



TRANSCRIPTION DES DÉBATS

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.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

CNEDiMTS

Mardi 23 juillet 2024

1. Examen — Prise en charge anticipée (PECAN) — HELLOBETTER INSOMNIE : Dispositif médical numérique à visée thérapeutique (6)

M. le PRÉSIDENT.- Nous passons maintenant aux demandes d'inscription, avec la prise en charge en PECAN d'HELLOBETTER. Le chef de projet va nous faire une présentation conséquente, mais sûrement passionnante.

Le chef de projet, pour la HAS.- Merci. Je commence. Nous allons voir aujourd'hui une demande de prise en charge anticipée pour HELLOBETTER INSOMNIE qui est une thérapie cognitivocomportementale numérique de l'insomnie. Nous voyons donc aujourd'hui un logiciel.

Avant de commencer et d'analyser le fond du dossier, je me permets de vous faire une brève introduction sur la pathologie, la stratégie thérapeutique et son épidémiologie.

Que signifie être insomniaque ? L'insomnie se définit comme le sentiment d'avoir mal dormi en raison de difficultés d'endormissement et/ou d'un ou plusieurs réveils nocturnes et/ou d'un réveil trop précoce le matin.

Ces troubles nocturnes donnent l'impression d'avoir un sommeil non-récupérateur et non-reposant et retentissent sur la qualité de la journée qui suit avec comme conséquence une fatigue, une somnolence dans la journée, une nervosité, des difficultés de concentration ou de mémorisation. L'insomnie a donc un impact non seulement sur les nuits, mais aussi le jour.

L'insomnie peut être ponctuelle et occasionnelle, survenant à la suite d'un événement perturbant tel qu'une contrariété, un deuil, une maladie physique de courte durée, mais quelques fois, elle est plus durable. On parle d'insomnie chronique lorsque les troubles se produisent plus de trois fois par semaine, et ce pendant plus de trois mois. Dans ce cas, l'insomnie chronique est considérée comme une maladie en elle-même.

L'insomnie n'est évidemment pas le seul trouble du sommeil et avant d'initier tout traitement de l'insomnie chronique, il convient d'exclure mais également de traiter les autres anomalies survenant pendant le sommeil et notamment les troubles respiratoires du sommeil, les troubles moteurs du sommeil, les maladies du sommeil responsables d'hypersomnolance diurne, les troubles du rythme veille/sommeil ou encore les parasomnies.

Comment marche le sommeil ? Nous passons environ un tiers de notre vie à dormir. Le sommeil est indispensable à l'organisme et bien dormir a des conséquences importantes sur la santé au quotidien. Le sommeil est effectivement indispensable au développement cérébral, notamment chez l'enfant. Il va réguler la production de plusieurs hormones, consolider les informations mémorisées pendant l'éveil et favoriser l'apprentissage récent, mais est également associé à une meilleure réponse immunitaire.

Comme vous le savez tous, le sommeil est organisé en cycles et il commence par une phase d'endormissement, puis des cycles de sommeil vont alors se succéder. La durée du sommeil est variable d'un individu à l'autre.

Il existe des facteurs favorisant l'insomnie chez l'adulte. Plus de la moitié des insomnies sont dues au stress, à l'anxiété ou à la dépression. Des événements de vie positifs ou négatifs, vécus ou

subis, peuvent être à l'origine d'une insomnie. Dans ces cas, l'insomnie est le plus souvent passagère. Cependant, après la survenue de situations pénibles, il arrive que le retour au sommeil normal ne se produise pas même lorsque la cause occasionnelle a disparu ou s'est éloignée. L'insomnie devient donc chronique et devient malade.

Les insomnies peuvent également être liées à une mauvaise hygiène de vie. La consommation importante d'excitants, de tabac ou la prise d'un repas trop copieux le soir gênent l'endormissement. La pratique d'une activité stimulante le soir n'est pas favorable à l'endormissement non plus et l'usage des écrans en fin de journée, de plus en plus fréquent et long chez les adultes, a tendance d'une part à repousser l'heure de l'endormissement, mais également à le rendre plus compliqué.

