



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 octobre 2021

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. NOXIBEN 1 - 2 - 3 (insomnies adulte)* (eszopiclone) (CT-19375) GL PHARMA
France Examen Inscription (CT)

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- Marie Tournier attend. On passe à un NOXIBEN.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport. Concernant notre experte, Madame Tournier, il n'y a pas de lien susceptible de la placer en situation de conflit d'intérêts. Je la fais rentrer.

(Madame Marie Tournier rejoint la séance)

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- Nous parlons d'insomnie maintenant. Bonjour Marie. On te remercie beaucoup de revenir nous voir parce que cela fait longtemps qu'on ne s'est pas vu pour discuter le dossier NOXIBEN. Il va être présenté par notre chef de projet, après, on te demandera de présenter ton rapport.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner une demande d'inscription des spécialités NOXIBEN l'eszopiclone, 1 milligramme, 2 milligrammes, 3 milligrammes, en comprimés pelliculés sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans l'indication de l'AMM suivante : en traitement des insomnies chez l'adulte, habituellement sur une courte durée. L'utilisation de benzodiazépines ou de substances apparentées aux benzodiazépines est indiquée uniquement en cas de troubles sévères, invalidants ou générant une détresse extrême.

L'eszopiclone appartient à la famille des médicaments apparentés aux benzodiazépines et est un énantiomère S du zopiclone, qui est la forme racémique actuellement commercialisée en France.

Pour rappel, la Commission a réévalué en 2014 le SMR des benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés indiqués dans la prise en charge des troubles du sommeil. Elle a considéré que le SMR était faible dans le traitement des troubles sévères de sommeil dans les cas suivants : insomnies occasionnelles, insomnies transitoires.

La Commission a par ailleurs rappelé leur place dans la stratégie thérapeutique à court terme, en seconde intention en cas d'échec des règles d'hygiène du sommeil, ayant rappelé les règles de prescription associées. Elle a émis plusieurs recommandations afin de permettre une meilleure utilisation de ces médicaments. Pour ce dossier, le laboratoire revendique un SMR faible, une ASMR V par rapport aux médicaments apparentés aux benzodiazépines , à savoir IMOVANE, le zopiclone et STILNOX, le zolpidem. Il n'y a pas d'ISP revendiqué.

Pour les données, elles reposent sur sept études cliniques multicentriques comparatives randomisées en double aveugle versus placebo, réalisées aux États-Unis entre 2003 et 2010 :

- trois études réalisées à court terme, avec une durée d'étude inférieure ou égale à quatre semaines,
- quatre études réalisées à moyen terme, avec une durée d'étude comprise entre six

semaines et six mois.

Parmi ces études, quelques-unes ont été réalisées dans des populations spécifiques, à savoir les sujets âgés : trois études, dont une à court terme et deux à moyen terme, et deux chez les femmes pérимénopausées, dont une étude à court terme.

Il y a également une revue Cochrane datée de 2018, qui évalue l'efficacité et la sécurité d'emploi des zopiclones dans le traitement de l'insomnie, qui inclue 14 essais cliniques, dont les 7 précitées. La supériorité de l'eszopiclone a été démontrée versus placebo, aussi bien pour les études à court et à moyen terme sur des critères de jugement principaux et secondaires, hiérarchisés, d'évaluation du sommeil. On trouve notamment une réduction de la latence d'endormissement et du temps d'éveil intrasommeil, une augmentation du temps de sommeil total et une augmentation de l'efficacité du sommeil. Ces critères étaient évalués soit de manière objective par polysomnographie, soit de manière subjective par les patients selon les études. La revue Cochrane a suggéré des résultats de même ordre que ceux observés au cours des études.

Il est à noter que pour la dose la plus faible, à la dose de 1 milligramme chez la personne âgée, le temps de sommeil total n'a pas été amélioré par cette dose. Nous avons aussi observé des résultats inconstants à la dose de 2 milligrammes chez l'adulte jeune, concernant le temps d'éveil intrasommeil au cours d'une étude.

Concernant la tolérance, les événements indésirables les plus fréquemment retrouvés ont été similaires à ceux observés avec les benzodiazépines et molécules apparentées, à savoir des céphalées, nausées, somnolences et vertiges. La dysgueusie, qui est un événement indésirable commun avec le zopiclone, a été l'événement indésirable le plus fréquemment rapporté dans les études.

Nous avons interrogé l'ANSM sur d'éventuels nouveaux signaux de pharmacovigilance. Il n'y en a pas eu de nouveaux qui ont été rapportés. Il est à noter également que les conditions de prescription et de délivrance de NOXIBEN sont en cours de modification par l'ANSM, avec un alignement de la prescription limitée à quatre semaines, comme les autres hypnotiques actuellement disponibles.

Pour ce dossier, il n'y a pas de contribution de patients. Nous avons sollicité l'expertise de François Lacoïn et de Marie Tournier, à qui je cède la parole.

M^{me} TOURNIER.- Merci. Comme l'a rappelé le chef de projet, l'insomnie est un trouble qui se manifeste par des difficultés à s'endormir ou à rester endormi au cours de la nuit. Pour que ce soit caractérisé, il faut que ces insomnies soient sévères, c'est-à-dire accompagnées de répercussions importantes sur le fonctionnement diurne. La fréquence minimale doit être de trois nuits par semaine. On distingue les insomnies chroniques qui durent au-delà de trois mois, les insomnies aiguës qui ne durent que quelques jours et l'insomnie subchronique qui dure un à trois mois.

