



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 avril 2017

étifoxine (chlorhydrate d')

STRESAM, gélule

B/60 (CIP : 34009 322 857 7 8)

Laboratoire BIOCODEX

Code ATC	N05BX03 (Autre anxiolytique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Manifestations psycho-somatiques de l'anxiété. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 19/06/1979 Rectificatifs du 22/04/2014 : modifications des rubriques 4.1, 4.4, 4.8, 4,9, 5.1, 5,3 (suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription limitée à 12 semaines
Classification ATC	2016 N Système Nerveux Central N05 Psycholeptiques N05B Anxiolytiques N05BX Autres anxiolytiques N05BX3 étifoxine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux par tacite reconduction pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2016.

En juin 2011, la Commission de la Transparence avait été saisie par la Direction de la Sécurité Sociale pour rendre un nouvel avis pour les spécialités dont le taux de participation de l'assuré avait été modifié sur la base d'un SMR faible apprécié par la Commission de la transparence avant le 5 janvier 2010 (décret n°2010-6 du 6 janvier 2010¹).

Dans son avis de renouvellement et de réévaluation du 14/12/2011, la Commission avait considéré que le SMR de STRESAM restait faible dans les « Manifestations psychosomatiques de l'anxiété telles que dystonie neurovégétative, notamment à expression cardiovasculaire ».

En juin 2012, la Commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) faisait le bilan des données de sécurité d'emploi de l'étifoxine (2000-2012) et attirait l'attention sur des effets indésirables hépatiques et cutanés non mentionnés dans le RCP, rares ou très rares mais potentiellement graves, qui justifiaient dans le cadre d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque que le bénéfice de l'étifoxine soit clairement démontré.

Il s'agissait de toxidermies sévères telles que DRESS (5 cas), érythème polymorphe (10 cas) et syndrome de Stevens Johnson (5 cas), de vascularite ou de pseudo-maladie sérique (7 cas), de la possibilité de réactions anaphylactiques sévères ou de choc anaphylactique ; d'atteintes hépatiques aiguës cytolytiques, parfois graves (25 cas évocateurs de la responsabilité de l'étifoxine) dont 1 cas rapporté en 1996 ayant nécessité une transplantation hépatique et 1 cas avec notion de réadministration positive ; de métrorragies fonctionnelles chez des femmes généralement sous pilule (16 cas dont 5 avec notion de réadministration positive) ; de très rares cas de colite lymphocytaire (4 cas dont un avec notion de réadministration positive).

Dans l'attente de l'avis du GTNPA² sur le bénéfice de l'étifoxine dans le traitement de l'anxiété, en alternative aux benzodiazépines, et de l'avis final de la commission d'AMM sur le rapport bénéfice- risque de l'étifoxine, la CNPV s'était prononcée à l'unanimité en faveur d'une mise à jour du RCP de STRESAM et souhaitait dans le cas d'un avis favorable sur le rapport bénéfice/risque de l'étifoxine, que les signaux d'interaction médicamenteuse (AVK ; contraceptifs oraux) soient investigués par le laboratoire.

¹http://legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20100106&numTexte=23&pageDebut=00338&pageFin=00338

² Groupe de Travail Médicaments Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie

Le dossier a été examiné par la commission d'AMM du 13 septembre 2012 qui a conclu que le rapport bénéfice/risque du STRESAM restait favorable dans les « manifestations psychosomatiques de l'anxiété » ; une mise à jour du RCP était prévue. Par ailleurs, il avait été demandé au laboratoire de réaliser une étude évaluant l'efficacité de l'étifoxine dans le « Trouble de l'Adaptation avec Anxiété » tel que défini par le DSM-IV, d'étudier les interactions médicamenteuses avec les antivitamines K et la contraception orale et d'évaluer le potentiel de pharmacodépendance du produit.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Manifestations psycho-somatiques de l'anxiété. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni la publication³ d'une étude randomisée, double-aveugle évaluant l'efficacité de l'étifoxine 150 mg/j versus l'alprazolam 1,5 mg/j à 28 jours de traitement chez des patients ayant un trouble de l'adaptation avec anxiété défini par le DSM-IV. La non-infériorité de l'étifoxine par rapport à l'alprazolam n'a pas été démontrée.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