Un rythme de vie irrégulier est souvent en cause dans l'insomnie, notamment le travail en horaires décalés ou de nombreux déplacements, et les sources environnementales de perturbation du sommeil sont également nombreuses. Il peut s'agir d'un environnement bruyant, de lumière ou d'une température inadéquate.

Concernant l'insomnie de l'adulte, en quelques chiffres, en 2022, 1 français sur 2 se plaint de problèmes de sommeil. En ce qui concerne l'insomnie chronique plus précisément, en 2017, 13,1 % des 18-75 ans déclaraient des symptômes suggérant une insomnie chronique et parmi eux, 16,9 % des femmes et 9,1 % des hommes. L'insomnie chronique se révèle plus fréquente entre 25 et 64 ans parmi les femmes (et on est face à une incidence de près de 19 %), et entre 35 et 64 ans parmi les hommes (et cela touche environ 1 homme sur 10).

Quel que soit l'âge, les femmes sont environ deux fois plus nombreuses que les hommes à déclarer des symptômes d'insomnie chronique.

En ce qui concerne la stratégie thérapeutique, je vais être très rapide sur l'insomnie aiguë puisque ce n'est pas le cœur de notre dossier aujourd'hui, et elle est en général résolue en donnant de bons conseils d'hygiène du sommeil.

Concernant l'insomnie chronique faisant l'objet de la demande de ce jour, ces mêmes conseils vont être prodigués et il va être réalisé une évaluation précise de la gêne des troubles diurnes et l'analyse du cycle circadien des patients, également avec la recherche de troubles associés.

Le recours aux prises en charge non médicamenteuses telles que les thérapies cognitivocomportementales de l'insomnie est à favoriser avant toute instauration d'un traitement médicamenteux et les dernières recommandations européennes situent ces thérapies cognitivocomportementales en première ligne de traitement, et ce aussi bien en présentiel — dispensé par un clinicien ou un psychothérapeute — que sous format numérique.

Les thérapies cognitivocomportementales reposent sur différentes méthodes, dont la psychoéducation, la restriction du sommeil, le contrôle du stimulus, les techniques de relaxation et la thérapie cognitive proprement dite.

En cas de comorbidité associée à l'insomnie, il sera laissé à l'appréciation du clinicien le choix de traiter l'une ou l'autre en premier lieu ou les deux en même temps. Cependant, l'accès aux

thérapies cognitivocomportementales de l'insomnie reste limité en raison du faible nombre de professionnels de santé formés à ces thérapies et de leur inégale répartition sur le territoire.

C'est dans ce contexte que le demandeur inscrit sa demande pour un meilleur accès aux soins en alternative des thérapies cognitivocomportementales en présentiel. J'insiste sur ce point, c'est bien en alternative et non en complément.

Si en première intention ces thérapies ne fonctionnent pas, il sera proposé en seconde intention des traitements hypnotiques de courte durée, et s'il n'y a aucune amélioration, un changement de molécule ou une association avec une thérapie cognitivocomportementale.

Je vous rappelle les critères de la PECAN, donc le contexte dans lequel nous voyons HELLOBETTER INSOMNIE aujourd'hui. Je vous rappelle qu'il y a plusieurs conditions à analyser, que ces critères sont cumulatifs et que tous les critères doivent être remplis pour pouvoir octroyer la PECAN.

Le premier critère que nous allons voir, c'est le dispositif médical numérique. Bénéficie-t-il du marquage CE dans l'indication considérée ?

Ensuite, nous regarderons la présomption d'innovation d'HELLOBETTER INSOMNIE, notamment en termes de bénéfice clinique par rapport à un éventuel comparateur pertinent ou son progrès dans l'organisation des soins, et dans ce cas, ce progrès ne doit pas altérer la qualité des soins.

Le dernier critère que nous allons regarder est le suivant. Fait-il l'objet d'études en cours ? Si oui, ces études seront-elles de nature à apporter des données suffisantes pour que la CNEDiMTS puisse rendre un avis dans le cadre du remboursement de droit pérenne au titre de la LPPR, et ce dans un délai de 6 mois après le début du financement de la PECAN ?