Habituellement, les médicaments Z sont indiqués dans l'insomnie aiguë, et l'insomnie chronique est une contre-indication aux médicaments benzodiazépines ou apparentés.

En ce qui concerne les critères qui ont été évalués dans la plupart de ces études, il s'agit de la latence d'endormissement. C'est un peu compliqué parce que c'est parfois normal de mettre un peu de temps à s'endormir. La norme est fixée à 20 minutes chez les jeunes et 30 minutes chez la personne âgée. Sachant qu'il y a une dégradation physiologique et normale avec l'âge. Le temps de sommeil est très variable en fonction des individus. Nous n'avons pas du tout tous besoin de la même chose. Ce qu'on considère comme pathologique, c'est en dessous de cinq heures.

Pour faire une norme, pour les études, ils ont considéré la plupart du temps un seuil fixé à six heures. Dans certaines études, pour le zopiclone, c'est six heures et demie qui a été considéré. L'efficacité du sommeil, c'est-à-dire le temps de sommeil sur le temps passé au lit est aussi bien sûr variable, mais on considère que c'est pathologique quand c'est moins de 85 %.

Il y a une revue de la littérature que j'ai mise dans mon rapport, que vous devez avoir, et qui a essayé de caractériser ce qui se passe dans la population saine, qui considère bien dormir. Cela a servi à avoir des valeurs de référence en fonction de l'âge. On voit bien que plus l'âge avance et plus c'est normal de dormir moins longtemps, de mettre plus de temps pour s'endormir et d'avoir des temps d'éveil dans la nuit. Ce n'est pas pour autant que c'est pathologique, c'est physiologique.

Si je reviens aux études, je ne vais pas du tout les détailler comme dans mon rapport ce serait beaucoup trop long, mais je vais faire plusieurs commentaires.

Globalement, le gain en termes d'amélioration est souvent statistique, mais un peu difficile à appréhender sur le plan de la pertinence clinique. Il s'agit parfois de mettre juste 10 ou 15 minutes de moins pour s'endormir, et je ne suis pas sûre que ce soit un gain en termes de confort phénoménal.

Autre commentaire, c'est que même si le groupe traitement actif permet de gagner sur les paramètres du sommeil par rapport au groupe placebo, parfois, on s'aperçoit qu'*in fine*, le groupe placebo, même s'il dort un peu moins longtemps ou s'il met un peu plus de temps à s'endormir, est tout de même dans les normes. C'est-à-dire que spontanément, si on peut dire, parce que je ne sais pas si le groupe placebo est vraiment caractérisé comme spontané, avec le placebo les patients améliorent les paramètres du sommeil. Ils peuvent atteindre un sommeil normal.

Parfois, à l'inverse, les patients qui sont dans le groupe eszopiclone n'atteignent pas un sommeil normal. C'est-à-dire que même s'ils dorment un peu mieux, ils ne sont même pas au top.

Autre commentaire pour ces études, c'est que dans les études à court terme, ce qui est l'utilisation habituelle des médicaments Z, on observe un échappement avec la durée de traitement. C'est-à-dire que souvent, le paramètre considéré dans ces études, c'est la moyenne sur quatre semaines de traitement. Or pour ces médicaments, ce n'est pas tout à fait pertinent puisqu'il y a une tolérance pharmacologique. Ce qui m'a donc paru intéressant, c'est de regarder

plutôt ce qui se passe en semaine 1, semaine 2, semaine 3, semaine 4, ce qui est dans les critères secondaires de ces études. Ce qu'on peut voir à ce moment-là, c'est que souvent, effectivement, la première semaine, on a une bonne efficacité, et qu'elle est de moins en moins bonne au fur et à mesure des semaines. La différence avec le placebo s'amenuise en réalité.

Un dernier résultat qui me paraît assez remarquable, c'est que dans les études à long terme, à l'arrêt du traitement, les deux groupes obtiennent exactement les mêmes résultats, c'est-à-dire que les courbes sont exactement les mêmes, que ce soit le placebo ou le groupe eszopiclone, après l'arrêt du traitement. On remarque qu'il n'y a pas de correction dans le temps liée au médicament, ce qui est exactement l'inverse de ce qu'on obtient avec les techniques psychothérapiques. Puisqu'avec la psychothérapie, plus on utilise des compétences qui sont données par la psychothérapie et plus c'est efficace. Au contraire, l'acquisition des techniques qui sont enseignées par la psychothérapie vont montrer une efficacité de plus en plus importante, au fur et à mesure que l'on apprend à les utiliser, et à devenir expert dans l'utilisation de ces techniques.

Cela me paraît important dans la stratégie thérapeutique, parce que finalement, le patient va prendre six mois de zopiclone, puisqu'il dit qu'on peut en prendre, six mois, ce qu'il est contraire aux recommandations, mais *so what* ? Si dans six mois, il est dans le même état quel est l'intérêt ?