L'étude de supériorité, randomisée, double-aveugle évaluant l'efficacité de l'étifoxine versus placebo dans le "Trouble de l'Adaptation avec Anxiété" demandée par l'ANSM a débuté en avril 2015 et est actuellement en cours. Il est prévu un bras lorazépam et l'inclusion de 625 patients. Le dépôt du rapport final de l'étude auprès de l'ANSM est prévu en septembre 2017.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance :

- PBRRER couvrant la période du 20/10/2011 au 19/10/2014
- Une analyse des données de pharmacovigilance^{4,5} a porté sur l'ensemble des événements indésirables (codés en suspect ou en interaction) rapportés avec l'étifoxine au réseau des CRPVs entre janvier 2000 et avril 2012 et au laboratoire jusqu'en décembre 2011. Les notifications antérieures de la Base nationale de pharmacovigilance ont été consultées pour certains effets indésirables.

³ Stein DJ. Etifoxine Versus Alprazolam for the Treatment of Adjustment Disorder with Anxiety: a Randomized Controlled Trial. *Adv Ther* (2015) 32:57-68.

⁴ ANSM - Commission nationale de pharmacovigilance - Compte rendu de la réunion du 26 juin 2012.

⁵ Cottin J, Gouraud A, Jean-Pastor MJ, Dautriche AD, Boulay C, Geniaux H, Auffret M, Bernard N, Descotes J, Vial T. Safety profile of etifoxine. A French pharmacovigilance survey. *Fundam Clin Pharmacol* 2016;30(2):147-52.

Parmi les 419 cas notifiés sur cette période, 352 cas ont été analysés, dont 125 cas graves (36%). Il s'agit de patients relativement jeunes (âge moyen 40,5 ans). L'incidence de ces cas graves est de l'ordre de 3 à 14 cas par million.

Les événements indésirables notifiés les plus fréquents ont été des réactions dermatologiques et des réactions d'hypersensibilité aiguë (59%, n=206), essentiellement des cas d'éruptions cutanées (dans 70% des cas).

Parmi ces événements, 24 cas de toxidermies sévères (12%) :

- DRESS 5 cas (l'étifoxine est le seul suspect dans 2 cas), érythème polymorphe 10 cas (l'étifoxine est raisonnablement le seul suspect dans 5 cas), syndrome de Stevens-Johnson 5 cas (aucun traitement co-suspect connu pour entraîner une toxidermie bulleuse dans 3 cas) ; syndrome de Lyell 1 cas, érythème pigmenté fixe 1 cas, une érythrodermie 1 cas
- 7 cas de vascularites ou pseudo maladies sériques (l'étifoxine est raisonnablement le seul suspect dans 4 cas, biopsie compatible dans 2 cas)

Parmi les 18 cas de réactions aiguës d'hypersensibilité, deux cas de choc anaphylactique ont été rapportés, dont un pour lequel l'étifoxine est le seul suspect.

Des troubles hépatiques ont été notifiés chez 34 patients (9,7%). Sur la base des 29 cas rapportés d'atteinte hépatique aiguë, le potentiel hépatotoxique de l'étifoxine apparaît probable :

- atteinte cytolitique dans 79% des cas évaluables,
- délai de survenue suggestif (≤ 2 mois) dans 93% des cas évaluables,
- biopsie hépatique évocatrice d'une cause médicamenteuse dans 2 cas,
- un cas avec réintroduction positive,
- étifoxine seul suspect ou non associée à un médicament hépatotoxique, 64% des cas,
- imputabilité de l'étifoxine au moins plausible dans 66% des cas.

Seize cas de métrorragies sont survenus, chez des patientes sous contraceptif oral au long cours dans 13 cas. La notion d'une ré-administration positive est mentionnée dans 5 cas. Trois cas de colites lymphocytaires confirmées par biopsie dont une avec ré-administration positive ont été rapportés.

Onze cas d'interaction médicamenteuse suspectée (3,1%) avec une diminution potentielle de l'efficacité du traitement associé ont été notifiés : anomalie du taux de prothrombine sous AVK chez 5 patients avec diminution de l'INR dans 4 cas (non précisée dans un cas), un échec de la contraception orale avec survenue d'une grossesse dans 4 cas.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables » et « mises en garde et précautions d'emploi » mentionnant la survenue possible de réactions cutanées ou allergiques ou de troubles hépatiques graves. L'indication ne correspondant plus à la critèresologie du DSMIV, le libellé d'indication a été modifié (cf. Annexe). Ces modifications avaient fait l'objet d'une lettre destinée aux professionnels de santé en juillet 2014.⁶

► En septembre 2015, le Groupe de Travail Interactions médicamenteuses⁷ concluait que les études précliniques et les observations cliniques n'étaient pas en faveur d'un potentiel inducteur de l'étifoxine.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2016), STRESAM a fait l'objet de 1 326 301 prescriptions.

