



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

25 mai 2011

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 8 décembre 2005 (JO du 29 décembre 2005).

NOCTRAN 10 mg, comprimé sécable
1 flacon polypropylène de 30 comprimés (CIP : 3150728)

Laboratoires MENARINI FRANCE

clorazépate
acéprométazine
acépromazine

Code ATC : N05CX

Date de l'AMM : 2 août 1973

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et réévaluation du service médical rendu en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité.

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

- clorzébate (10 mg)
- acéprométazine (0,75 mg)
- acépromazine (7,5 mg)

1.2. Indications

« Les indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil dans les cas suivants : insomnie occasionnelle, insomnie transitoire ».

1.3. Posologie

« Réservé à l'adulte.

Voie orale.

Dose :

Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée.

La posologie habituelle chez l'adulte est de 10 mg par jour.

La prise aura lieu immédiatement avant le coucher.

Durée du traitement :

Le traitement doit être aussi bref que possible, de quelques jours à 4 semaines, y compris la période de réduction de la posologie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La durée du traitement doit être présentée au patient :

- 2 à 5 jours en cas d'insomnie occasionnelle (comme, par exemple, lors d'un voyage),
- 2 à 3 semaines en cas d'insomnie transitoire (comme lors de la survenue d'un événement grave).

Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci impose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.

Sujet âgé, insuffisant rénal ou insuffisant hépatique :

Il est recommandé de réduire la posologie, de moitié par exemple. »

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis du 10 novembre 1999 : « le SMR est faible ».

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2011)

N : Système nerveux

N05 : Psycholeptiques

N05C : Hypnotiques et sédatifs

N05CX : Hypnotiques et sédatifs en association, barbituriques exclus

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

- méprobamate+acéprométazine (MEPRONIZINE), comprimé enrobé sécable (B/30 et B/50)

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Traitements médicamenteux symptomatiques

Médicaments hypnotiques

Benzodiazépines (BZD) :

- Loprazolam : HAVLANE 1 mg, comprimé sécable (B/20)
- Lormétazépam : NOCTAMIDE 1 mg et 2 mg, comprimé sécable (Etui de 14)
- Témazépam : NORMISON 10 mg (B/14), 20 mg (B/7), comprimé
- Nitrazépam : MOGADON 5 mg, comprimé sécable (B/20, B/100))
- Estazolam : NUCTALON 2 mg, comprimé (B/20)
- Flunitrazépam : ROHYPNOL 1 mg, comprimé pelliculé sécable (B/7, B/100)

Apparentés aux BZD :

- Zolpidem : STILNOX 10 mg comprimé pelliculé sécable (B/7, B/14) et ses génériques
- Zopiclone : IMOVANE 3,75 mg comprimé pelliculé (B/5, B/14) et IMOVANE 7,5 mg, comprimé pelliculé sécable (B/5, B/14) et leurs génériques

Anti-histaminiques H1

- Doxylamine : DONORMYL 15 mg, comprimé pelliculé sécable et comprimé effervescent (tubes de 10 cp) (Non remboursable)
- Alimémazine : THERALENE 5 mg, comprimé pelliculé sécable (FI/50 cp), sirop (Flacon de 150 ml) et solution buvable en gouttes à 4% (FI/30 ml)
- Prométhazine : PHENERGAN 25 mg, comprimé enrobé (B/20)

Mélatonine

CIRCADIN 2 mg comprimé LP

Médicaments de phytothérapie

Médicaments traditionnellement utilisés dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil.

Spécialités à base d'aubépine et/ou de passiflore et/ou de valériane. Aucune de ces spécialités n'est remboursable.

Traitements non médicamenteux

- Conseils d'hygiène du sommeil
- Méthodes de relaxation
- Méthodes chronobiologiques
- Contrôle du stimulus
- Méthode de restriction du temps passé au lit

Les thérapies cognitives et comportementales associent conseils d'hygiène du sommeil, contrôle du stimulus, restriction du temps de sommeil et méthodes de relaxation.

- Photothérapie

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité

Données déposées par la firme

Prenant en compte le retrait de l'AMM, prévu le 27 octobre 2011, le laboratoire a estimé qu'il n'y avait « pas lieu de soumettre de dossier pour la réévaluation du SMR » du NOCTRAN, en date du 8 avril 2011.

Rappel des données disponibles

Les données d'efficacité sont anciennes (études antérieures à 1980). Ces données sont principalement issues d'études présentant des limites méthodologiques majeures. Une recherche documentaire à partir de la base Medline n'a pas permis de retrouver de nouvelles études contrôlées randomisées impliquant la spécialité NOCTRAN.