Pour ce qui est du gain, puisque je vous ai dit que parfois, il me semblait un peu limité, on les a dans la méta-analyse Cochrane. Même si évidemment ce sont les moyennes qui sont considérées, dans la méta-analyse Cochrane, puisque ce sont les moyennes qui sont données comme critère principal dans les essais cliniques, le gain en latence d'endormissement, c'est 12 minutes par rapport au placebo. En temps de sommeil, dans la nuit, c'est 17 minutes, et en temps de sommeil total, c'est 30 minutes, sur des études qui sont pour la plupart à court terme.

Ce qu'on voit dans cette étude Crochrane aussi, c'est que le gain est un peu supérieur chez les sujets les plus âgés, mais c'est logique parce qu'ils nous donnent des gains en valeur absolue. Mais comme ce sont les patients âgés qui ont un temps de sommeil le plus réduit, évidemment, le gain à gagner est plus important chez eux. Mais c'est un peu artificiel. On est en minutes d'amélioration et on n'est pas en pourcentage d'amélioration. Cela me paraît un peu artificiel, ce gain supérieur chez des patients plus âgés par rapport aux plus jeunes.

Je vais vous dire juste la synthèse de mon rapport. L'eszopiclone apparaît comme un médicament efficace dans l'insomnie à court terme, même si la quantité de sommeil gagnée est souvent faible. Les données des essais à court terme font apparaître sous une réduction de son efficacité après la semaine 1, ce qui n'est pas retrouvé dans les études menées à six mois. Cependant ces études à long terme souffrent d'un taux d'attrition important.

Enfin, je suis très gênée par ces études à six mois. A plusieurs endroits, ils disent : « dans tous les cas, il faut utiliser ce médicament, pas plus de quatre semaines, mais parfois, vous pouvez l'utiliser jusqu'à six mois. » Cela me paraît d'abord illisible comme conseil : dans tous les cas, c'est quatre semaines, mais parfois c'est six mois. En plus, c'est tout à fait contraire aux recommandations. Je suis donc assez d'accord avec ce que disait le chef de projet, qui précisait que l'ANSM allait

ramener tout à quatre semaines. Cela me paraît le plus logique, en l'état actuel des connaissances.

La sécurité de l'eszopiclone apparaît comme satisfaisante. Il est cependant important de surveiller les effets sur l'accidentologie. Là, je ne me réfère pas au dossier, bien sûr, mais à ce qui est connu pour les autres médicaments Z, et notamment la zopiclone, qui comporte 50 % de eszopiclone. Ce qu'on a montré, c'est que chez les patients âgés, le gain en termes de sommeil est vraiment très modeste. En regard, on a des risques de fracture, d'accidents de chute. On sait que ces chutes sont un important facteur de perte d'autonomie et de mortalité chez les personnes âgées.

Ce que j'ai signalé aussi, c'est qu'il y a un signal sur l'association entre médicaments Z et risque suicidaire. C'est un signal, mais peut-être qu'on peut surveiller cela.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- Très bien. Merci Marie. François Lacoïn, tu nous donnes maintenant ton point de vue.

M. LACOIN, membre de la CT.- Merci d'abord pour l'exposé. Assez vite, je ne vais pas reprendre non plus le détail des études, parce qu'il y a 14 études dans la rue Cochrane. C'est sûr que si l'on prend cela, le résultat pour vous endormir, à mon avis, est absolument certain.

Ceci étant dit, d'abord sur le plan général, on a un dossier où il y a beaucoup d'études, avec 4 700 patients qui ont été inclus. A priori sur les critères d'inclusion, cela correspond aux définitions de l'insomnie telles qu'elles sont données par le DSN. On a des insomnies primaires et des insomnies associées à des comorbidités. On a aussi un âge varié des patients avec des patients qui sont jeunes et des patients âgés, ce qui n'est pas toujours le cas dans ce genre d'études. On a des patients jusqu'à 85 ans. On a des durées courtes, inférieures à quatre semaines, et des durées jusqu'à douze semaines où même six mois. C'est même une étude qui a été prolongée en ouvert.

On a une diversité assez importante. On a une espèce de cohérence des résultats. Quand on regarde les résultats, on a une cohérence sur le bénéfice, sur les critères que sont effectivement la latence d'endormissement, le temps d'éveil intrasommeil, l'efficacité du sommeil. Ces critères sont à peu près cohérents dans les études. Certes, ils sont minimes, je suis bien d'accord avec ça. On a une quantité d'effets qui est mineure.

Je me pose vraiment la question pourquoi il n'y a eu aucune étude versus comparateur. On est uniquement versus placebo. Il n'y a rien versus ni STILNOX ni IMOVANE. On a très peu d'études aussi avec une polysomnographie. Il y en a quelques-unes, mais il n'y en a pas beaucoup. On est donc sur des critères relativement subjectifs, dont l'enregistrement est difficile.

Sur les réserves, on n'a rien sur la qualité de vie. On a quelques critères de qualité de ligne qui étaient des critères secondaires et non fiables. On n'a rien sur la qualité de vie. Et on n'a rien sur les effets à long terme. On peut simplement dire que ce n'est pas l'indication, puisqu'a priori, il n'y a pas d'indication à long terme. On peut difficilement leur en vouloir de ne pas nous donner des effets sur le long terme.

