



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 Avril 2023

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. Examen QUVIVIQ 25 - 50 mg (daridorexant (chlorhydrate de) (CT-20159) IDORSIA PHARMACEUTICALS FRANCE SAS - Inscription (CT)

M. COCHAT, Président.- Je propose qu'on passe à QUVIVIQ.

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Sur ce dossier il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Docteur Hubert en situation de conflit d'intérêts.

(Elisabeth Ruppert rejoint la séance)

M. COCHAT, Président.- Bonjour, Madame Ruppert. Merci beaucoup de vous joindre à nous pour l'évaluation de QUVIVIQ qui va nous être présentée d'abord par notre chef de projet. Ensuite, on vous passera la parole ensuite, on a deux rapporteurs internes, le Professeur Chevret pour l'aspect méthodologique et le Docteur Viaud-Savelon pour l'évaluation clinique.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez une demande d'inscription sur les listes Sécurité sociale et collectivités de la spécialité QUVIVIQ à base de daridorexant 25 et 50 milligrammes sous forme de comprimés pelliculés. QUVIVIQ est un antagoniste des récepteurs de l'orexine, qui est une nouvelle classe thérapeutique. Il est indiqué chez l'adulte pour le traitement de l'insomnie caractérisée par des symptômes présents depuis au moins trois mois et avec un impact significatif sur le fonctionnement pendant la journée.

QUVIVIQ a obtenu une AMM centralisée dans cette indication le 29 avril 2022 et pour ce dossier, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique et un intérêt de santé publique.

La demande du laboratoire repose principalement sur deux études cliniques pivot de phase III, comparatives versus placebo, randomisées en double aveugle, multicentrique qui évaluait le daridorexant 25 et 50 milligrammes pour l'étude 301 et le daridorexant 25 et 10 milligrammes qui est une posologie hors AMM pour l'étude 302. Elles avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité sur des paramètres du sommeil chez des patients adultes, jeunes et âgés, avec une insomnie chronique modérée à sévère. Ces études étaient suivies d'une étude d'extension de phase III, l'étude 303, qui évaluait la tolérance à long terme jusqu'à 40 semaines du daridorexant.

Pour ce dossier nous avons sollicité l'expertise du Docteur Elisabeth Ruppert, du CHRU de Strasbourg. Nous avons également sollicité en interne Sylvie Chevret et Sylvie Viaud. Il n'y a pas de contribution d'association de patients.

Madame Ruppert, je vous cède la parole.

M^{me} RUPPERT.- Bonjour. D'abord je souhaitais faire un petit rappel par rapport à l'insomnie. La difficulté qu'on a, c'est que c'est un diagnostic purement clinique, avec d'un côté des symptômes nocturnes, retard à l'endormissement, difficultés de maintien de sommeil, réveils précoces. Il peut également y avoir un retentissement diurne, peu spécifique sur le

fonctionnement global, physique, psychique, surtout. D'après l'ICSD trois, il faut qu'il y ait au moins trois épisodes par semaine. Dans les recommandations de la prise en charge, l'insomnie par la HAS en médecine générale de 2006, on parle d'insomnie de manière modérée ou sévère s'il y a au moins deux épisodes par nuit. Il faut que cela évolue depuis au moins trois mois, qui ne s'explique pas uniquement par un manque de temps passer à dormir, ou que par les conditions environnementales adéquates. Il convient d'évaluer systématiquement les comorbidités psychiques et autres médicales.

Ce qui est complexe, c'est l'étiologie. Elle est souvent plurifactorielle. On a des insomnies plus chez les sujets plus jeunes, psychophysiologiques. Chez la personne plus âgée, on a plus d'insomnies secondaires. Parfois, cela a démarré par une insomnie plus psychophysiologique plus jeune. Il y a donc une importante hétérogénéité des présentations cliniques en fonction des patients.

Il s'agit d'une infection qui a un caractère vécu comme extrêmement invalidant par le patient, d'un côté en lien avec l'insomnie, mais on a aussi toute la problématique des traitements prescrits devant cette situation très désespérante pour les patients. Les traitements prescrits sont surtout de type de benzodiazépines et molécules apparentées de benzodiazépines, hors AMM, hors recommandations qui n'arrangent pas le fonctionnement diurne. L'insomnie également a des retentissements sur les domaines physiques et psychiques : une majoration de ce qui est accidentologie, plus de vulnérabilité sociale, favorise l'absentéisme, avec un impact socio-économique qui est réel. Il s'agit d'un enjeu de santé publique dans le sens où la prévalence estimée est tout de même très importante, entre 10 et 15 %.

La stratégie thérapeutique : en première intention, selon les recommandations, c'est vraiment une approche non médicamenteuse dans l'insomnie chronique : application d'une hygiène de sommeil adéquate, revoir avec le patient les différents facteurs qui interviennent dans son insomnie chronique, et un par un, essayer de les améliorer. C'est une approche qui prend beaucoup de temps aux médecins, mais aussi nécessite une très importante implication du patient. Cette implication n'est pas toujours facile, surtout dans les populations plus âgées et plus comorbides.

Dans les approches non médicamenteuses, les benzodiazépines et les molécules apparentées Zydrex ne sont indiquées que dans l'insomnie aiguë transitoire, devant une balance bénéfice-risque qui est défavorable. Les autres molécules, antidépresseurs, antihistaminiques, antipsychotiques, etc., sont souvent prescrits, mais hors AMM et hors recommandations.

Dans cette étude, il n'y a pas eu de comparatif actif. Dans les approches grades AS 0.22.45, on a la thérapie cognitive et comportementale. Il faut savoir que c'est quelque chose qui n'est pas facilement accessible encore en France. On a relativement peu de thérapeutes qui sont formés. La prise en charge, quand c'est fait par un psychologue et non pas par un médecin, le remboursement n'a pas souvent lieu.

Les benzodiazépines et les molécules apparentées n'ont pas l'indication dans l'insomnie chronique. C'était compliqué d'envisager ces molécules comme comparateurs actifs. Les autres molécules, vu qu'elles ont un niveau de preuve insuffisant pour être recommandées

avec tout de même des variations, je pense, en fonction des centres, en fonction des pays, extrêmement importantes, n'ont pas été retenues non plus.

En ce qui concerne la couverture du besoin médical, on constate que les hypnotiques sédatifs, ou molécules apparentées, restent encore trop fréquemment consommés en France, dans l'indication de l'insomnie chronique, hors recommandations et hors AMM, et ceci sur des périodes qui dépassent la durée de prescription prévue dans l'insomnie aiguë, avec comme risque les instabilités de la marche avec chute, somnolence et également des retentissements cognitifs. C'est surtout problématique chez la personne âgée sous traitement depuis longtemps. C'est très compliqué à les sevrer de ces molécules à fort effet de dépendance et de tolérance. Il y a également une problématique de mésusages.