⁶ ISCABA - Rapport d'étude du 26/07/2011 - Promoteur INSERM U700 - Etude financée par les laboratoires Biocodex

⁷ ANSM - GT 22 - IAM - N°2015-04 - Compte rendu de la séance du 21 septembre 2015.

STRESAM est majoritairement prescrit dans les troubles anxieux (42% des prescriptions) et les épisodes dépressifs sans précision (11% des prescriptions).

L'étude ISCABA⁸ a évalué l'impact potentiel de l'étifoxine sur la consommation d'anxiolytiques benzodiazépiniques dans le traitement de l'anxiété. L'objectif principal de cette étude était de comparer le nombre de jours cumulés d'exposition aux benzodiazépines entre 2 mois et 1 an suivant une instauration de traitement par étifoxine ou par benzodiazépines (bromazépam, alprazolam ou prazépam) chez des patients non exposés à l'étifoxine ou aux benzodiazépines (quelle que soit leur nature) depuis au moins 3 mois. Il s'agissait d'une étude longitudinale, rétrospective, réalisée à partir des données 2006-2010 de l'échantillon généraliste de bénéficiaires issues des données de l'Assurance Maladie.

Le nombre de patients exposés à l'étifoxine (instauration de traitement) dans l'EGB extrait du SNIIR-AM durant cette période était de 22 343. Au total, 4 331 patients ayant eu une première délivrance d'étifoxine entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2009 ont été appariés à 6 387 patients ayant eu une première délivrance de benzodiazépines (bromazépam, alprazolam ou prazépam) durant la même période. Les résultats ont montré l'existence d'une différence de consommation de benzodiazépines entre le groupe exposé à l'étifoxine, et le groupe exposé aux benzodiazépines. Il convient de discuter les limites et les possibilités de biais inhérentes à cette étude observationnelle réalisée à partir d'une base de données de remboursement.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les manifestations psychosomatiques de l'anxiété et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 14/12/2011, la place de STRESAM dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁸<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Stresam-R-etifoxine-Modification-de-l-AMM-libelle-d-indication-donnees-de-pharmacovigilance-et-de-pharmacodynamie-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 14/12/2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- Les manifestations psychosomatiques de l'anxiété deviennent pathologiques lorsqu'elles atteignent un caractère invalidant, elles justifient alors un traitement spécifique.
- Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique de ces manifestations.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est discutable.
- Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité.
- La place de l'étifoxine dans la stratégie thérapeutique de l'anxiété est limitée.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par STRESAM reste faible dans l'indication de l'AMM dans l'attente des résultats de l'étude d'efficacité demandée par l'ANSM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM dans l'attente d'une réévaluation du service médical rendu de la spécialité qui sera effectuée dans un délai maximal de un an.

▸ Taux de remboursement proposé : 15 %

▸ Conditionnement :

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

▸ Demandes de données :

La Commission souhaite disposer des données de l'étude de supériorité, randomisée, double-aveugle évaluant l'efficacité de l'étifoxine versus placebo dans le "Trouble de l'Adaptation avec Anxiété" dans le cadre d'une réévaluation du service médical rendu de la spécialité, réévaluation qui sera effectuée dans un délai maximal de un an.