En termes de sécurité, c'est utilisé depuis 2004 aux Etats-Unis. Une remarque, c'est que toutes les études sont américaines faites aux Etats-Unis globalement. Ceci étant dit, c'est utilisé depuis 2004 aux Etats-Unis, sans qu'on ait noté d'effets indésirables sévères. Il y a un certain nombre d'effets indésirables qui sont communs à toutes les benzodiazépines ou assimilées, mais je ne suis pas sûr qu'il y en ait plus qu'avec les autres benzodiazépines. En termes de sécurité d'emploi, il semble que l'on a quelques garanties sur la sécurité de l'emploi. Par rapport à la demande du laboratoire, on a un critère d'efficacité versus placebo, même s'il est mineur.

J'étais plutôt en faveur d'un SMR faible et de l'absence d'ASMR. On peut probablement discuter un SMR insuffisant.

J'ai deux remarques complémentaires. D'abord, nous, sur le terrain, je précise pour Madame Tournier que je suis médecin généraliste, la demande qui est faite n'arrive pas au psychiatre en général, mais chez nous. Elle arrive non seulement chez nous, mais elle arrive en général au moment où on fait l'ordonnance et où on n'a plus le temps de discuter avec le patient. L'insomnie n'est qu'exceptionnellement le motif de consultation, bien évidemment. Cela débarque comme ça, quand ce n'est pas, quand on met la main sur la porte : « Docteur, est-ce que vous n'avez pas oublié de me mettre l'IMOVANE ? » Ou un autre, je cite l'IMOVANE, mais cela pourrait être un autre.

On est donc dans des situations qui sont très difficiles, et où parfois, la plainte des patients par rapport à ce problème de sommeil, il faut bien comprendre que même si l'amélioration n'est pas majeure, je suis tout à fait d'accord, la plainte est majeure. Les patients sont très demandeurs et ne supportent pas, globalement, de ne pas s'endormir. Que se passe-t-il dans la suite ? Je n'en sais rien. La nuit, ils ne nous disent pas trop, mais ne pas s'endormir, ou s'endormir difficilement, ou traîner, etc., pour les patients, c'est extrêmement difficile. Cela ne justifie pas de prescrire, mais c'est une remarque qui fait qu'on est dans des conditions difficiles.

Le deuxième point, c'est que je suis très surpris dans la stratégie. Parce que je ne suis pas d'accord avec la stratégie telle qu'elle est dictée là, qui dit que dans une première étape, on fait les règles d'hygiène du sommeil, on est d'accord. Deuxième étape, si les règles de l'hygiène du sommeil ne marchent pas, on donne un médicament. Le problème, c'est que la psychothérapie, quelle qu'elle soit, au sens large du terme, parce qu'il y a les TCC, l'hypnose, la relaxation. Il y a maintenant beaucoup d'alternatives. Or cela ne vient qu'en troisième position. Je trouve que c'est une erreur. Ces alternatives devraient venir en deuxième position avant la prescription médicamenteuse.

Parce que le problème qu'on a, et auquel il faudrait qu'on s'attache, je ne sais pas comment, mais c'est la primo-prescription. Parce qu'à partir du moment où on a commencé à prescrire, on est pris dans un engrenage. Si, on n'a pas tous les moyens pour éviter cette primo-prescription, on est piégé. Si l'on veut éviter cette primo-prescription, il faut donner les moyens aux alternatives que sont les psychothérapies ou les alternatives non médicamenteuses. Mais pour cela, il faut du temps, il faut des moyens et il faut de l'argent, parce que probablement, c'est une prise en charge spécifique qui nécessite des moyens.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- C'est intéressant. Merci François. Vous ne pensez pas qu'il faut...

M. LACONIN, membre de la CT.- Pardon, mais j'avais deux questions à la lumière de l'exposé que nous a fait Marie Tournier. Vous avez parlé des critères d'évaluation qui étaient difficiles, parce que les normes, finalement, sont variables selon les individus, etc. Quels sont les bons critères d'évaluation d'un trouble du sommeil ? Sur quels critères faut-il se baser pour évaluer un trouble du sommeil et le bénéfice d'un traitement ?

La deuxième question, c'est sur les différences racémiques 2.38.47 qu'on voit avec les zopiclones, pensez-vous que cela peut avoir un effet, en termes de tolérance et d'effets secondaires par rapport aux autres ? Peut-on en attendre un bénéfice du fait qu'on a des posologies qui sont moindres ?

M^{me} TOURNIER.- Pour ce qui est des critères, en pratique, on demande aux patients comment ils dorment par rapport à d'habitude, mais ce n'est pas applicable dans les études. Ce serait difficilement applicable dans les études. C'est vrai que j'ai des patients qui dorment cinq heures et qui sont en pleine forme, et d'autres, s'ils dorment moins de dix, cela ne va pas. C'est compliqué de mettre une norme sur le temps de sommeil, c'est très individuel. Mais je suis d'accord que pour les études, il faut bien fixer une norme. Celle-ci a été fixée à six heures. Dans une moyenne, cela paraît raisonnable.

Mais c'est vrai que quand j'ai des patients qui se plaignent de troubles du sommeil, je les interroge de manière extrêmement précise. À quelle heure ils se couchent, à quelle heure ils s'endorment, à quelle heure ils éteignent la lumière, à quelle heure ils se réveillent, combien de temps cela dure, combien de temps ils peuvent se redormir, etc. Je fais un interrogatoire très précis sur le sommeil. Parce que les patients sont prompts à se plaindre de troubles du sommeil, alors qu'en fait, tout va bien, et notamment les personnes âgées.