Tout cela fait que de nombreux patients restent en échec thérapeutique aujourd'hui, et restent très invalidés par l'insomnie chronique. Il y a un besoin d'une approche médicamenteuse dans cette insomnie chronique, ou moins dans les formes modérées ou sévères, comme en témoigne le fait qu'encore beaucoup de gens restent traités par des molécules qui n'ont pas d'indications et qui ont tout de même des effets délétères.

Pour les points critiques par rapport aux données disponibles, en ce qui concerne la représentativité de la population étudiée, ils étaient confrontés à la difficulté du fait que c'est un diagnostic purement clinique, avec des évaluations sur des facteurs subjectifs. Ils ont rajouté des critères additionnels polysomnographiques entre le nombre de patients à l'inclusion de leurs études et finalement ceux qui ont pu être randomisés parce qu'ils remplissaient les critères polysomnographiques. On a tout de même un delta assez important, quasiment un tiers. Ces critères ne sont pas applicables en routine clinique. Possiblement, ils ont sélectionné une population qui ne représente pas complètement la population globale des patients insomniaques.

Le choix de leur comparateur, c'était uniquement inactif, un placebo. L'effet placebo dans cette affection est assez important, comme on le voit également dans leurs résultats.

Par rapport à la pertinence clinique du critère de jugement principal, c'est une affection qui est diagnostiquée cliniquement. On a des critères cliniques. Ils ont complété avec des critères objectifs sur l'enregistrement du sommeil, avec des résultats qui sont cohérents entre les données tirées de l'enregistrement du sommeil, et également tiré de ce que déclare le patient sur son agenda de sommeil selon les questionnaires. Après, ils ont, en plus, des symptômes nocturnes, eu des critères diurnes, surtout sur le domaine qu'ils appelaient envie de dormir sur une échelle. Effectivement, il n'y a pas d'échelle utilisée et validée en routine clinique. Une échelle a été conçue, validée dans ce contexte, avec un petit effet également dans ce domaine, suite à leur traitement.

La quantité d'effets observés est plus marquée sur les critères nocturnes que sur les critères diurnes. En ce qui concerne la tolérance, elle est globalement bonne. Je trouve qu'il y a peu d'effets secondaires, surtout un peu de somnolence, les premiers jours, peut-être à l'instauration, mais cela n'a pas l'air d'avoir d'effets secondaires graves, pas de somnolence résiduelle le matin de manière chronique, pas d'effet de tolérance et de dépendance, même sur l'étude sur 12 mois.

Ils ont fait une étude pour voir le risque d'abus du daridorexant. Ils ont retenu comme posologie pour l'indication, celle de 50 milligrammes. L'étude a attesté à 100 et à 150, soit deux à trois fois la posologie habituelle recommandée versus le zolpidem, à triple dose de celle qui est habituellement recommandée et avec des (inaudible coupure 0.28.15) similaires à ceux du zolpidem.

Enfin, concernant la quantité d'effets observés sur les différentes études, il y avait des effets statistiquement significatifs. L'étude de phase II a eu un comparatif actif de Zydrex, le zolpidem. Les patients avaient un éveil intra-sommeil déjà à la ligne de base qui était très important, une heure et demie, un délai d'endormissement à plus d'une heure, un temps total de sommeil qui était inférieur à six heures.

L'amélioration sur les différentes variables versus placebo, on observe un effet placebo qui est très marqué de réduction d'éveil intra-sommeil de 48 minutes versus 23-34 dans le groupe placebo, réduction du délai d'endormissement de 35-36 minutes versus 28 minutes dans le groupe placebo, et un allongement du ton total de sommeil de 81 minutes versus 60 minutes dans le groupe placebo.

Dans le groupe comparatif actif, l'effet est moindre. On observe un effet placebo qui est très important et l'amélioration sur les critères principaux paraissent cliniquement tout de même relevant, avec une diminution tout de même d'environ un quart d'heure du temps d'éveil intra-sommeil par rapport au placebo, diminution d'environ 7 minutes du délai d'endormissement par rapport au placebo et augmentation d'environ 20 minutes du temps total de sommeil comparé au placebo.

Enfin, par rapport à l'étude de l'impact sur la morbi-mortalité, les 12 mois de recul sont insuffisants. Il faudra poursuivre sur des données à plus long terme.

C'est une accessibilité aux médecins généralistes de ce traitement médicamenteux en première ligne. C'est là qu'il est confronté vraiment en première ligne dans la prise en soin de ces patients avec insomnie chronique.

Après, cela ne pourra pas remplacer la démarche non médicamenteuse qui est recommandée en première intention, mais, à mon avis, il y a possiblement une synergie entre les approches d'un côté non médicamenteuses et médicamenteuses. La place du médicament dans la stratégie thérapeutique, ce serait d'emblée en première intention, en adjonction à l'approche non médicamenteuse. La population cible est difficile à évaluer. La prévalence est extrêmement fréquente en France. Après, à partir de cette prévalence, savoir combien de patients souhaitent avoir recours à un traitement médicamenteux va être compliqué à estimer. Je n'ai pas trouvé d'étude particulière.

En termes de recommandations particulières, peut-être mentionner que les démarches non médicamenteuses restent recommandées en première intention. Ils ne peuvent pas être remplacés par une approche médicamenteuse seule, ce qui paraît être de bon sens et pas contraire à l'approche médicamenteuse.

Je vous remercie de votre écoute.

M. COCHAT, Président.- Merci beaucoup Madame. On va passer peut-être la parole à Sylvie Viaud.

M^{me} VIAUD-SAVEYRON, membre de la CT.- Bonjour. C'est la première fois que je présente le rapport, vous m'excuserez si ce n'est pas comme il faut. La définition des insomnies chroniques a été rappelée. Je voulais insister sur la définition aussi en quantité et en qualité des troubles de l'endormissement, et le côté réveil nocturne, parce qu'il y a vraiment deux phases en général dont se plaignent les patients, et qui peuvent être tout de même des mécanismes différents sur l'endormissement et les réveils qui sont trop fréquents. Pour parler bien sûr d'insomnies chroniques, il faut avoir plus de trois insomnies par semaine pendant au moins trois mois, ce qui n'est pas toujours aussi respecté, lorsqu'on met en place les traitements. Il y a une composante psychologique qui est très importante, associée à la composante aussi neurobiologique.

