxine soit le seul médicament suspect dans le cas d'insuffisance hépatocellulaire, celle-ci est survenue chez une patiente de 65 ans suivie pour cirrhose auto-immune depuis plusieurs années.

#### ► Effets indésirables neurologiques (n=16) et psychiatriques (n=20)

Les manifestations neurologiques étaient principalement des associations de vertiges, céphalées, somnolence, paresthésies, myalgies. Les signes psychiatriques concernaient principalement des troubles du sommeil, des hallucinations, une majoration de l'anxiété, un état confusionnel, une agitation ou des troubles du comportement. Un cas d'idées suicidaires a été rapporté. Un critère de gravité était présent dans 31% des cas.

#### ► Effets indésirables gynécologiques (n=32)

Parmi ces 32 EI, 30 cas de métrorragies ont été codés comme effet indésirable principal et 2 cas comme effet indésirable associé. Il s'agissait de femmes jeunes (âge moyen  $26,8 \pm 8,8$  ans, 16-49 ans) ; une contraception hormonale associée était mentionnée dans 22 cas (69%). Le délai de survenue après le début du traitement par éfifoxine était court (médiane 8 j, IQR 4,25-12). Une réintroduction positive a été mentionnée dans 2 cas.

#### ► Effets indésirables digestifs (n=27)

Parmi ces 27 EI, les 6 observations graves comportent :

- 4 cas de colites microscopiques d'évolution favorables à l'arrêt de l'éfifoxine (3 colites lymphocytaires, 1 colite collagène) ; un traitement co-suspect a été retrouvé dans 2 cas ;
- 2 cas de pancréatites aiguës avec présence de facteurs de risque et/ou d'antécédent similaire en dehors de toute prise d'éfifoxine dans les 2 cas.

Les 21 autres observations n'apportaient pas d'éléments nouveaux ou pertinents.

#### ► Interactions médicamenteuses (n=6)

Les 6 observations suggéraient une interaction médicamenteuse entre l'éfifoxine et :

- la lévothyroxine avec une augmentation de la TSH (2 cas) ;
- une antivitamine K avec une diminution de l'INR (2 cas) ;
- la méthadone avec un tableau de sevrage en opiacés (2 cas).

#### ► Conclusions du CRPV de Lyon

Le CRPV a souligné la persistance de certains risques identifiés, présentant un potentiel de sévérité non négligeable. Le taux de notifications a augmenté par rapport à la période d'étude précédente. Le profil des EI les plus fréquemment rencontrés est superposable au profil qui ressort des enquêtes précédentes.

Sur la période 2013-2018 (n=310 cas étudiés), les principaux EI étaient ainsi d'ordre :

- dermatologique/hypersensibilité (163 cas) : des éruptions bénignes généralement non spécifiques, des cas sévères (12 cas) dont des toxidermies graves (DRESS syndromes, pustuloses exanthématiques aiguës généralisées, érythèmes polymorphes) ; pour la moitié des cas sévères, l'éfifoxine était la seule cause identifiée ;
- hépatique (29 cas) : notamment des atteintes cytolytiques ou mixtes, généralement graves ; un cas d'hépatite fulminante d'interprétation difficile a été relevé ;
- gynécologique : métrorragies (32 cas) impliquant généralement une contraception hormonale, sans mention d'échec avéré de la contraception.

Les autres effets indésirables notables, déjà mentionnés dans la précédente enquête, incluaient 4 cas de colites microscopiques et 3 hémorragies bénignes pouvant suggérer, avec les métrorragies, un effet de type ISRS.

Des cas de baisse d'efficacité de la lévothyroxine, des AVK et de la méthadone, ainsi que 2 malaises hypotoniques chez des nouveau-nés allaités, ont été signalés. Les données des CRPV incluaient 15 tentatives de suicide et 5 erreurs médicamenteuses, sans conséquences préoccupantes.

L'analyse du PSUR du laboratoire Biocodex n'apporte pas d'éléments supplémentaires.

### 8.3.3 Données du réseau national d'addictovigilance

Le réseau d'addictovigilance a été sollicité sur les signalements rapportés d'abus, de dépendance, de mésusage et d'usage détourné impliquant l'étifoxine.