Parce que les personnes ne dorment pas beaucoup et elles s'ennuient. Elles voudraient bien s'endormir dès qu'elles se couchent. Mais si elles se couchent un peu tôt, elles vont se réveiller à quatre heures du mat, mais elles ont déjà dormi six heures. Et forcément, elles ne vont pas se rendormir, mais tout est normal. C'est compliqué à ce moment-là de prescrire un médicament qui risque d'entraîner un risque de chute, sans apporter grand-chose à une situation qui, en réalité, n'est pas pathologique.

Après, je suis d'accord que les médecins généralistes sont beaucoup plus embêtés avec les troubles du sommeil et avec ces plaintes que les psychiatres. D'autant que nous, sans utiliser des médicaments hypothétiques, on utilise tout de même pas mal de médicaments qui ont un effet sédatif et qui peuvent soulager une partie de la plainte de nos patients concernés.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- Et sur la comparaison avec les autres, Marie ?

M^{me} TOURNIER.- Je pense qu'il n'est pas moins bien. D'après ce que j'ai vu dans les études, il est même plutôt bien placé en termes de sécurité par rapport au zopiclone et au zolpidem.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- Tu as dit qu'il y avait pratiquement autant d'endormissement dans les placebos.

M^{me} TOURNIER.- Oui, c'est 10 ou 15 minutes de gagner. Je trouve que ce n'est pas grand-chose. Après, dans la plainte du patient, peut-être que cela change beaucoup, mais dans les répercussions pour ces activités du lendemain, je ne suis pas sûre que cela ait des répercussions énormes.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- Dans ce que vous dites, il faudrait peut-être initier quand il y a une vraie plainte par ces médicaments, et commencer simultanément la psychothérapie pour essayer de prendre le relais. Ils ne sont pas mutuellement exclusifs, on ne va pas travailler l'un puis l'autre.

M^{me} TOURNIER.- C'est-à-dire que si le médicament est efficace, après le patient a du mal à le lâcher pour quelque chose qui va lui demander plus d'efforts. Et ce dont on se rend compte, c'est que le patient, j'en ai plein, mais je pense qu'il n'y a pas que moi, se plaint de son sommeil. Mais je lui donne plein de conseils pour améliorer ce sommeil, de règles hygiéno-diététiques et il ne les suit pas parce qu'il a son mode de vie et que cela ne lui convient pas de changer son mode de vie, d'arrêter d'être sur des écrans le soir juste avant de se coucher. C'est tout un tas de choses auxquelles ils n'ont pas du tout envie de renoncer. C'est cela aussi de la difficulté. Parce qu'on leur donne beaucoup de conseils hygiéno-diététiques sur la promotion du sommeil et ils n'ont pas forcément envie de faire cet effort.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- Commentaire de Serge Kouzan, question sur le zopiclone.

M. GUEYFFIER, membre de la CT.- François Gueyffier, ce n'était pas avant ?

M. LEGA, membre de la CT.- Il y avait même moi, avant Jean-Christophe.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- Excusez-moi, je ne voyais pas où cela commençait. D'abord Jean-Christophe Lega, excusez-moi.

M. LEGA, membre de la CT.- Merci. J'ai l'impression de revivre les discussions citalopram, escitalopram, levocetirizine, cetirizine. On est d'accord, c'est un annxiover, parce que pharmacologiquement c'est la forme active du zopiclone. On ne va pas se retrouver avec les mêmes effets, les dépendances, les effets sur (inaudible 2.44.00). je pense que deux verres de vin blanc avant de dormir, cela marche aussi bien que de prendre cette affaire.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- Pour le foie, ce n'est pas très bon.

M. LEGA, membre de la CT.- Mais je crois que c'est à peu près la même drogue. Parce que quand je me retrouve avec le mal français, c'est-à-dire qu'on prescrit les psychotropes Largal à main nue, vous le savez. On voit tous les dépendances après en médecine générale, en médecine hospitalière. Je suis interniste. Ces patients ne peuvent plus arrêter. Il y a un surinvestissement psychologique majeur autour de ces drogues. Je vous avoue que je ne vois pas bien l'intérêt d'introduire un nouveau médicament qui n'est absolument pas une innovation. Encore une fois, c'est la même molécule que l'on réévalue avec encore une fois toute la *safety* qui est absolument dommageable sur le terrain thérapeutique. C'était ma remarque.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- François Gueyffier, à toi.

M. GUEYFFIER, membre de la CT.- Oui, même genre. C'est vrai qu'on a l'impression de répétition sans fin sur les benzodiazépines. On a beau alerter les gens, ils se laissent piéger tout de même. Il faudrait peut-être trouver des stratégies pour éviter de se laisser amorcer. Pour l'instant, quand j'explique aux gens qu'il y a énormément de personnes qui deviennent dépendantes, c'est-à-dire qui prennent l'habitude de prendre ce médicament, qui sont rassurés en le prenant et qui sont extrêmement anxieux le jour où ils ne l'ont pas pris, du coup ils ne dorment pas, et que cela facilite l'addiction. Après 60 ans, je ne sais pas si l'on sait aujourd'hui la proportion des gens qui prennent des benzodiazépines, mais c'est extraordinaire. Je ne sais pas si ce n'est pas un tiers ou la moitié. Il faut mettre en avant que s'ils commencent, ils risquent très fort, peut-être d'avoir une chance sur deux, de ne pas pouvoir s'arrêter. C'est le premier point.