HELLOBETTER INSOMNIE est un dispositif médical de classe I. C'est une thérapie numérique qui vise à diminuer les symptômes de l'insomnie en s'appuyant sur les principes de la thérapie cognitivocomportementale de l'insomnie. C'est donc un logiciel, une thérapie numérique. Il s'agit d'un logiciel autonome ne comprenant aucun accessoire, et consultable via un ordinateur ou un terminal doté d'un accès internet. Un logiciel autonome signifie aussi l'absence d'interface avec les professionnels de santé, et donc aucune intervention des professionnels de santé et aucun accès des professionnels de santé, notamment les prescripteurs, à cet outil.

Le logiciel est composé de huit modules successifs. La durée de réalisation de chacun d'entre eux est comprise entre environ 45 et 60 minutes et le contenu du module suivant n'est débloqué que si le précédent module a été réalisé.

Les 8 modules sont les suivants : observer mon sommeil, modifier mon rythme de sommeil, garder le cap, changer mes habitudes de sommeil, comprendre mes pensées, moins ruminer, apprendre à me relaxer, anticiper l'avenir.

Le logiciel met à disposition des contenus textuels, audio et vidéo qui vont proposer des stratégies en matière d'hygiène du sommeil et d'éducation au sommeil, de réduction de temps passé au lit, de contrôle de stimulus, d'exercices de relaxation, d'activation comportementale et de techniques pour gérer les pensées dysfonctionnelles et les ruminations mentales ainsi que la prophylaxie des rechutes.

Des exercices d'application sont disponibles et le patient enregistre, observe et évalue ses progrès par le biais d'un agenda du sommeil et des bilans de symptômes. Je reviendrai sur cette notion par la suite. [REDACTED]

Chaque module repose sur quatre axes. [REDACTED]

[REDACTED]. On commence par une réflexion sur la situation personnelle, l'apprentissage de concepts psychologiques, la mise en œuvre de connaissances nouvellement acquises au quotidien, et puis le retour personnalisé.

Le contenu des modules est proposé à tous les utilisateurs, et dès les premières connexions, le patient est invité à se fixer lui-même des objectifs, et ce de manière individuelle, réaliste et atteignable. Pour ce faire, le logiciel communique des instructions ayant pour objectif d'aider les patients à comprendre les résultats réalistes et atteignables du programme et fournit des conseils pour se les fixer.

Par ailleurs, il existe une personnalisation possible qui permet aux patients de réfléchir à leur situation personnelle et d'appliquer les apprentissages et exercices de leur vie quotidienne. Certains éléments du programme vont s'adapter individuellement en fonction des réponses du patient, mais cette adaptation s'appuie sur des règles prédéterminées et non sur de l'intelligence artificielle.

Par ailleurs, la fenêtre du sommeil issue de l'agenda du sommeil rempli par le patient est un outil entièrement personnalisé.

[REDACTED] Le patient reçoit des retours sous la forme de graphiques et de textes, automatiquement calculés et générés par le logiciel, et des règles d'évaluation des questionnaires. Le programme recourt à un algorithme pour additionner les scores question après question et va afficher le résultat correspondant. [REDACTED]

Si une aggravation des symptômes de l'insomnie, de la dépression ou de l'anxiété est notée, il en réfère à son superviseur qui orientera le patient vers des lignes téléphoniques dédiées telles que SOS amitié ou le numéro national de prévention du suicide et peut contacter le médecin prescripteur uniquement si le patient a donné les coordonnées du praticien et son propre consentement au préalable.

Nous sommes face à une première demande de prise en charge anticipée. L'indication revendiquée correspond à l'insomnie chronique chez l'adulte, en citant le code CIM-11 7A00. Selon le demandeur, l'équivalent CIM-10 serait les codes F51 et G47. Je reviendrai dessus ultérieurement.