Les facteurs impliqués sont aussi bien génétiques, des vulnérabilités, des durées d'éveil pendant le sommeil, des aspects fonctionnels et l'âge. D'ailleurs je trouvais intéressant cette population de personnes âgées qui avait été bien mise en valeur par l'étude. Selon les aspects épidémiologiques, ces études sont assez larges. Cela peut concerner jusqu'à 37 % des Français qui parlent de troubles du sommeil. Pour l'insomnie vraiment, on est plutôt à 15 - 20 % de la population et 9 % pour les formes sévères.

La stratégie thérapeutique, comme cela a été rappelé en première intention, on est vraiment sur des prises en charge non médicamenteuses qui sont rappelées par toutes les recommandations et les articles. En priorité, la psychothérapie, les TCC, l'hygiène du sommeil, les agendas du sommeil, et ne pas oublier le dépistage et le traitement des comorbidités, puisque la plupart des troubles du sommeil sont associés à des troubles psychiques, en particulier dépressions, troubles anxieux et des post-traumatique.

Les traitements médicamenteux interviennent uniquement en deuxième intention. Ils doivent rester de courte durée. C'est aussi pour cela que l'on a des problèmes de comparateurs cliniquement pertinents, puisque toutes les molécules normalement ne doivent pas dépasser 12 semaines, ce qui bien sûr, n'est pas du tout le cas dans la réalité.

La polysomnographie a été utilisée ici. On va l'utiliser uniquement sur les cas sévères ou résistants au traitement de première ligne. C'est réalisé en centre du sommeil. Très peu de patients en ont par rapport à la population concernée.

Pour l'insomnie chronique, on ne relevait aucun médicament officiel, puisque normalement, on n'a pas le droit d'utiliser les traitements trop longtemps. Mais en pratique, bien sûr qu'il y a des prescriptions de benzodiazépines, d'antihistaminiques hypnotiques, et en particulier, j'ai relevé le Théralène et le DONORMYL, puisque ce sont ceux qui ont des actions en deuxième partie de nuit, et qui me paraissent les plus comparables au médicament proposé.

Actuellement, le besoin médical, on ne peut pas considérer qu'il soit complètement couvert. Il n'y a pas de traitement vraiment satisfaisant en dehors des psychothérapies qui ne sont pas remboursées. C'est un vrai souci. Les benzodiazépines sont tout de même encore très utilisées, ont tout de même des états secondaires qui sont gênants à la fois à court et à long

terme. À court terme, c'est surtout les amnésies antérogrades qui nous gênent beaucoup, et les effets avec les traitements associés, etc. Mais il y a aussi le risque de dépendance qui reste très important. L'efficacité est essentiellement plutôt sur l'endormissement, moins sur les éveils nocturnes. C'était effectivement les antihistaminiques hypnotiques qui ont plus d'effets sur la deuxième partie de nuit.

Cette découverte du rôle d'hypocrétine et d'orexine sur le maintien de l'éveil s'est traduite par des nouvelles molécules antagonistes, dont fait partie le QUVIVIQ, qui ont un intérêt effectivement, puisque c'est un nouveau mécanisme au niveau des traitements. Il y a plein de questions.

La représentation de la population étudiée était tout à fait adaptée. Il y avait cet aspect de biais de sélection, puisqu'effectivement, ils ont exclu toutes les comorbidités bien sûr, qui sont tout de même souvent associées des sujets qui n'avaient pas du tout d'autres médicaments, ce qui n'est aussi pas souvent le cas. Bizarrement, il y a une randomisation que sur une partie des sujets. C'était un peu interrogeant sur pourquoi il y avait eu cette randomisation seulement sur une partie des sujets.

Les choix du comparateur versus placebo, j'avoue que sur la deuxième partie, cela m'a un peu gênée. On aurait pu prendre un hypnotique classique au moins sur les douze semaines, selon les recommandations, ou une ligne de thérapie type TCC. Il y en a certaines qui sont bien identifiées, missions thérapeutiques. De toute façon, cela aurait dû être ajouté puisque cela fait partie des recommandations avant le traitement et après le traitement.

Après, les critères étaient complètement adaptés, puisqu'il y avait des critères à la fois objectifs et subjectifs et que les deux sont importants, avec des effets de quantité. Je n'ai pas remis les chiffres, puisque la collègue les avait bien mis. Les effets de quantité sont modérés, mais restent tout de même intéressants, et une tolérance qui était tout de même très bonne du médicament.

En conclusion, je trouve que c'est un médicament qui vient compléter l'offre de soins concernant ces troubles du sommeil, en particulier sur les réveils précoces, pour lesquels les hypnotiques classiques ont un effet tout de même faible, voire modéré. C'est une alternative bien utile aux benzodiazépines, surtout sur la population âgée. Encore une fois, je trouvais que c'était intéressant ce sous-groupe au-delà de 65 ans, et je crois qu'il y avait un autre sous-groupe au-delà de 75. Puisque comme je le disais, on est très sollicité pour ce trouble de sommeil. Il y a un impact sur la morbidité, pas la mortalité, puisqu'il y a un impact sur le fonctionnement diurne qui est très important et de risque de décompensation thymique qui sont provoqués par les manques de sommeil à répétition.

Donc il n'y a pas de changement sur l'organisation des soins, en dehors de cette question de la limitation de la prescription des 12 semaines. Parce que s'ils n'ont pas cette limitation, c'est vrai que cela assouplit un peu le système. Il y a un impact sur la qualité de vie. Je le mettrai plutôt en deuxième ligne, mais encore une fois, la première ligne, pour moi, reste la psychothérapie et l'exploration des comorbidités.

Peut-être sur les recommandations, ce qu'a dit la collègue, deuxième ligne sur les psychothérapies et toujours associer les traitements des comorbidités et à relayer, avec une prise en charge type éducation thérapeutique sur l'hygiène. Vous parliez des médecins généralistes en premier, c'est vrai que c'est délicat. J'ai posé beaucoup la question à des collègues autour de moi de savoir s'ils l'utilisaient. Pour l'instant, ils étaient assez prudents, très peu connaissaient parfois le nom, mais ne l'utilisaient pas. C'est sorti en France en mai 2022, donc c'est tout de même très récent. Ils étaient encore un peu hésitants, mais intéressés.

Peut-être qu'il faut rester prudent parce que c'est tout de même avec les médecins généralistes actuellement, qui prescrivent tout de même assez facilement des hypnotiques sans du tout faire d'éducation thérapeutique. Après, ils n'ont pas le temps, mais globalement, c'est tout de même un souci un peu récurrent déjà, avec les traitements actuels, j'aurais tendance à être plutôt prudente.