Deuxièmement, si on leur dit aussi qu'ils ont un trouble de mémoire facilité par les médicaments pour les personnes âgées, c'est quelque chose auquel ils sont assez sensibles. Ils ne dorment pas mieux, mais ils oublient qu'ils dorment mal. C'est un amnésiant ; cela fait partie des propriétés des benzodiazépines. C'est vrai qu'il y a la lutte pour ne pas se laisser accrocher. Je suis tout à fait d'accord avec François Lacoïn, qu'il faut proposer des stratégies alternatives avant de passer aux médicaments. Par contre, pour décrocher des médicaments, une fois qu'on a mis le doigt dans l'engrenage, c'est compliqué.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- Serge Kouzan.

M. KOUZAN, membre de la CT.- J'avais exactement les mêmes remarques qui viennent d'être faites par mes deux prédécesseurs. Je voulais juste rajouter, pour Madame Tournier, dans son rapport, elle signalait la phrase marketing qui disait que les zopiclones, ce n'était pas une benzodiazépine, etc. C'est complètement faux, et je suppose qu'on va effacer cette phrase qui se permet de dire que leurs études ont un haut niveau de preuve, alors que c'est du contre placebo. C'est comme les autres somnifères apparentés aux benzodiazépines.

Je voulais être sûr que c'est de l'IMOVANE et qu'on supprime cette phrase, comme le soulignait Madame Tournier.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- Sylvie Chevret.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais savoir pourquoi tout le monde fait des essais contre placebo ? Une de ces molécules a-t-elle montré son efficacité sur l'insomnie ? Pourquoi ne les utilise-t-on pas les unes contre les autres ? Pourquoi ne les compare-t-on pas ?

M^{me} TOURNIER.- C'est une bonne question : il y a une étude de non-infériorité versus zopiclone. C'est tout. Ce n'est pas inférieur.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- D'accord. Bernard Guillot.

M. GUILLOT, membre de la CT.- C'est une question sur la fin de ton rapport, Marie. Tu nous parles de risques suicidaires qui peuvent être accrus. Tu peux le préciser un peu ?

M^{me} TOURNIER.- Il y a effectivement un signal dans des études pharmaco-épidémiologiques chez des patients traités par benzodiazépines, mais surtout zolpidem en réalité, ou c'est soit benzodiazépines, soit d'un zolpidem, soit les aides en général. Effectivement, dans les études pharmaco-épidémiologiques, il y a une association entre le décès par suicide et la prescription de ces traitements.

Évidemment, ce sont des études qui sont soumises au biais d'indication, même si des précautions sont prises. C'est ajusté sur les autres traitements psychotropes, c'est ajusté sur les diagnostics, mais bien sûr, on ne peut pas écarter un biais d'indications résiduelles. Il y a tout de même une surveillance, on s'intéresse à cette question. Ce sont des médicaments qui peuvent induire des comportements paradoxaux, des réactions comportementales paradoxales, notamment pendant le sommeil. Et ce sont des médicaments qui sont des inhibiteurs, puisqu'il y a une action sur les GABA.

M. GUILLOT, membre de la CT.- C'est un caillou de plus dans la chaussure, et il y en avait déjà beaucoup.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- Valérie.

M^{me} GARNIER, membre de la CT.- Merci. Je voulais simplement dire, et peut-être questionner Marie pour comprendre pourquoi on a pu mettre le zolpidem en assimilé stupéfiant, et que zopiclone et celui-ci ne sont pas catalogués de la même façon, alors que le risque est le même ? On a bien vu l'intérêt, dans la diminution des prescriptions, que zolpidem devait faire passer sous un statut assimilé, stupéfiant. Y a-t-il vraiment des raisons statistiques qui font qu'il faille différencier les trois dans les modalités de prescription ?

M^{me} TOURNIER.- Je pense que c'est parce qu'il y avait un détournement d'usage pour le zolpidem qui était supérieur au détournement d'usage pour le zopiclone. Eventuellement, cela pourrait être lié à la demi-vie, puisqu'elle est plus courte pour le zolpidem, mais c'est une bonne question. En tout cas, la décision a été prise pour cette molécule parce qu'il y avait un fort détournement d'usage.

Après, il y a eu un report de prescription de l'un pour l'autre.

M. LACON, membre de la CT.- C'est vrai, il y avait un très fort détournement d'usage et c'est ce qui a amené l'ANSM à modifier. J'avais discuté avec l'ANSM à l'époque. Je n'ai plus les chiffres en tête, mais effectivement, il y avait un détournement d'usage qui était relativement important.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- On a fait le tour des questions.

M. BLONDON, membre de la CT.- Je n'ai pas accès au tchat, donc j'ai levé la main. Il avait été évoqué, me semble-t-il, une association entre le risque de maladie d'Alzheimer et la consommation de benzodiazépines ou assimilés. Je ne sais pas où en est la littérature actuellement, est-ce toujours quelque chose qui est à l'ordre du jour ? Ou ce risque a-t-il été infirmé, confirmé ? C'est aussi un élément important, puisqu'on sait, comme vous l'avez rappelé,

que ces hypnotiques ne sont pas utilisés pour des périodes inférieures à quatre semaines, mais souvent utilisées de façon chronique. C'est un élément important dans la balance bénéfice-risque, si ce risque était confirmé.