Concernant la population cible, avec une estimation haute dans le cadre de cette indication, cela porterait sur près de 7 millions de patients en France.

Concernant les contre-indications et non-indications figurant sur la notice, HELLOBETTER INSOMNIE ne doit pas être utilisé en cas de pensées suicidaires, d'épilepsie, de troubles affectifs bipolaires, de troubles psychotiques aigus et transitoires. Une évaluation médicale est nécessaire avant l'utilisation en cas d'apnée du sommeil, de somnambulisme, de maladie cardiovasculaire grave, de grossesse connue ou présumée.

En ce qui concerne les conditions de prescription, les prescripteurs selon le demandeur seraient les médecins généralistes, les psychiatres et les médecins ayant un diplôme interuniversitaire du sommeil et sa pathologie. La durée d'utilisation du logiciel s'étalerait sur une durée de 90 jours en réalisant un module par semaine et le renouvellement de la prescription serait possible en se basant sur ce qu'il se passe en Allemagne. [REDACTED]

En ce qui concerne les conditions d'utilisation figurant sur la notice d'utilisation, le patient doit avoir de bonnes connaissances en français et une expérience en matière de navigations sur des sites internet et/ou des applications et avoir un environnement technique adéquat en termes de version de navigateur et de système. En ce qui concerne les conditions de distribution, ils se calquent sur ce qu'il se passe en Allemagne et recommandent l'utilisation de la plateforme de distribution AppThera pour la prescription, le chargement de la prescription, la gestion de la facturation.

Je vous rappelle les critères cumulatifs de la PECAN que nous allons voir à présent. Nous allons déjà voir si, dans l'indication revendiquée, on a bien le marquage CE, regarder la présomption d'innovation soit en termes de bénéfice clinique par rapport à un comparateur pertinent, soit à un progrès dans l'organisation des soins, et voir si la ou les études en cours apportera ou apporteront des données suffisantes pour une prise en charge pérenne ultérieure.

Dans le cadre de notre évaluation, nous avons fait appel à deux experts, Henri Comtet, praticien hospitalier au Centre des troubles du sommeil du CHRU de Strasbourg et Julia Lira Perez, psychologue à la clinique Edouard Rist à Paris.

Concernant le premier critère, y a-t-il le marquage CE dans l'indication revendiquée ? La réponse est très facile et est oui, puisque l'indication de la notice est strictement identique à l'indication revendiquée. Néanmoins, j'attire votre attention sur les codes CIM-10 et CIM-11 utilisés. Le code CIM-11 définit clairement ce qu'est l'insomnie chronique, avec une perturbation du sommeil et des symptômes diurnes associés qui se produisent au moins plusieurs fois par semaine et ce pendant au moins trois mois.

Le demandeur stipule qu'il y aurait une équivalence CIM-10 pour le code F51 et G47. Le F51 est l'insomnie non organique et le G47, ce sont les troubles de l'endormissement. Dans ces deux codes, en aucun cas il n'y a une définition de la temporalité de ce que pourrait être l'insomnie chronique, ce qui signifie que le F51 et le G47 correspondent aussi bien à de l'insomnie aiguë que chronique. Ainsi, si on parle d'insomnie chronique, il conviendrait de ne citer que la CIM-11 dans la notice.

En ce qui concerne la présomption d'innovation, on va regarder le bénéfice clinique ou le progrès dans l'organisation des soins. Premièrement, il n'y a pas de données cliniques spécifiques à la version du logiciel faisant l'objet de la demande.

Néanmoins, nous avons retenu un certain nombre d'éléments, de recommandations internationales (les recommandations américaines sur l'insomnie chronique en 2016 et les dernières recommandations européennes qui datent de l'année dernière) et quatre études contrôlées randomisées portant sur les générations précédentes d'HELLOBETTER INSOMNIE dont trois de ces études sont extrapolables à la génération faisant l'objet de la demande au regard d'une équivalence technique que nous avons reconnue.