M. COCHAT, Président. - Très bien. C'est très bien ton premier rapport. Clémence.

M^{me} BASSE, membre de la CT. - Bonjour. Merci pour ce rapport. Ma question, c'est, si j'ai bien compris.

M. CLANET, Vice-Président. - Pardon, il y a Sylvie Chevret d'abord.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT. - Vous m'avez sollicitée parce qu'il y a quatre critères de jugement principaux, quatre critères de jugement secondaires et qu'en plus, il y a deux doses différentes. Ce qui fait qu'en définitive, il y a 16 hypothèses qui sont testées, puisqu'il y a quatre critères principaux, quatre secondaires, cela fait huit hypothèses, fois deux doses. Les critères principaux, c'est sur la variation du WASO ou du LPS, d'abord à M1, puis à M3. Les critères secondaires, c'est le sTST et les critères plutôt subjectifs sur lesquels les effets attendus sont tout de même assez grands. Vous n'en avez pas parlé. Ils attendaient 15 points de différence en moyenne sur le WASO et le LPS, que ce soit à M1 ou à M3, et de 20 points sur le sTST est de 5 sur l'IDSIQ.

J'ai été sollicitée parce que cela faisait beaucoup d'hypothèses et qu'en plus, ils ont voulu contrôler le risque d'erreurs et ils l'ont fait très bien. Il faut le garder pour les étudiants, parce que c'est vraiment quelque chose que je peux vous montrer. C'est un joli arbre. Ce qui est intéressant, c'est qu'ils contrôlent le risque d'erreurs en le diffusant au fur et à mesure de l'arbre. La seule chose à retenir, à mon avis, c'est le fait qu'on commence toujours par les hypothèses qui sont les plus simples et attendues, les différences attendues les plus simples à montrer. Puisqu'après, au fur et à mesure que les résultats sont significatifs, le seuil de significativité augmente, ce qui fait que cela devient plus facile de démontrer des différences par la suite, dès lors que l'on a pu en montrer auparavant.

Ils commencent par tester les doses élevées contre le placebo. D'abord sur les deux critères de jugement principaux et à la fois sur les critères de jugement secondaire. Après, ils passent aux comparaisons sur les doses plus faibles. A chaque fois, ils commencent par l'effet à court terme et ils regardent si cela se prolonge à M3 dans un deuxième temps.

En définitive, le contrôle est bien fait et est effectué correctement dans l'analyse. Ils démontrent que les seules hypothèses qui sont rejetées, pour lesquelles il y a un effet qui est démontré, cela concerne l'effet du traitement à la dose de 25 milligrammes uniquement, et sur les critères qui sont mesurés à la fois à M1 et M3, mais uniquement pour le WASO et pour le sTST. Il n'y a pas d'effet démontré sur ce qui était attendu sur le LPS. C'est-à-dire que s'il y a un effet, il est inférieur à la taille attendue, qui était d'une variation moyenne de 15 points sur un écart type de 40.

Je n'avais rien d'autre à ajouter. C'est un joli arbre, bien complexe. Cela veut dire tout de même que l'effet sur le LPS est moindre que celui escompté, puisque c'est contrôlé à la fois en puissance et en risque alpha.

M. COCHAT, Président.- OK. Sur la liste, si je me rappelle bien, il y avait Clémence et Michel. Jean-Claude, je pense que je ne pourrai pas te passer la parole.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Merci pour cette présentation. Ma question : le daridorexant a été comparé à un placebo et finalement l'efficacité, plus de 20 minutes de sommeil versus placebo, peu d'effets secondaires. On a envie de prescrire ce médicament, d'accord. J'ai bien compris que c'était plutôt après, bien sûr, la première ligne de mesures hygiéno-diététiques. Mais ma question, c'est les patients qui auront des troubles du sommeil, des insomnies modérées à sévères, ils sont déjà peut-être sous benzodiazépines. Vont-ils eux rétrograder ou changer vers le daridorexant ? Et ceux qui ont envie d'avoir un traitement plus fort pour l'insomnie, parce que jusqu'à présent, les mesures, les règles d'hygiène n'ont pas suffi... Ma question, c'est quelle est l'efficacité des benzodiazépines ? Même si elles sont toxiques, les patients dorment beaucoup mieux ou pas ? Ma question, c'est va-t-on vraiment prescrire le daridorexant ? Ou cela sera transitoire ? Pensez-vous que les médecins généralistes et les patients vont être demandeurs de cette molécule ? Ou finalement, cela sera-t-il de toute façon contourné avec l'efficacité des benzodiazépines, même si elles sont plus toxiques ?

M^{me} VIAUD-SAVELON, membre de la CT.- Je peux peut-être répondre. Les benzodiazépines sont efficaces, pas sur tout le monde, clairement. Un certain nombre ont tout de même peur des effets secondaires. Il y a tout de même une réticence des patients qui connaissent bien ce risque de dépendance et qui en général d'ailleurs peuvent hésiter à accepter les traitements un certain temps, etc. C'est tout de même une bonne alternative du fait qu'il n'y ait pas tout de même ces effets, cette dépendance et ces effets secondaires chez ceux qui ont été observés.

Encore une fois, les benzodiazépines existent vraiment bien, plutôt en début de nuit, sauf ceux qui ont une action un peu plus longue. Vraiment, ça agit très bien sur l'endormissement. Mais dès que vous avez trop de réveils, ça n'agit pas très bien, et c'est plutôt là que l'on passe au Théralène, à d'autres qui au niveau pharmacodynamique en particulier, agissent plus sur la deuxième partie de nuit, mais avec le risque d'être sédaté au matin, ce qui est très gênant tout de même pour aller travailler.

D'ailleurs, ce n'était pas décrit. On ne sait pas trop comment les gens sont le matin, s'il y en a un peu dans leski. Ils disent que les gens sentent mieux, plus efficaces, etc., mais l'effet était modéré. On ne sait pas très bien parce que c'est vraiment quelque chose dont se plaignent les

patients quand vous mettez les traitements qui vont agir vraiment sur la deuxième partie de nuit, c'est : j'ai du mal à me réveiller. En général, ils sont tout de même actifs. Mais je pense que les gens vont être demandeurs tout de même, clairement, par rapport à ça.