M^{me} TOURNIER.- On ne peut pas dire que ce risque est complètement confirmé, mais il y a pas mal d'études qui montrent effectivement une association entre le fait de consommer des benzodiazépines et de développer une maladie d'Alzheimer plusieurs années après. Les études ont utilisé des moyens méthodologiques pour essayer de minimiser le biais d'indications. La plupart de ces études, la majorité, sont positives. Effectivement, les études actuellement vont plutôt dans le sens d'un sur-risque de maladies d'Alzheimer chez les patients qui consomment des benzodiazépines après l'âge de 55 ans. Ce risque est pas assez spécifique pour la maladie d'Alzheimer. Ce n'est pas pour toutes les démences confondues, si on fait la distinction. On a pas mal d'indices vers une relation causale.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- C'est important comme risque augmenté ?

M^{me} TOURNIER.- L'augmentation de risque n'est pas importante, mais si l'on rapporte au nombre de personnes qui en utilisent cela, en termes de santé publique, c'est assez important.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- C'était juste parce que c'est un des facteurs de causalité l'importance de l'effet.

M. LACOIN, membre de la CT.- Est-ce un sur-risque ou des manifestations cliniques d'Alzheimer plus précoces ? Est-ce que ce sont des gens qui vont faire un Alzheimer et ils le manifestent un tout petit peu plus tôt ? Ou est-ce vraiment un sur-risque, c'est-à-dire des gens qui n'en auraient pas fait ?

M^{me} TOURNIER.- L'hypothèse, c'est qu'il y aurait effectivement un épuisement de la réserve cognitive, et donc la maladie se manifeste plus précocement. Le patient a moins de capacité à déjouer l'effet de la maladie.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- François, le collège de médecine générale s'évertue-t-il à alerter sur les risques chez les personnes âgées des prescriptions de benzodiazépines ?

M. LACOIN, membre de la CT.- Je peux vous dire que cela fait quelques années que je travaille sur le sujet au collège. D'abord on a rédigé deux documents. Nous nous sommes attelés au départ à la primo-prescription, en nous disant que de toute façon s'atteler aux gens qui prenaient déjà des benzodiazépines, c'était voué à l'échec. L'objectif premier qu'on avait, c'était de s'atteler à la primo-prescription. Je dirige le groupe de travail qui a travaillé là-dessus. J'y ai pas mal bossé. On a rédigé des fiches à l'usage des patients et des fiches à l'usage des médecins généralistes sur la non-prescription et les indications valides des benzodiazépines. Cela peut être utile de temps en temps, donc il ne faut pas non plus dire qu'on en prescrit trop, et qu'il ne faut plus les prescrire. Ce n'est pas vrai, On peut les prescrire dans certaines conditions précises, etc. C'est la première chose.

La deuxième chose que je peux dire, c'est que le groupe thérapeutique du collège dont je m'occupe, on travaille en ce moment sur la validation des traitements non médicamenteux dans le trouble de l'insomnie. On est en train de monter, pour essayer d'arriver à un protocole, pour voir comment on pourrait valider l'usage des psychothérapies au sens large du terme, TCC ou autre, peu importe, dans la prise en charge du sommeil. C'est pour inciter les médecins à se former, à les utiliser et à déboucher éventuellement, si l'on arrive à valider cela, sur une nomenclature spécifique. Parce que le problème, c'est aussi un problème de temps, cela veut dire que si l'on veut faire cela, il faut que les médecins puissent y passer du temps. Il faut avoir une nomenclature adaptée.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Vous avez fait des mesures d'impact sur la prescription de vos fiches de bon usage ?

M. LACOIN, membre de la CT.- Non, c'est très dur. Nous n'avons pas les moyens, au collège, il faut faire des mesures d'impact et au collège, nous n'avons pas les moyens pour faire cela, malheureusement. J'aimerais bien.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- OK

M^{me} TOURNIER.- J'avais fait une étude sur l'édition des recommandations de la HAS, à l'époque, et il n'y avait pas eu de modifications.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- Sans cesse sur le métier, remettez votre ouvrage. Merci beaucoup Marie. Je crois qu'il va nous rester à voter. Merci beaucoup. À bientôt.

M^{me} TOURNIER.- Oui, à bientôt. Merci. Bonne journée.

(Madame Marie Tournier quitte la séance)

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- Bon, avec les risques qu'on a évoqués, il y a un besoin, d'après, ce que tu dis, François. Il faut le prendre quand même. Tu es pour le prendre ?

M. LEGA, membre de la CT.- Je n'ai pas compris le principe de « il faut le prendre quand même ».

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- Cela veut dire qu'il faut lui donner un SMR suffisant.

M. LEGA, membre de la CT.- On a déjà le zopiclone, à quoi cela sert qu'on les met en TUMR ? Dans l'absolu, c'est pareil. Pour une fois, je soutiens, la pharmacologie fondamentale.

M. GUEYFFIER, membre de la CT.- Un autre principe qui a permis les décisions de la Commission de la transparence, c'est la justice, l'équité entre les industriels.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- Il n'y a pas de raison de ne pas prendre celui-là, avec tous les autres qui sont déjà sur le marché.