Douze Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) ont répondu en date du 24/01/2019. Quatre CEIP-A ont rapporté 10 signalements chez 9 patients : poly-intoxication (1), abus (1), falsification d'ordonnance (1), nomadisme pharmaceutique (1), consommation problématique (2).

### 8.3.4 Données de l'étude AMETIS

Au total, les données de 620/623 patients ont été analysées (SS) : étifoxine (n=244), placebo (n=247), lorazepam (n=129). Au cours de l'étude, 164 EI survenus chez 109 patients ont été rapportés. Au moins un événement indésirable est survenu sous traitement chez 19,3% des patients sous étifoxine, 12,6% sous placebo et 24% sous lorazepam.

L'événement a entraîné l'arrêt du traitement respectivement dans 21,5%, 7,7% et 21,7% des cas. L'imputabilité était possible ou probable dans 35,5%, 35,8% et 42,1% des cas.

Trois EI graves non reliés au traitement ont été rapportés : placebo (1), lorazepam (2).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (> 5 patients) sous étifoxine, placebo et lorazepam ont été : somnolence (2,9%, 0,4% et 9,3%) et asthénie (0,4%, 0% et 3,9%).

Des cas de vertiges (3), troubles de l'attention (2) ou étourdissement (1) ont été rapportés dans le groupe lorazepam. Dans le groupe étifoxine, 3 patients ont présenté un rash ou une urticaire (1,2% versus 0% dans les deux autres groupes).

Les variations de scores à l'échelle HAM-A observées à l'arrêt du traitement sont décrites dans le tableau 8 ci-dessous :

**Tableau 8. Différences entre les scores HAM-A à l'arrêt du traitement (J28) et à J35**

	Etifoxine	Placebo	Lorazepam
Effectifs	225	230	115
Diff entre J35 et J28	-1,0 IC95% [ -1,5 ; - 0,4]	-1,4 IC95% [ -1,9 ; -0,8]	+0,6 IC95% [ -0,2 ; -1,3]

L'analyse des résultats n'a pas mis en évidence d'effet rebond d'anxiété une semaine après l'arrêt du traitement dans le groupe étifoxine. Une augmentation modérée des scores HAM-A à J35 a été observée dans le groupe lorazepam.

Les scores obtenus sur l'échelle de sevrage aux benzodiazépines CIWA-b (version française non validée) après une semaine d'arrêt de traitement n'ont pas mis en évidence d'effet rebond d'anxiété dans le groupe étifoxine.

## 08.4 Données d'utilisation

### ► Description des prescriptions (source IMS-EPPM)

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel Hiver 2019), le nombre de prescriptions de la spécialité STRESAM est estimé à 1 277 178.

STRESAM (étifoxine) est majoritairement prescrit dans les « troubles anxieux, sans précision » (28%), « épisodes dépressifs, sans précision » (11%), « stress, non classé ailleurs » (10%), réaction aiguë à un facteur de stress (4,6%), troubles du sommeil (3%), autres réactions à un facteur de stress sévère (2,8%).

La spécialité est principalement prescrite par des médecins généralistes (1 223 254 prescriptions, 96%) et des psychiatres (41 590, 3%).

La répartition des prescriptions par tranche d'âge est la suivante : 15-24 ans : 10%, 25-44 ans : 29%, 45-64 ans : 38%, 65-75 ans et plus : 23%.

La part des prescriptions de STRESAM est plus importante chez les femmes (68%) que chez les hommes (32%).

La posologie est de 1 comprimés par jour dans 82% % des cas. Les durées de traitement les plus fréquentes sont de 30 jours (30%) et 46 jours (13%).

#### ► **Données des prescriptions (Source : SNIIRAM, extraction réalisée par la HAS)**

Les données de remboursement de STRESAM (étifoxine) sur les années 2018 et 2019 issues de la base DCIRS du SNIIRAM sont décrites dans le tableau 9 ci-dessous :

**Tableau 9. Nombre de patients ayant bénéficié d'au moins un remboursement de STRESAM (étifoxine)**

	2018	2019*
Nombre de patients	852 572	742 498
Âge moyen	55	55
Répartition par sexe M/F	30/70%	30/70%
% Prescripteurs MG	95%	95%
% Prescripteurs psychiatres	3%	2%
% Prescripteurs autre	2%	3%

\* Données jusqu'au 30/11/2019

## 08.5 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande de réévaluation de la spécialité STRESAM (étifoxine) dans l'indication « Manifestations psycho-somatiques de l'anxiété » à la demande de la Commission. Cette réévaluation s'appuie principalement sur les données d'efficacité de l'étude AMETIS, les données de sécurité actualisées de la spécialité et la réévaluation de la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé qui a estimé le 5 mars 2019 que la balance bénéfice/risque de l'étifoxine dans l'indication « trouble de l'adaptation avec anxiété » était défavorable.