M. COCHAT, Président.- Madame Rupert.

M^{me} RUPPERT.- Je souhaite peut-être ajouter que les benzodiazépines, il y a tout de même des données aussi qui montrent qu'ils fragmentent le sommeil. Ils induisent le sommeil, donc la latence au sommeil va être plus courte, mais ils ont aussi un effet amnésiant. Les gens ont un moindre souvenir de la pénibilité de la nuit, et surtout les problèmes de somnolence et de dépendance. Ils avaient fait une étude avec le daridorexant par rapport à un simulateur de conduite sur quatre jours versus, il me semble que c'était zolpidem.

M. COCHAT, Président.- C'est-à-dire que le daridorexant n'a pas cet effet sur l'oubli.

M^{me} RUPPERT.- Qui est vraiment (inaudible 0.47.43), je pense.

M. COCHAT, Président.- Oui, tout à fait. Michel, tu ne voulais pas intervenir ?

M. CLANET, Vice-Président.- Si, j'ai quelques questions à poser. Merci pour l'excellence des rapports. Bien sûr, on est intéressé par cette molécule qui est innovante, sur le plan de son mécanisme. Ma première question aura trait effectivement à ce que soulève d'ailleurs l'éditorial qui accompagne la publication *Concepts*, c'est : l'amplitude des faits une part. L'amplitude des faits est-elle vraiment très importante ?

Deuxièmement, les critères qui ont été utilisés sont-ils les plus pertinents ? En particulier, ils soulignent qu'il manque des critères qui sont des critères directement liés au mécanisme à l'insomnie nocturne, et rapportés par les patients. Ce sera ma première question.

Et deux questions complémentaires. Vous ne citez à aucun moment la mélatonine. La mélatonine est-elle considérée comme un médicament hypnotique ou est-ce un placebo ? Y a-t-il des études sur le sujet ?

Le troisième point, j'ai vu récemment, ce matin ou hier, que les thérapeutiques cognitivo-comportementales qui sont difficiles d'accès en France peuvent être remplacées par les thérapeutiques cognitivo-comportementales numériques qui, associées avec les médicaments, semblent être supérieures à tout le reste. C'est une autre question.

M^{me} VIAUD-SAVELON, membre de la CT.- La mélatonine, j'y avais fait référence dans le rapport, je ne l'ai pas remis là. Cela fait partie des traitements qui sont utilisés. C'est inducteur de sommeil avec un effet dose. On le dit chez les enfants, en particulier, et des troubles du neurodéveloppement, cela marche très bien dans cette indication. Après, il y a les Jet lags, etc.

Mais d'expérience clinique, on était un peu déçus chez les adultes, mais peut-être avez-vous une autre expérience, dans les cas classiques par rapport à ça. Mais oui, Madame Ruppert va peut-être préciser, allez-y.

M^{me} RUPPERT.- Pour la mélatonine, il faut garder en tête que c'est une hormone du noir, et qu'elle synchronise notre horloge biologique. On n'est pas directement sur un mécanisme de sommeil. Elle peut stabiliser peut-être plus l'horloge biologique, et par ce mécanisme, améliorer certaines insomnies liées à des troubles de rythme circadien. Je n'en ai pas parlé plus que ça dans le rapport, parce que ce n'est pas un hypnotique classique, même si à des doses plus fortes, effectivement, elle peut avoir un petit effet soporifique.

M^{me} VIAUD-SAVELON, membre de la CT.- Effectivement, ce qui est vendu en pharmacie à 1 milligramme comme ça, c'est plus placebo qu'autre chose, mais on a vu que le placebo pouvait être assez efficace dans l'insomnie aussi. Puisqu'il y a tout un effet autour de la relaxation, en particulier, la détente. C'est pour ça que j'avais mis aussi une nuance dans le rapport, par rapport à la dépendance physique qui n'était pas observée. Parce que bien sûr qu'il n'y a pas de dépendance physique, mais il y a toujours une dépense psychologique au fait de se dire je prends un médicament pour m'endormir, et qui est tout de même de toute façon très fort. D'ailleurs, on a vu les effets du placebo, ils sont moindres, mais ils sont tout de même efficaces aussi.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Vous n'avez pas répondu sur l'effet, la taille d'effet, sur 15 minutes attendues. Cela m'avait frappé par rapport à la variation qui était tout de même un écart type de 40 minutes. Cela veut dire que c'est quelque chose de très variable, non ?

Un intervenant.- (Inaudible écho 0.51.33) diurne, une minute.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Je parlais même des effets attendus. Parce qu'ils ont inclus tout de même beaucoup de sujets, et je trouvais qu'attendre 15 minutes de différence en moyenne alors que la variabilité est de 40 minutes, ça me semblait beaucoup.

M^{me} VIAUD-SAVELON, membre de la CT.- Ce n'est pas beaucoup, mais cela peut représenter un cycle court de sommeil. Cela a donné cet effet d'ailleurs, que l'on voit sur les indicateurs subjectifs, qui est une amélioration. Je pense que c'est pour cela qu'il peut y avoir un décalage entre le ressenti et ce que l'on voit à la polysomnographie. Après la polysomnographie, c'est assez carré. Il y a tout de même une amélioration, mais c'est sûr qu'elle n'est pas extraordinaire. Après, je n'ai pas d'idée sur les benzodiazépines, si on a des chiffres qui sont bien meilleurs sur ça ou pas, Docteur Ruppert. Parce que la position de NO, j'en fais moins.

M^{me} RUPPERT.- Je n'ai pas de chiffres en tête, mais la réflexion que j'ai, c'est l'hétérogénéité par rapport au profil clinique des patients, rien que par rapport aux besoins des patients. On a des courts dormeurs qui fonctionnent très bien, avec 6 heures de sommeil, parfois même en 5 ou 6 heures, versus des gens qui ont besoin de 9-10 heures de sommeil par nuit. Je pense qu'il y a une variabilité par rapport aux chiffres. Chez un long dormeur, 15 minutes de plus ou de moins, cela ne fait pas grand-chose. Autant chez un court dormeur, cela peut faire une différence. Cette hétérogénéité de la pathologie et physiologiquement du besoin du sommeil des différentes personnes nous rend plus complexes la signification clinique de l'amplitude d'effet, je trouve.

Sur la question aussi par rapport à la TCC. Effectivement, il y a de plus en plus d'approches numériques et j'encourage vivement les patients à y avoir recours. Après, la population la plus âgée est peut-être un peu moins à l'aise avec ces approches.