M. GUEYFFIER, membre de la CT.- C'est vrai que ce principe, parfois, on aimerait mieux l'intérêt des patients plutôt que l'intérêt des industriels.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Je pensais que s'ils étaient disponibles avant le début de leur développement, ils auraient dû se comparer à ce qui existait.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- C'est vrai.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Il me semble que vous avez déjà écarté des molécules en disant qu'ils n'utilisaient pas le bon comparateur.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- C'est vrai aussi.

M. GUEYFFIER, membre de la CT.- C'est l'argument majeur, à mon avis, pour écarter le dossier.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- Une étude de non-infériorité aurait été raisonnable.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Ils ont choisi la voie la plus facile : de le comparer à rien.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- Et d'avoir des résultats qui sont à peu près comparables.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- S'il y a déjà des molécules qui sont disponibles, je vais plutôt dans le sens de Jean-Christophe en disant a-t-on besoin d'en donner une en plus, avec tous les effets secondaires que vous avez décrits.

M. GUEYFFIER, membre de la CT.- On avait les mêmes problèmes pour les autres. C'est-à-dire qu'ils auraient dû également se comparer. Entre les industriels, cela va être compliqué. Ils vont revenir en disant pourquoi l'un et pourquoi pas l'autre ?

M. LACOIN, membre de la CT.- Il faudrait tout revoir.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- Je vais laisser cela à votre libre arbitre, parce que les deux positions se défendent.

Plusieurs personnes parlent en même temps

M. LACOIN, membre de la CT.- Sur le fond, je suis complètement d'accord, on n'en a pas besoin non plus. Après, ce que soulevait François, c'est le principe d'égalité. C'est à quoi se sont comparés les autres ? Marie a l'air de dire que sur le plan des effets secondaires, ils sont plutôt mieux placés que les autres.

Après, c'est vrai que c'est plus une question de philosophie de la commission de savoir si effectivement on est là pour se dire encore un de plus, en a-t-on besoin ou pas ? Ou est-ce à partir du moment où les autres ne se sont pas plus comparés ? Je ne sais pas à quoi se sont comparés zopiclone et zolpidem ?

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- Vous avez regardé à quoi s'étaient comparées les autres benzodiazépines ?

Un chef de projet pour la HAS.- Placebo.

M. LACOIN, membre de la CT.- Il y avait d'autres somnifères. Les hypothétiques existent déjà depuis avant zopiclone et zolpidem. C'est pour cela que je ne sais pas si c'est un argument. Je n'ai pas assez d'antériorité à la CT pour dire si c'est un argument, ou pas.

M. GUILLOT, membre de la CT.- Après, de manière très subjective, l'apparition d'un nouveau produit sur le marché, cela veut dire aussi du marketing. On relance la machine pour prescrire ce type de produits sur les « troubles du sommeil ». On leur redonne une nouvelle jeunesse simplement parce qu'on a mis « es » avant zopiclone.

M. LACOIN, membre de la CT.- Totalement.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- C'est un bon argument.

M. GUILLOT, membre de la CT.- C'est très subjectif, mais c'est franchement embêtant d'aller rajouter de l'eau au moulin de ces molécules dont on connaît la dangerosité, en particulier chez les gens âgés.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- On va voter.

M. BINARD, membre de la CT.- Il faudrait revoir la classe.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- Les deux positions se dépendent parce qu'ils sont à la fois équivalents sur le plan des médicaments qui sont déjà sur le marché et qu'on n'a pas retirés, et celui-là qui va apporter de l'eau au moulin, comme tu dis, Bernard,

M. BINARD, membre de la CT.- Si on ne le prend pas, il faut prévoir de réévaluer l'ensemble de la classe.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est ça.

M. LEGA, membre de la CT.- Dans notre argumentaire, on peut difficilement mettre cela en avant, en disant qu'il y a déjà des trucs sur le marché, et qu'on refuse parce qu'il y en a d'autres. Ce n'est pas un argument recevable.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- L'argumentaire, c'est qu'il ne s'est pas comparé aux autres qui étaient déjà sur le marché.

M. LEGA, membre de la CT.- Là, c'est un bon argument. Mais dire qu'il y a déjà ce qu'il faut ne me paraît pas un argument correct.

Un chef de projet pour la HAS.- La problématique, c'est qu'il faudrait dans ce cas rappeler tous ceux qui ne sont pas comparés à un comparateur, et il y en a beaucoup.

M. GUEYFFIER, membre de la CT.- C'est vrai qu'ils reviendront en disant que les autres ne se sont pas comparés entre eux.

M. LEGA, membre de la CT.- Vous avez les rapports d'expertise, si vous voulez, pour tout réévaluer.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- On va passer au vote, de toute façon, ce vote sera contesté.

M. CLANET, Vice-Président.- Ce n'est vraiment pas un argument.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 5 voix pour un SMR faible et 14 voix pour un SMR insuffisant. C'est donc un SMR insuffisant.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Je vous propose de rappeler l'ensemble de la classe par cohérence.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- Cela paraît légitime

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Une fois que ce sera validé.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- Après la phase contradictoire.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe ou l'exactitude des noms et termes suivants :

annxiover, 9
DSN, 6

Largal, 10
TUMR, 14