#### ► **Efficacité**

L'étude de supériorité AMETIS randomisée, double-aveugle, a évalué l'efficacité et la tolérance de l'étifoxine 200 mg/j versus placebo sur la symptomatologie anxieuse chez des patients ambulatoires présentant un trouble de l'adaptation avec anxiété défini selon les critères DSM-IV.

La posologie d'étifoxine était de 200 mg/j (posologie maximale de l'AMM). La posologie du lorazépam était de 2 mg/j (posologie habituellement prescrite pour les premiers jours de traitement). Les patients avaient été recrutés par des médecins généralistes.

À l'inclusion, le score HAM-A moyen était de 25,5 ( $\pm$  4,1) correspondant à une anxiété modérée<sup>19</sup> (score compris entre 15 et 28). Plus de 80% des patients avaient un score CGI d'au moins 4 points (modérément à gravement malade).

Le critère principal d'efficacité était la variation du score à l'échelle HAM-A (score de 0 à 60) après 28 jours de traitement. Les patients, d'âge moyen 43 ans, ont été randomisés en trois groupes : placebo (n=237), étifoxine 200 mg/j (n=230), lorazépam 2 mg/j (n=120).

À J28, les variations moyennes des scores HAM-A, critère principal d'efficacité, n'ont pas différé entre le groupe étifoxine et le groupe placebo (-12,7 versus -12,0, ns) ; l'estimateur de la différence (1,04) est inférieur à la valeur Z du test (2,07).

Une comparaison exploratoire suggère que la variation moyenne des scores HAM-A à J28 ne diffère pas entre le groupe lorazépam (« référence positive ») et le groupe placebo (-12,3 versus -12,0).

<sup>19</sup> Selon les normes établies par Per Bech. Bech P. Measuring States of Anxiety with Clinician-Rated and Patient-Rated Scales, Different Views of Anxiety Disorders, Dr. Salih Selek (Ed.), InTech; 2011.

Les analyses exploratoires des critères secondaires suggèrent une absence de différence entre les groupes de traitements actifs et le groupe placebo sur l'ensemble de ces critères. Parmi ces critères secondaires, les pourcentages de répondeurs (définis par une réduction supérieure ou égale à 50% du score HAM-A) ont été les suivants : étifoxine 52,6%, placebo 50,6%, lorazépam 58,3%. Le pourcentage de répondeurs observés sous placebo a été important.

Un effet sédatif du lorazépam a été observé. L'augmentation des scores HAM-A dans le groupe lorazépam entre J28 et J35 suggère l'existence d'un effet rebond à l'arrêt du traitement. L'étude ne met pas en évidence d'effet rebond dans le groupe étifoxine. Elle ne permet pas de répondre sur le risque de sevrage avec l'étifoxine en cas de prise prolongée du produit.

Les analyses suggèrent que les scores de qualité de vie ne diffèrent pas entre les groupes de traitements actifs et le groupe placebo.

### ► Tolérance

L'analyse des données de pharmacovigilance actualisées confirme :

- le risque d'affections dermatologiques, avec une mention particulière pour les toxidermies graves (toxidermies de type DRESS, PEAG ou érythème polymorphe)
- le risque d'atteinte hépatique, notamment le risque d'atteinte aiguë cytolytique
- la survenue de métrorragies fonctionnelles chez des femmes généralement sous pilule, sans que le mécanisme soit élucidé
- l'existence de très rares cas de colite lymphocytaire
- la persistance de notifications évoquant un phénomène d'induction enzymatique avec les antivitamines K, la méthadone et la lévothyroxine.

On peut noter que l'étifoxine est parfois utilisée chez l'enfant, alors qu'il n'existe pas de mention précise concernant cette tranche d'âge dans le RCP.

Concernant les données d'addictovigilance, le peu de données disponibles indique un potentiel d'abus et de dépendance moins important que celui qui est décrit avec les benzodiazépines.