Il y a aussi que certains patients vont très sensibles, et ne souhaiteront pas prendre de traitement médicamenteux. La population plus jeune a souvent pris conscience des problèmes des psychotropes. Ils vont être plus sur des approches non médicamenteuses, et bien suivre une psychothérapie versus d'autres profils de patients qui auront plus de difficultés à suivre une psychothérapie, à appliquer des conseils donnés, que soit numérique ou par un thérapeute. Ils vont beaucoup insister pour avoir une prescription. Souvent, le médecin généraliste en première ligne va initier finalement un traitement psychotrope, même si c'est souvent hors AMM ou hors recommandation.

M. COCHAT, Président.- François.

M. LACON, membre de la CT.- Je vous remercie. Je suis particulièrement intéressé en tant que généraliste et prescripteur de ce genre de produit. Vous avez la difficulté qu'on a avec les patients insomniaques. J'ai une première question qui est sur le mode d'action, parce que j'aimerais bien en savoir un peu plus sur le mode d'action de ce produit que je ne connais pas en termes de mode d'action. En particulier, d'après le mode d'action, peut-on déjà préjuger ou prévoir un peu les problèmes d'effets secondaires, de tolérance et de dépendance du médicament ?

Parce que pour nous, prescripteurs, c'est tout de même par rapport à l'existant, c'est le plus important. Si on veut un médicament, on a bien vu que l'efficacité est relativement modeste. Les chiffres tout de même, on ne fait pas des miracles et c'est très modeste. Ceci étant dit, si c'est très modeste, mais qu'il n'y a pas tous les risques que l'on a avec ce que l'on utilise actuellement, les benzodiazépines et les autres, on aura un bénéfice à l'utiliser. Et là, pour l'instant, je trouve que dans ce qu'on a comme étude, on a peu d'éléments pour dire à moyen et long terme quelle va être la tolérance et la dépendance par rapport au produit. C'est ma première question.

La deuxième c'est que vous dites, et je suis d'accord sur le fond, qu'il faut commencer par tout ce qui est éducation du sommeil, et tout ce qui est les TCC. Mais on voit bien que dans l'étude, déjà, cela n'a pas été fait. Parce que la majorité des patients n'avaient pas eu de TCC. Là, on évalue donc quelque chose, qui n'est pas du tout dans le cadre des recommandations.

La deuxième chose, c'est que, en pratique, on a une recommandation sur la prise en charge des troubles du sommeil qui est inapplicable. En médecine générale, c'est inapplicable à l'heure actuelle, parce qu'on n'a pas le temps de les faire. Ceux qui en font n'ont pas de cotation pour le faire. Cela fait 25 ans que je fais des TCC, je n'ai pas de cotations pour le faire.

En gros, ce sont des recommandations qui sont inapplicables. L'accès aux psychiatres est absolument impossible à l'heure actuelle. Si on envoie tous nos insomniaques chez le psychiatre, c'est clair. Il va y avoir quelques problèmes.

Sylvie, l'idée de dire de recommander ça en primo-prescription chez le psychiatre me paraît absolument contraire. Il faut dire que soit on estime que le produit a un effet bénéfique et sa balance bénéfice-risque est positive et qu'il n'y a pas trop d'effets secondaires, à ce moment-là, il peut profiter à un maximum de patients. A ce moment-là, il ne faut certainement pas le réserver aux psychiatres auquel on n'aura pas.

Je trouve que là, il y a une ambiguïté, une ambivalence que je trouve absolument illogique. Si je peux me permettre. Bien évidemment, je ne partage pas son sentiment par rapport à la prescription. Même sur la prescription, j'aimerais bien avoir plus d'éléments à long terme sur ce produit, parce que cela peut être pour nous très intéressant, mais encore faut-il qu'on ait cette certitude.

M^{me} VIAUD-SAVELON, membre de la CT.- Il y a plusieurs questions. Peut-être sur les mécanismes, je vous laisserai répondre, Docteur Ruppert, mais peut-être sur l'inapplicabilité. TCC je pense que c'est toujours un peu lourd, mais tout de même demander en première intention aux patients l'agenda du sommeil, rappeler les règles hygiéno-diététiques pendant une ou deux consultations avant de mettre un traitement médicamenteux, cela me paraît faisable sans qu'on parle franchement de TCC.

Parce que pour m'occuper pas mal de ça, le nombre de patients qui vous disent qu'ils dorment mal, mais qui jouent toute la nuit sur les écrans, et qui boivent du coca avant de se coucher, ou qui font du sport avant de se coucher, on en a tout de même un certain nombre. Il y a tout de même aussi un certain nombre de situations que l'on peut tout de même régler facilement.

Là, on a de façon un dérèglement au niveau sociétal du rythme de vie, globalement, pas seulement chez nos adolescents. C'est plus dans ce rappel que l'on ne se précipite pas dès la première consultation sur un traitement médicamenteux. Je pense tout de même qu'il faut une évaluation et au moins l'agenda des sommeil, et une évaluation de l'hygiène avant de parler de traitement. C'était plus ce côté recommandations.

Et il y a l'évaluation aussi d'un autre trouble associé, puisque, comme je le rappelais dans le rapport, les réveils précoces sont tout de même un signe un peu pathognomonique des bipolarités, en particulier des troubles thymiques. Là, c'était l'indication tout de même qui était assez soulevée par ce médicament sur les réveils précoces. Je trouvais que c'était tout de même important de rappeler qu'il fallait d'abord aller chercher le trouble thymique. Parce que quand on traite le trouble thymique, la plupart du temps, le trouble du sommeil disparaît. Quand vous traitez une dépression qui a des troubles du sommeil, les antidépresseurs fonctionnent et vous n'avez pas besoin de médicament hypnotique, ou vous pouvez l'arrêter assez facilement. C'est pareil. Je trouve que c'est important ce côté d'évaluation aussi, et qui effectivement n'est pas toujours faisable dans le cadre d'une consultation de médecine générale.

Pour le mécanisme, j'avais relevé qu'effectivement, c'était des hormones de l'éveil qui étaient touchées avec des antagonistes, mais c'était un mécanisme, que je ne connaissais pas très bien, mais que je trouvais effectivement intéressant, qui avait ces molécules qui apparaissaient sur ces antagonistes, mais peut-être que le Docteur Ruppert veut intervenir.

M^{me} RUPPERT.- On a dans la narcolepsie, l'orexine ou l'hypocrétine, c'est la même substance qui a été découverte il n'y a pas si longtemps, un peu plus d'une vingtaine d'années. Dans la narcolepsie, je pense à une race de chien narcoleptique également chez les souris qui avaient un appétit augmenté, d'où l'orexine.