Les recommandations de la SFTG-HAS¹ pour la pratique clinique et relatives à la prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale préconisent en première approche, la mise en place de règles d'hygiène et de régulation du cycle éveil-sommeil. Dans un second temps, si un traitement symptomatique se révèle nécessaire, il est alors recommandé l'utilisation d'un sédatif léger ou d'un hypnotique prescrit pour quelques jours, à la plus faible dose possible et dont la demi-vie est courte ou moyenne et ce, afin d'éviter la rémanence de l'effet au réveil. Il est précisé par ailleurs que l'association de deux hypnotiques est à éviter. Par ailleurs, les dernières recommandations de la HAS sur les benzodiazépines montrent que leur consommation est souvent corrélée à une augmentation des risques de chute et d'altération des fonctions cognitives. Ces recommandations s'intègrent dans d'autres travaux déjà élaborés par la HAS, notamment les programmes de prescription médicamenteuse chez le sujet âgé (PMSA). Elles permettent de poser un cadre pour faciliter l'arrêt des benzodiazépines en médecine de ville².

1 SFTG - HAS (Service des recommandations professionnelles et service évaluation médico-économique). Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Décembre 2006

2 HAS. Recommandation de bonne pratique Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. Octobre 2007

4.2. Effets indésirables/sécurité

Selon l'Afssaps, aucune donnée de sécurité provenant d'études cliniques ou de la littérature n'a été transmise. Sur la période allant du 1er janvier 2005 au 31 décembre 2010, 130 notifications médicalement confirmées ont été rapportées au laboratoire, dont 124 graves et 6 non graves :

- les effets indésirables graves les plus fréquemment notifiés ont été : surdosage volontaire, coma, chute, somnolence, confusion/état confusionnel et effets de type dyskinésie, syndrome de Parkinson ou syndrome extrapyramidal ;
- les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont liés aux propriétés pharmacologiques des 3 substances actives (1 benzodiazépine, 2 phénothiazines).

A l'instar de ce qui a été observé au cours de la période 1995-2004, les données de notification spontanée ont mis en évidence une utilisation chronique du NOCTRAN, ce qui est contraire à la durée de traitement prévue par l'AMM. Les patients traités de manière chronique (durée de traitement supérieure à 4 semaines) et présentant des effets indésirables sont pour la grande majorité des patients âgés de 65 ans ou plus. Le risque de surdosage volontaire avec NOCTRAN, et conduisant dans la grande majorité des cas à un coma, est confirmé sur la période concernée.

Il apparaît que la suppression de l'indication « insomnie chronique » n'a pas été associée à une baisse significative de l'exposition et d'autre part que le taux de notification des cas graves peut être considérée comme plus important pour cette période. L'ensemble des données recueillies confirme le risque de mésusage dans la population âgée, tant en termes de posologie que de durée de traitement et également, le risque de surdosage volontaire avec la spécialité concernée.

4.3. Conclusion

Il n'y a pas eu de données récentes d'efficacité sur la spécialité NOCTRAN publiées ou produites par le laboratoire.

Au terme de la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité NOCTRAN, l'Afssaps conclut que :

- « - considérant que l'intérêt de l'association des trois substances actives dans les troubles sévères du sommeil est mal démontré et ce, en comparaison à l'efficacité d'une seule substance active à dose adaptée ;
- considérant que l'association de substances actives différentes expose les patients à un cumul des risques et qu'il existe probablement une sous-notification importante des effets indésirables ;
- et compte tenu de la persistance d'une part, du mésusage notamment au sein de la population âgée lié au non respect de la durée de traitement et de la posologie administrée et d'autre part de surdosages volontaires potentiellement fatals,
- il apparaît que les effets thérapeutiques dans le traitement des troubles sévères du sommeil dans les cas d'insomnie occasionnelle ou d'insomnie transitoire ne permettent plus de contrebalancer les risques d'emploi du médicament [...] ».

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données DOREMA (IMS-EPPM, cumul mobile annuel février 2011), NOCTRAN a fait l'objet de 1000 prescriptions en ville: Ce faible nombre de prescription ne permet pas d'extrapolation.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Les éléments diagnostiques communs d'insomnie incluent les plaintes à type de difficultés d'endormissement et/ou de maintien du sommeil, de réveil trop précoce, ou de sommeil non réparateur ou de mauvaise qualité survenant en dépit de conditions de sommeil favorables. Ces plaintes s'accompagnent d'un retentissement diurne lié au trouble du sommeil nocturne (fatigue, dysfonctionnement social, irritabilité, somnolence...). Ces symptômes nocturnes et diurnes sont présents depuis au moins un mois.

Les perturbations du sommeil et le retentissement diurne associé peuvent avoir des conséquences néfastes sur le fonctionnement quotidien et sur la survenue ou l'aggravation de pathologies somatiques ou psychiques.

La spécialité NOCTRAN est un traitement à visée symptomatique.

Prenant en compte le fait que l'intérêt d'une association des trois substances actives dans les troubles sévères du sommeil est mal démontré en termes d'efficacité, que l'association de substances actives différentes expose les patients à un cumul des risques et qu'il existe probablement une sous-notification importante des effets indésirables, et compte tenu de la persistance d'un mésusage notamment au sein de la population âgée, il apparaît que le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est défavorable.

Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses à cette spécialité.

Intérêt de santé publique : le fardeau de santé publique de l'insomnie occasionnelle chez l'adulte est faible. L'amélioration de sa prise en charge ne constitue pas un besoin de santé publique.