### ► Discussion

L'étude AMETIS n'a pas mis en évidence de différence en termes d'efficacité entre l'étifoxine administrée à la posologie maximale recommandée et le placebo chez des patients ayant un trouble de l'adaptation avec anxiété. Une réduction du score total sur l'échelle HAM-A a été observée à J28 dans les deux groupes de traitement. L'effet placebo a été important.

Dans les trois groupes de traitement, un effet bénéfique du suivi du patient dans le cadre de l'étude ne peut être exclu.

L'efficacité de l'étifoxine et son impact sur la qualité de vie restent à déterminer dans le trouble de l'adaptation avec anxiété.

Les données de tolérance actualisées confirment les effets indésirables identifiés lors de la révision du rapport bénéfice/risque de l'étifoxine en 2012, notamment les effets dermatologiques et hépatiques, rares mais potentiellement graves.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance de l'étifoxine, aucun impact supplémentaire sur la morbidité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour démontré.

En conséquence, STRESAM (étifoxine) n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

La question de la nécessité d'un traitement du trouble de l'adaptation (TA) peut se poser du fait de son caractère transitoire. Cependant, la symptomatologie du TA peut se prolonger si le facteur de

stress persiste, entraînant une dégradation significative de la qualité de vie. Des études ont montré une association entre TA et conduites suicidaires.<sup>20</sup> De plus, le TA est susceptible d'évoluer vers un trouble psychiatrique plus sévère comme le trouble dépressif majeur ou le trouble anxieux généralisé.<sup>21</sup>

Les effets bénéfiques potentiels d'un traitement du TA incluent la réduction de la durée des symptômes de détresse tels que l'insomnie et l'anxiété, la réduction des symptômes chroniques en cas de persistance du facteur de stress, l'augmentation de la résilience face à des facteurs de stress récurrents, la réduction de symptômes anxieux invalidants affectant le comportement.

Une revue systématique<sup>22</sup> des traitements disponibles a porté sur l'examen des études publiées entre 1980 et 2016 évaluant les options d'intervention psychologique ou pharmacologique du TA. Les auteurs constatent que la qualité de preuve des effets bénéfiques des traitements est faible à très faible selon la cotation GRADE<sup>23</sup>. Les principales limites méthodologiques portent sur le manque de mesures spécifiques du TA, la petite taille des échantillons, l'absence d'évaluation initiale, le manque de suivi des patients et le contrôle des traitements concomitants. Les auteurs soulignent le manque d'homogénéité des différentes approches diagnostiques et de mesure du TA. Les études ayant porté sur des agents pharmacologiques sont principalement des études pilotes réalisées sur de faibles échantillons et non contrôlées versus placebo.<sup>24</sup>

La plupart des experts recommandent une prise en charge psychothérapeutique voire psychosociale du trouble. L'approche psychothérapeutique doit être privilégiée afin de permettre une verbalisation de la situation stressante et de ses conséquences sur la vie du sujet. Parmi les différentes psychothérapies utilisées, les interventions psychothérapeutiques brèves apparaissent comme les plus appropriées.

Lorsque les interventions psychologiques ne suffisent pas, un médicament à visée anxiolytique peut être proposé pour traiter les symptômes du TA avec anxiété.

Un traitement de courte durée par benzodiazépine peut être indiqué dans les symptômes anxieux sévères et/ou invalidants.<sup>25</sup> Les posologies élevées doivent être évitées. La prescription doit être régulièrement réévaluée et ne pas dépasser 8 à 12 semaines (période de réduction de la posologie incluse) afin de limiter les risques de dépendance physique et psychique. L'arrêt du traitement doit être progressif pour éviter le phénomène de rebond d'anxiété et le syndrome de sevrage.<sup>26</sup> Le traitement expose à certains risques : amnésie antérograde, baisse de la vigilance, confusion, interaction avec l'alcool, chute chez le sujet âgé.

L'hydroxyzine et la buspirone sont également utilisées dans la prise en charge des manifestations anxieuses du trouble. Les propriétés pharmacologiques de l'hydroxyzine lui confèrent des effets indésirables potentiellement sévères.

La spécialité EUPHYTOSE, comprimé enrobé, médicament traditionnel à base de plantes (valériane, passiflore, aubépine, ballote) utilisé pour soulager les symptômes légers du stress et favoriser le sommeil, est toujours commercialisé mais n'est plus remboursé.