Il s'avère dans la narcolepsie qui a un défaut probablement acquis, probablement d'origine auto-immune par rapport à l'orexine. Il y a deux récepteurs à l'orexine 1 et 2. Dans la narcolepsie, ce système d'éveil fait défaut, d'où les endormissements intempestifs en sommeil paradoxal. Ici le concept, c'est dans l'insomnie, on a souvent un hyperéveil. Les gens sont fatigués, épuisés en journée, ils s'allongent pour faire une sieste et ça cogite, ils n'arrivent pas à s'endormir. Il y a un hyperréveil.

Le concept est de bloquer les récepteurs de l'orexine pour inhiber ce type de réveil et de manière plus sélective, sans avoir une sédation complète, mais juste réduire cet hyperéveil dont l'insomnie. On bloque le système de l'orexine, c'est quelques centaines de neurones dans l'hypothalamus postérolatéral, mais avec un très puissant réseau dans le cerveau dans lequel ils envoient pour renforcer l'éveil. En bloquant ce système, l'idée est de lutter contre l'hyperéveil de l'insomnie et favoriser ainsi un sommeil plus naturel. C'est un peu de manière vulgarisée le mode d'action tel que je l'ai compris.

Je suis d'accord effectivement que l'insomniaque est vu tout de même en première intention chez le médecin généraliste. Il faut insister sur le fait qu'ils continuent à suivre les recommandations. Ce n'est pas parce qu'il y a une molécule d'un coup de baguette magique. Bien sûr, il faut qu'il continue à faire la démarche étiologique, rechercher une cause psychiatrique, médicale, autre, douloureuse, etc., de la traiter et de donner des conseils d'hygiène de sommeil, avec toutes les limites qu'on connaît effectivement.

M. COCHAT, Président.- Je suis désolé, on prend beaucoup de retard. Je ne pourrai pas donner la parole à tout le monde. Une dernière question de Catherine Simonin et après, on sera obligé d'arrêter.

M^{me} SIMONIN, membre de la CT.- Merci Pierre. J'ai entendu Sylvie dire que la psychothérapie n'était pas remboursée. Depuis un an, sept séances sont prises en charge par l'Assurance maladie sur prescription de n'importe quel médecin, ce n'est pas forcément du médecin généraliste. Ça peut être un spécialiste, ça peut être aux urgences. Il y a sept séances qui sont prises en charge Assurance maladie plus mutuelle, et si c'est dans le cadre de l'ALD, c'est à 100 %. Premier point.

Deuxième point, je rejoins complètement Michel et François. On ne parle pas assez de méditation de pleine conscience en thérapie cognitive qui a fait ses preuves au niveau scientifique et qui est efficace, en oncologie. Après, c'est vrai que je ne suis pas méthodologiste, mais j'ai lu pas mal d'essais et de publications sur ce sujet. Je pense qu'il y a quelque chose à faire. Effectivement, les applications reprennent *in extenso* ces modes d'action. Si ce n'est qu'en méditation de pleine conscience, c'est une initiation de l'utilisateur et c'est l'utilisateur qui apprend ces techniques et qui les reproduit chez lui. Cela le rend autonome dans la prise en charge. Je ne dis pas que c'est la baguette magique, mais parfois, ça va

permettre de ne pas avoir les effets indésirables des médicaments, et surtout à long terme, quand on est un peu sur l'expectative, et aucun suivi au long cours de ces thérapeutiques.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup, Madame Rupert, pour votre présentation et pour vos réponses à nos questions. Bon après-midi, au revoir.

(Elisabeth Ruppert quitte la séance)

M. COCHAT, Président.- Je crains que l'on prenne à nouveau beaucoup de retard. Je vais laisser une seule question supplémentaire à Hugues.

M. BLONDON, membre de la CT.- Très rapidement, l'indication est dans une population très spécifique, qui est celle des patients qui ont un impact significatif pendant la journée de leur insomnie. Or, si je me souviens bien, la quantité d'effets sur les symptômes diurnes, c'est un gain, je crois, d'une minute par rapport au placebo, sur la diminution de la somnolence nocturne. Je m'interroge vraiment sur la quantité d'effet de ce médicament dans la population concernée pour l'indication concernée.

M^{me} VIAUD-SAVELON, membre de la CT.- J'avais compris que dans leski 1.05.46, il y a plusieurs axes et dans un des axes, on était plus à quatre points sur 40, ce qui n'est pas non plus extraordinaire, mais c'est tout de même une amélioration du fonctionnement diurne des patients décrits. Après, dans le critère d'inclusion, ce n'est pas forcément l'impact en journée, c'était vraiment plutôt décrit comme un trouble du sommeil avec les insomnies, quelles qu'elles soient. Il n'y avait pas pour moi les critères des problématiques en journée qui étaient là évalués, mais plutôt dans les indicateurs d'évaluation du traitement.

M. BLONDON, membre de la CT.- Il me semble que c'est l'AMM.

M^{me} VIAUD-SAVELON, membre de la CT.- L'indication, c'est trois insomnies par semaine pendant trois mois.

M. COCHAT, Président.- C'est la définition de l'insomnie chronique.

M. BLONDON, membre de la CT.- Mais l'intitulé de l'AMM ?

M^{me} VIAUD-SAVELON, membre de la CT.- Les gens qui n'ont pas de trouble en journée et qui sont des gros dormeurs ne sollicitent pas de traitement de toute façon.

M. BLONDON, membre de la CT.- Oui, dans l'indication de l'AMM, il y a bien l'impact significatif sur le fonctionnement diurne. C'est bien marqué, on vient de nous le rappeler

M^{me} VIAUD-SAVELON, membre de la CT.- Mais effectivement, je ne l'ai pas vu dans les critères d'inclusion, il n'y avait pas une évaluation de son fonctionnement en journée, avant et après. Tout comme d'ailleurs l'avait relevé la collègue. C'est-à-dire qu'il y a une hétérogénéité du fonctionnement globale des gens. Vous avez des gros dormeurs, vous avez des gens qui, avec six heures, sont très bien, et d'autres qui ne font pas neuf heures, et qui sont très mal. C'est vrai qu'on n'a pas cette évaluation préalable qui aurait pu être intéressante pour voir vraiment les effets.

M. COCHAT, Président.- OK. Jean-Pierre, je suis désolé, on va passer au vote. Le chef de projet peut-il nous rappeler comment avaient été évaluées les benzodiazépines, notamment dans cette indication et les autres somnifères ?

Un chef de projet pour la HAS.- Sur quels critères ?

M. COCHAT, Président.- Non, le SMR ASMR.

Un chef de projet pour la HAS.- Les benzodiazépines, c'est un SMR faible, une ASMR et pas d'ISP.

