

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**CIRCADIN** (mélatonine LP), hypnotique**Pas d'avantage clinique démontré dans le traitement à court terme de l'insomnie primaire****L'essentiel**

- ▶ CIRCADIN (mélatonine LP) est indiqué en monothérapie pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité, chez des patients de 55 ans ou plus.
- ▶ Les données cliniques ne permettent pas de présumer que CIRCADIN apporte un avantage clinique dans la prise en charge de l'insomnie primaire.
- ▶ L'impact de la commercialisation de ce médicament sur la surconsommation des hypnotiques de type benzodiazépines ou apparentés et son intérêt en termes de santé publique restent à déterminer.

Stratégie thérapeutique

- On distingue deux types d'insomnie chronique, l'insomnie primaire, sans comorbidité, et l'insomnie secondaire 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...). L'âge du patient est à prendre en compte dans l'appréciation de la plainte d'insomnie.
- ▶ Dans tous les cas d'insomnie, il convient de s'assurer que le patient insomniaque a bien compris et observe les règles essentielles 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 ne doit s'inscrire que dans une stratégie à court terme. Une stratégie d'arrêt de ces médicaments doit être établie d'emblée avec le patient.

Les traitements par benzodiazépines ou apparentés sont indiqués dans les troubles sévères du sommeil dans le cadre d'une insomnie occasionnelle. Ils sont cependant largement prescrits dans l'insomnie chronique, le plus souvent en prise prolongée. Ces traitements peuvent provoquer des effets résiduels diurnes, des troubles de la mémoire, une altération des fonctions cognitives et une pharmacodépendance. Leur rapport bénéfice/risque, lors de traitements prolongés favorisés est discuté, en particulier chez le sujet âgé.

Les sédatifs antihistaminiques ne sont pas recommandés chez le sujet âgé.

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, occasionnelle et transitoire, pour éviter une chronicisation du trouble. Il s'agit des méthodes de relaxation, 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.

- ▶ Le recours à une consultation spécialisée se justifie dans certains cas particuliers.
- L'indication de CIRCADIN est limitée à l'insomnie primaire du patient de plus de 55 ans.

Données cliniques

■ Efficacité

- ▶ Deux études cliniques de phase III réalisées chez des patients ambulatoires de plus de 55 ans ayant une insomnie primaire ont montré une efficacité modeste de CIRCADIN, administré pendant 3 semaines à la posologie fixe de 2 mg/j, sur la qualité du sommeil et le comportement au réveil mesurés à l'aide du questionnaire LSEQ (*Leeds Sleep Evaluation Questionnaire*).

Les variations moyennes des scores de qualité du sommeil ont été supérieures sous CIRCADIN à celles observées sous placebo (différences entre traitements de - 6 et - 4 mm) dans les deux études. Les variations moyennes des scores de comportement au réveil ont été supérieures sous CIRCADIN à celles observées sous placebo (différences entre traitements : - 9 et - 3 mm) dans les deux études. Ces variations de scores, sur une échelle allant de - 50 à + 50 mm, sont modestes et de pertinence clinique limitée.

Une amélioration d'au moins 10 mm des scores de qualité du sommeil et de comportement au réveil a été observée chez 26 % des patients traités par CIRCADIN *versus* 15 % des patients traités par placebo dans une des deux études et chez 47 % *versus* 27 % dans l'autre.

Les variations moyennes des scores relatifs à la qualité du réveil n'ont pas différé entre les deux groupes. Une différence de variation très modeste du score relatif à l'endormissement (- 3,3 mm) a été observée en faveur du CIRCADIN par rapport au placebo dans une des deux études.

- ▶ Les données cliniques sont en faveur d'un rapport efficacité/tolérance de CIRCADIN favorable à court terme. Néanmoins, les résultats cliniques obtenus sous CIRCADIN ne concernent pas la population des personnes de plus de 65 ans polyopathologiques, parfois polymédicamenteuses.

■ Tolérance

Les risques d'interactions médicamenteuses, cinétiques et pharmacodynamiques, notamment avec d'autres psychotropes, peuvent être limitants. La prudence s'impose lors de l'administration de CIRCADIN chez l'insuffisant rénal. CIRCADIN est déconseillé chez l'insuffisant hépatique.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par CIRCADIN est faible. Le maintien de ce SMR est lié à l'appréciation de l'impact de l'utilisation de cette spécialité sur la consommation des hypnotiques de type benzodiazépines ou apparentés en France ; le SMR sera réévalué dans 18 mois à compter de la date d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, au vu des résultats de suivi demandés par la Commission.
- Compte-tenu de la faiblesse des données cliniques d'efficacité présentées, la Commission de la Transparence considère que CIRCADIN n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu dans la prise en charge de l'insomnie primaire (ASMR V)**.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