Aucune donnée sur l'efficacité en vie réelle de NOCTRAN n'ayant été transmise, le bénéfice rendu de cette spécialité ne peut être évalué. Par ailleurs, il a été observé un mésusage de NOCTRAN et des événements indésirables graves liés à des surdosages. Au vu de la faible prescription de NOCTRAN en France, l'impact populationnel de cette spécialité est nul.

Au total, il n'y a pas d'intérêt de santé publique rendu de la spécialité NOCTRAN.

Au vu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le Service Médical Rendu par NOCTRAN est insuffisant.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Différentes catégories d'insomnies ont été répertoriées selon la chronicité ou l'étiologie présumée des troubles du sommeil (DSM-IV, ICSD-2³).

³ The international classification of sleep disorders: Diagnostic, Coding Manual, ICSD-2. 2nd ed. Westchester, III: American Academy of Sleep Medicine; 2005.

"L'insomnie primaire définie dans le DSM-IV est à l'origine d'une souffrance marquée ou d'une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants. La perturbation du sommeil ne survient pas exclusivement au cours d'un autre trouble du sommeil, d'un trouble mental et n'est pas liée aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale."

Cette définition recouvre certains diagnostics de la classification ICSD-2 comme l'Insomnie psychophysiologique, la Mauvaise perception du sommeil, l'Insomnie idiopathique et certains cas de Mauvaise hygiène de sommeil.

La recherche d'une insomnie secondaire ou comorbide, liée à une pathologie somatique ou psychique, à un trouble du rythme circadien, à des facteurs toxiques et/ou environnementaux (alcool, café, tabac, autres psychostimulants, médicaments, bruit...) doit s'avérer négative.

L'âge est un facteur d'appréciation notable dans la plainte d'insomnie. Chez le sujet âgé, on constate trois particularités : un sommeil polyphasique, une avance de phase et un aplatissement du rythme veille-sommeil. Le coucher et le réveil matinal précoces sont physiologiques. Les éveils intra-sommeil augmentent en nombre et en durée. L'index d'efficacité du sommeil est réduit. Le sommeil diurne s'organise en siestes de plus en plus fréquentes et longues.

Une méta-analyse⁴ sur les paramètres objectifs de sommeil des bons dormeurs a montré que la latence d'endormissement augmentait avec l'âge, que le temps de sommeil total diminuait et que l'éveil intra-sommeil augmentait.

Ces notions doivent être portées à la connaissance du patient afin d'éviter la mise en place de traitements intempestifs.

Dans tous les cas d'insomnie, il convient de s'assurer que le patient insomniaque aura bien compris et observe les règles essentielles d'hygiène du sommeil concernant les horaires de coucher et de lever, les conditions d'environnement (bruit, lumière, température), le temps passé au lit, l'activité physique, la prise inopportune de stimulants.

La prescription d'hypnotiques doit s'inscrire dans une stratégie à court terme. Une stratégie d'arrêt de ces traitements devrait être d'emblée mise en place avec le patient.

Les traitements par benzodiazépines ou apparentés, indiqués dans les troubles sévères du sommeil dans le cadre d'une insomnie occasionnelle ou d'une insomnie transitoire sont largement prescrits dans l'insomnie chronique, le plus souvent en prise prolongée. Ces traitements peuvent provoquer des effets résiduels, des troubles de la mémoire et une altération des fonctions cognitives. Le rapport bénéfice/risque chez le sujet âgé est discuté⁵, notamment lors de traitements prolongés (hors AMM) favorisés par un état de pharmacodépendance. Les sédatifs antihistaminiques ne sont pas recommandés chez le sujet âgé. L'indication de NOCTRAN est limitée aux troubles sévères du sommeil dans les cas suivants : insomnie occasionnelle, insomnie transitoire. La phytothérapie peut être utilisée en cas de troubles mineurs du sommeil.

Les techniques non médicamenteuses, peu développées en France, et donc peu accessibles, sont particulièrement indiquées dans l'insomnie chronique (primaire ou secondaire) mais peuvent être proposées dans l'insomnie aiguë d'ajustement (liée à un événement stressant ou à une situation nouvelle équivalant à un stress), occasionnelle et transitoire, pour éviter une chronicisation du trouble. Il s'agit des méthodes de relaxation, des méthodes chrono biologiques, des méthodes de contrôle de stimulus et de restriction du sommeil.

Les thérapies cognitives et comportementales qui associent ces approches sont largement recommandées par les experts dans la prise en charge de l'insomnie chronique, notamment l'insomnie primaire.

4 Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals : developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 2004;27:1255-73.

5 Glass J, Lancôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331:1169-76.

Certains troubles du rythme veille-sommeil du sujet âgé seraient susceptibles d'être améliorés par la photothérapie.

Le recours à une consultation spécialisée se justifie dans certains cas particuliers :

- insomnie rebelle au traitement bien conduit,
- suspicion d'une cause organique pouvant justifier d'un enregistrement du sommeil (syndrome des jambes sans repos, mouvements périodiques nocturnes, troubles respiratoires ou troubles du rythme cardiaque au cours du sommeil),
- insomnie chronique inexplicée, atypique ou particulièrement complexe, avec important retentissement diurne.

6.3. Recommandations de la Commission de la transparence

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Avis favorable à la radiation de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et de la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.