M. COCHAT, Président.- La revendication du laboratoire c'est SMR important, IV dans la strate, là ce sera dans la strate aussi et un ISP. Clairement, au niveau du bureau, ce que l'on vient d'entendre me maintient un peu sur ma position. On avait tout de même envie de considérer que c'était plus efficient et mieux toléré que les benzodiazépines et que ça méritait peut-être d'être valorisé. On proposait un SMR modéré et une ASMR V dans la stratégie.

Un chef de projet pour la HAS.- Et pas d'ISP ?

M. COCHAT, Président.- Pas d'ISP, comme les autres. C'est compliqué parce que notre avis va avoir des répercussions importantes dans les prescriptions, dans la pratique. Comme vous le savez, il y a une quantité phénoménale de citoyens qui sont exposés à ces traitements. Il faut peut-être qu'on s'impose aussi une réévaluation.

M^{me} VIAUD-SAVELON, membre de la CT.- Vraiment j'ai fait le tour et peu de personnes l'utilisaient. Encore une fois, c'est sorti en mai 2012. Je crois que c'était sorti avant en Suisse, mais je n'ai pas vu de retour sur des articles dans les pays où c'était plus utilisé.

M. CLANET, Vice-Président.- Qu'y a-t-il comme étude au long cours en particulier prévue, parce que dans le cadre de l'ISP, nous n'avons pas la démonstration que cela n'a pas les effets indésirables qu'ont les benzodiazépines. Mais si effectivement ça n'a pas, et ça se confirme, les effets indésirables des benzodiazépines et autres hypnotiques, à ce moment, sur l'ISP, ça pourra avoir un intérêt.

M. COCHAT, Président.- On ne l'a pas encore cet élément.

M. CLANET, Vice-Président.- On ne l'a pas justement. Quelles sont les études qui sont prévues pour ça ?

Un chef de projet pour la HAS.- Il n'y a pas d'étude prévue au long cours dans l'indication de l'insomnie chronique pour ce médicament. En revanche, j'aimerais tout de même revenir sur les données. Si j'arrive à vous les présenter, c'est l'étude 303. En fait, il y a les études pivotales de phase III. Aujourd'hui, l'étude la plus longue que nous avons, c'est l'étude à 40 semaines de traitement, avec des critères exploratoires qui sont évalués par les patients à 12 mois. En orange, c'est pour le dosage à 25 milligrammes, et en vert, c'est pour le dosage à 50 milligrammes. Voici les résultats qui suggèrent un maintien de l'efficacité à long terme. Pour l'instant, on n'a pas plus de données. On regrette justement de ne pas avoir plus de données.

M. CLANET, Vice-Président.- Peut-on demander quelque chose justement ?

M. COCHAT, Président.- Ce serait bien de demander une EPI.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour, je n'ai pas suivi ce dossier du tout.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- On va creuser le sujet, je pense, d'ici l'adoption.

M. COCHAT, Président.- Oui, d'accord, parce que je pense que là, pour le coup, vous savez que je ne suis pas un adepte des EPI, mais là, il me semble que ça vaudrait la peine. En fait, c'est un peu associé à l'évaluation qu'on fera si on considère qu'elle doit être meilleure que celle des benzodiazépines. Stéphanie, je propose qu'on passe au vote. SMR, ASMR et SP, puisqu'il est demandé.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Pas d'ISP : 20

SMR important : 1

SMR modéré : 13

SMR faible : 6

ASMR V : 18

ASMR IV : 2

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Pour l'ISP, nous avons 20 voix pour pas d'ISP. Concernant le SMR, il y a 13 voix pour modéré, 1 voix pour important, 6 voix pour faible. Pour le niveau d'ASMR, ce sera un ASMR de niveau V à 18 voix et il y avait 2 voix pour le niveau IV.

M. COCHAT, Président.- C'est bon.

Un chef de projet pour la HAS.- Pourriez-vous me préciser la place dans la stratégie thérapeutique ?

M. COCHAT, Président.- Je le mettrai sur le même plan.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est un hypnotique, c'est ça ?

M. COCHAT, Président.- Oui, comme les hypnotiques.

Un intervenant.- Oui, bien sûr.

M. COCHAT, Président.- On n'a pas les éléments pour le placer mieux que ça pour l'instant. Peut-être que l'EPI justement nous aidera, mais avec les éléments qu'on a aujourd'hui, je crois qu'on ne peut pas le placer. Sylvie Viaud, je ne sais pas si tu es d'accord.

M^{me} VIAUD-SAVELON, membre de la CT.- Je suis d'accord, c'est comme les autres.

Un chef de projet pour la HAS.- Dans le traitement de l'insomnie.

M. COCHAT, Président.- C'est un choix du prescripteur pour l'instant, et peut-être aussi en fonction du profil du patient. Mais en termes de stratégie, on ne peut pas le positionner. On n'a pas d'éléments de comparaison qui permettent de le positionner.

M. BLONDON, membre de la CT.- Il y a tout de même le cadre de l'AMM. Je précise toujours qu'il faut qu'il y ait un retentissement diurne. Ce n'est tout de même pas toutes les insomnies dans le cadre de l'AMM, c'est tout de même assez précis.

M. COCHAT, Président.- Oui, dans le cadre de l'AMM, de toute façon. Oui, mais dans le cadre de l'AMM, même avec retentissement diurne, c'est tout de même dans la stratégie. Parce que même dans ce cadre, certains prescriront des hypnotiques. Nous n'avons pas d'éléments pour ne pas le faire actuellement.

M^{me} VIAUD-SAVELON, membre de la CT.- Après s'il n'y a pas de retentissement diurne, il ne faut pas mettre d'autres hypnotiques non plus.

M. COCHAT, Président.- Oui, mais c'est un peu tôt pour l'affirmer.

Un chef de projet pour la HAS.- OK, et vous solliciter une EPI pour ce dossier.

M. COCHAT, Président.- Oui, je serai assez d'avis, mais on en reparlera à l'adoption avec le chef de projet. Il faudrait que le chef de projet puisse être là au moment de l'adoption.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, on va en discuter.

M. BLONDON, membre de la CT.- EPI veut dire quoi ?

M. COCHAT, Président.- Etudes post-inscription.

M. BLONDON, membre de la CT.- D'accord, très bien, merci.

M. COCHAT, Président.- C'est le service après-vente, en d'autres termes, au sens figuré, bien sûr.

Index

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

grades AS4
 leski.....10, 16
 l'ICSD trois4

missions4
 position de NO12
 Zydrox4, 6

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