Il y a des éléments non retenus. Il y a les recommandations françaises de 2007 qui sont obsolètes et les recommandations européennes de 2017 puisque nous avons pris celles de 2023, plus actualisées. Il y a quatre méta-analyses qui sont incluses dans les recommandations par ailleurs retenues, trois études contrôlées randomisées portant sur d'autres logiciels dont nous ne connaissons pas le contenu, et dont nous ne savons donc pas si une extrapolation des résultats est possible au bénéfice de HELLOBETTER INSOMNIE. Conformément à la doctrine de la commission, nous n'avons pas retenu une lettre de recommandation d'experts.

Passons aux recommandations de bonnes pratiques. Concernant les recommandations de 2016 américaines portant sur l'insomnie chronique, après avoir réalisé une revue de la littérature et pris en compte 60 études sur les techniques psychologiques, il est recommandé de mettre en place en traitement initial de l'insomnie chronique les thérapies cognitivocomportementales de l'insomnie. C'est une recommandation de grade fort, mais de niveau de preuve modéré.

Les études sont effectivement de qualité modérée, mais montraient l'efficacité de ces thérapies quelle que soit la modalité de réalisation, c'est-à-dire aussi bien en présentiel, en format individuel ou en groupe, que par téléphonie, que par format digital numérique ou en auto-assistance par le biais d'achats de livres spécialisés dans ces thérapies.

En 2023, il y a eu les recommandations européennes sur l'insomnie chronique qui se sont basées sur les recommandations allemandes. Après avoir réalisé une revue de la littérature et retenu 51 méta-analyses, les thérapies cognitivocomportementales de l'insomnie sont proposées en première ligne de traitement, quels que soient l'âge et les comorbidités du patient. C'est une recommandation de grade A.

Selon les recommandations européennes, elles peuvent être aussi bien dispensées en personne qu'en ligne, sans dire qu'il y en a une meilleure que l'autre, avec toujours une recommandation de grade A, et les composantes les plus efficaces de ces thérapies se basent sur la restriction du sommeil et le contrôle du stimulus. C'est toujours une recommandation de grade A.

Passons maintenant aux études contrôlées randomisées que nous avons retenues. Il y a trois études qui peuvent être extrapolées à HELLOBETTER INSOMNIE. Ce sont des logiciels de précédente génération, GET.ON Recovery pour deux études et GET.ON Regeneration pour une étude.

Pour GET.ON Recovery, ce sont des études qui ont été réalisées sur des populations d'enseignants. Il y a une étude qui possédait un accompagnement par un psychothérapeute, l'autre non. Pour GET.ON Regeneration, il s'agissait d'étudier ce logiciel dans une population active et ce sans accompagnement. Ces deux générations GET.ON possédaient six modules avec des caractéristiques semblables à HELLOBETTER INSOMNIE, ce qui nous a amenés à prendre en compte ces résultats et à les extrapoler.

Il y a une quatrième étude qui était l'étude de Spanhel et collaborateurs, que vous retrouverez dans la fiche de synthèse, qui étudiait une version dégradée de HELLOBETTER, qui se nommait STUDICARE SLEEP-E, qui ne possédait que trois modules. Elle était réalisée chez des étudiants, avec un logiciel qui était très peu décrit. Il était donc difficile de conclure sur l'extrapolation de ces données.

Avant de passer au cœur des études cliniques, voici une petite toolbox pour être au clair sur les outils que nous allons utiliser. L'échelle ISI est un questionnaire d'auto-évaluation des symptômes de l'insomnie qui va regarder les habitudes de sommeil du patient. C'est un questionnaire en sept questions cotées sur échelle de Likert en 5 points pour chacune des questions et vous pouvez obtenir un score total compris entre 0 et 28.

Entre 0 et 7, vous n'avez pas d'insomnie. Entre 8 et 14, vous avez une insomnie légère. Entre 15 et 21, vous avez une insomnie clinique modérée et au-delà, une insomnie clinique sévère. Vous pouvez voir tout de suite qu'il n'y a pas forcément de temporalité définie. Ce questionnaire peut être réalisé sur la semaine précédant le questionnaire, le mois précédent, les mois précédents, donc il est difficile d'évaluer la temporalité de l'insomnie.