RCP actuel (24/02/2016)	RCP précédent																
<p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>Manifestations psycho-somatiques de l'anxiété.</p>	<p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>Manifestations psycho-somatiques de l'anxiété telles que dystonie neurovégétative, notamment expression cardiovasculaire.</p>																
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mise en garde En cas de réactions cutanées ou allergiques, ou de troubles hépatiques graves, le traitement par étifoxine devra être immédiatement interrompu. Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose.</p> <p>Précautions d'emploi En raison des risques de potentialisation réciproque :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'association avec les dépresseurs centraux sera prescrite avec prudence, - l'absorption simultanée de boissons alcoolisées est à déconseiller. 	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde spéciales</p> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant intolérance au lactose.</p> <p>Précautions d'emploi En raison des risques de potentialisation réciproque :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'association avec les dépresseurs centraux sera prescrite avec prudence, - l'absorption simultanée de boissons alcoolisées est à déconseiller. 																
<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>La classification des événements indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$), très rares ($< 1/10.000$), indéterminées (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.</p> <table border="1" data-bbox="152 1050 1451 1417"> <thead> <tr> <th>Classe d'appareil ou organe</th> <th>Rares</th> <th>Très rares</th> <th>Indéterminées</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Affections du système nerveux</td> <td>Somnolence légère en début de traitement, disparaissant spontanément au cours de la poursuite de celui-ci.</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</td> <td>Eruptions cutanées : éruption maculo-papuleuse, érythème polymorphe, prurit, œdème de la face.</td> <td>Manifestations allergiques : urticaire, œdème de Quincke.</td> <td>Choc anaphylactique DRESS Syndrome de Stevens Johnson Vascularite ou réaction de type maladie sérique.</td> </tr> <tr> <td>Troubles hépatiques</td> <td></td> <td></td> <td>Atteintes hépatiques : cytolyse</td> </tr> </tbody> </table>	Classe d'appareil ou organe	Rares	Très rares	Indéterminées	Affections du système nerveux	Somnolence légère en début de traitement, disparaissant spontanément au cours de la poursuite de celui-ci.			Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruptions cutanées : éruption maculo-papuleuse, érythème polymorphe, prurit, œdème de la face.	Manifestations allergiques : urticaire, œdème de Quincke.	Choc anaphylactique DRESS Syndrome de Stevens Johnson Vascularite ou réaction de type maladie sérique.	Troubles hépatiques			Atteintes hépatiques : cytolyse	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Légère somnolence, survenant en début de traitement, et disparaissant spontanément au cours de la poursuite de celui-ci. Eruptions cutanées rares, manifestations allergiques très rares à type d'urticaire et d'œdème de Quincke.</p>
Classe d'appareil ou organe	Rares	Très rares	Indéterminées														
Affections du système nerveux	Somnolence légère en début de traitement, disparaissant spontanément au cours de la poursuite de celui-ci.																
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruptions cutanées : éruption maculo-papuleuse, érythème polymorphe, prurit, œdème de la face.	Manifestations allergiques : urticaire, œdème de Quincke.	Choc anaphylactique DRESS Syndrome de Stevens Johnson Vascularite ou réaction de type maladie sérique.														
Troubles hépatiques			Atteintes hépatiques : cytolyse														

			hépatique, hépatite.
Affections des organes de reproduction et du sein			Hémorragies intermenstruelles chez les femmes sous contraception orale.
Affections gastro intestinales			Colite lymphocytaire.
Déclaration des effets indésirables suspectés			
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. www.ansm.sante.fr .			
4.9. Surdosage			4.9. Surdosage
Risque de somnolence. Un traitement symptomatique sera institué si nécessaire. Il n'existe pas d'antidote spécifique.			En cas de prise massive, après un lavage gastrique, un traitement symptomatique sera institué si nécessaire. Il n'existe pas d'antidote spécifique.
5.1. Propriétés pharmacodynamiques			5.1. Propriétés pharmacodynamiques
ANXIOLYTIQUE (N : Système nerveux central) Le chlorhydrate d'étifoxine appartient à la classe chimique des benzoxazines. Anxiolytique. Il exerce une action régulatrice neurovégétative. Des études in vitro et in vivo effectuées chez le rat et la souris ont montré que L'activité anxiolytique de l'étifoxine s'exerce principalement par un double mécanisme d'action (direct et indirect) sur le récepteur GABAA visant à renforcer la transmission GABAergique : <ul style="list-style-type: none"> - une action directe sur le récepteur GABAA par une modulation allostérique positive en se liant préférentiellement aux sous-unités $\beta 2$ ou $\beta 3$; les études montrent que le site de liaison de l'étifoxine sur le récepteur GABAA est différent de celui des benzodiazépines. - une action indirecte par l'augmentation de la production cérébrale de neurostéroïdes (via l'activation de la protéine de translocation mitochondriale) dont l'allopregnanolone, ces neurostéroïdes étant des modulateurs allostériques positifs du récepteur GABAA. 			ANXIOLYTIQUE (N:système nerveux central). Le chlorhydrate d'étifoxine appartient à la classe chimique des benzoxazines. Anxiolytique. Il exerce une action régulatrice neurovégétative. Les études effectuées chez l'animal et chez l'homme n'ont pas établi d'effet rebond, ni de potentiel de pharmacodépendance (physique ou psychique).
5.3. Données de sécurité préclinique			5.3. Données de sécurité préclinique
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de potentiel de pharmacodépendance de l'étifoxine.			Non renseignée.