Les hypnotiques sont indiqués en cas de troubles du sommeil importants.

### **Place de STRESAM (étifoxine) dans la stratégie thérapeutique :**

<sup>20</sup> Gradus JL, Antonsen S, Svensson E, Lash TL, Resick PA, Hansen JG. Trauma, comorbidity, and mortality following diagnoses of severe stress and adjustment disorders: a nationwide cohort study. *Am J Epidemiol* 2015;182(5):451-8.

<sup>21</sup> O'Donnell ML, Alkemade N, Creamer M, McFarlane AC, Silove D, Bryant RA, Felmingham K, Steel Z, Forbes D. A Longitudinal Study of Adjustment Disorder After Trauma Exposure. *Am J Psychiatry* 2016;173(12):1231-8.

<sup>22</sup> O'Donnell ML, Metcalf O, Watson L, Phelps A, Varker T. A Systematic Review of Psychological and Pharmacological Treatments for Adjustment Disorder in Adults. *J Trauma Stress* 2018;31(3):321-31.

<sup>23</sup> Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328(7454):1490-7.

<sup>24</sup> Bachem R, Casey P. Adjustment disorder: A diagnosis whose time has come. *Journal of Affective Disorders* 2017;227:243-53.

<sup>25</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/fiche\\_bum\\_benzodiazepines\\_anxiete\\_cd\\_27062018.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/fiche_bum_benzodiazepines_anxiete_cd_27062018.pdf)

<sup>26</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/fiche_memo_rapport_elaboration_arret_benzodiazepines_2015_06_17.pdf)

[06/fiche\\_memo\\_rapport\\_elaboration\\_arret\\_benzodiazepines\\_2015\\_06\\_17.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/fiche_memo_rapport_elaboration_arret_benzodiazepines_2015_06_17.pdf)

Compte tenu de l'absence de démonstration d'efficacité de l'étifoxine versus placebo dans l'étude AMETIS et du risque confirmé d'effets indésirables rares mais potentiellement graves (atteintes dermatologiques et hépatiques), la Commission considère que STRESAM (étifoxine) 50 mg, gélule n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique du trouble de l'adaptation avec anxiété.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 010.1 Service Médical Rendu

#### 10.1.1 Manifestations psycho-somatiques de l'anxiété

- ▶ Les manifestations psycho-somatiques de l'anxiété ont un impact sur le fonctionnement quotidien et la qualité de vie des patients. Elles peuvent présenter un caractère invalidant.
- ▶ Ces manifestations peuvent justifier le recours à un traitement symptomatique spécifique.
- ▶ Compte tenu de l'absence de démonstration d'efficacité versus placebo dans l'étude AMETIS et du risque d'effets indésirables rares mais potentiellement graves (atteintes dermatologiques et hépatiques) de l'étifoxine, le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité est insuffisant.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses à cette spécialité.
- ▶ STRESAM (étifoxine) n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique des manifestations psycho-somatiques de l'anxiété.

#### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- du caractère transitoire du trouble de l'adaptation avec anxiété,
  - de la prévalence du trouble,
  - du besoin médical partiellement couvert,
  - de l'absence d'éléments permettant d'étayer une amélioration du parcours de soins et/ou de vie pour le patient ou son entourage et/ou un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité,
  - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...),
  - de l'absence de réponse au besoin identifié,
- STRESAM (étifoxine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par STRESAM 50 mg, gélule est insuffisant dans l'indication de l'AMM pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.**

**La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen : 27 mai 2020 Date d'adoption : 3 juin 2020
<b>Parties prenantes / expertise externe</b>	Oui
<b>Présentations concernées</b>	<u>STRESAM 50 mg. gélule</u> plaquette(s) thermoformée(s) PVC-aluminium de 60 gélule(s) (CIP: 34009 322 857 7 8)
<b>Demandeur</b>	BIOCODEX
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure nationale) : 19/06/1979 Date du dernier rectificatif et teneur : 22/04/2014 (modifications des rubriques 4.1, 4.4, 4.8, 4.9, 5.1, 5.3 à la suite de la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité)
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Prescription limitée à 12 semaines
<b>Code ATC</b>	N05BX3 (Autre anxiolytique)