Nous allons aussi utiliser le d Cohen, qui est un outil permettant d'évaluer la taille de l'effet du traitement. Pour une taille d'effet de 0,2, c'est considéré comme étant une taille de traitement faible, 0,5 est une taille d'effet modérée et à partir de 0,8, une grande taille d'effet.

Passons à l'évaluation des deux études portant sur GET.ON Recovery, qui sont des études allemandes évaluant l'efficacité du logiciel chez des enseignants souffrant de stress lié au travail et de troubles du sommeil. Il s'agissait de randomiser les patients entre HELLOBETTER INSOMNIE et une liste d'attente, et pour être inclus dans l'étude, il fallait avoir une insomnie clinique modérée à sévère caractérisée par un score ISI supérieur ou égal à 15. Il n'y a pas de notion de chronicité de l'insomnie dans cette étude.

Les traitements hypnotiques étaient autorisés. Il était donné comme consigne de ne pas changer la spécialité ni la posologie au cours de la réalisation de ces études. Le critère de jugement principal était l'évolution du score ISI au cours du temps. Un calcul du nombre de sujets nécessaires était réalisé sur ces deux études et devait permettre l'inclusion de 128 patients. L'analyse a été réalisée en intention de traiter sur ces deux études avec une durée de suivi de 8 semaines et 6 mois.

La première étude est celle de Thiart et collaborateurs. 128 patients ont bien été randomisés et parmi les 64 patients randomisés dans le groupe GET.ON, 61 d'entre eux ont réalisé l'intégralité des 6 modules. Vous pouvez voir au niveau des caractéristiques des patients à l'inclusion qu'il y a certaines disparités en termes de répartition de sexe, de trouble dépressif majeur ou d'insomnie primaire. Il est à retenir qu'il s'agit principalement de femmes âgées entre 47 et 48 ans avec une insomnie modérée à sévère.

À 8 semaines de traitement, vous avez une attrition de 7,8 % (8 patients dans le groupe GET.ON et 2 dans le groupe liste d'attente). Vous avez une réduction significative du score et de la sévérité de l'insomnie dans le groupe GET.ON, plus réduite dans le groupe liste d'attente, avec une taille d'effet importante au bénéfice du groupe GET.ON. Ces résultats sont confirmés après 6 mois de suivi.

Néanmoins, bien que ces résultats semblent être en faveur du logiciel GET.ON Recovery, cette étude est grevée d'un grand nombre de biais. Notamment, d'une part, vous n'avez pas de certitude sur le fait que les patients ont une insomnie chronique. Cela porte aussi bien sur des patients qui ont une insomnie aiguë que chronique. Il n'y a pas de confirmation du diagnostic pour l'insomnie chronique.

Par ailleurs, les traitements hypnotiques sont autorisés et bien qu'il ait été donné la consigne de ne rien modifier, nous n'avons aucune donnée sur le nombre de patients qui pouvaient prendre ces traitements à l'inclusion et au cours de l'étude et de l'évolution de la prise de ces traitements au cours de la réalisation de cette étude. Vous ne pouvez donc pas savoir si finalement, l'effet observé dans le groupe GET.ON est lié au logiciel ou à l'évolution de la prise de ces traitements hypnotiques. Par ailleurs, aucune mesure objective du sommeil n'a été réalisée, aucune prise en compte du cycle circadien, et c'est une étude qui a été réalisée dans une population uniquement d'enseignants. Quid de l'extrapolation aux autres catégories de patients ?

L'étude Ebert et collaborateurs avait toujours 128 patients randomisés, principalement des femmes, âgées entre 46 et 48 ans, avec toujours une sévérité de l'insomnie modérée à sévère.

Pour GET.ON, 7 patients n'ont pas commencé l'intervention et 26 patients — ce qui correspond à plus de 40 % de la cohorte — ont arrêté le traitement prématurément.

Dans le groupe GET.ON, à 8 semaines, vous aviez 48 questionnaires fournis et 43 agendas du sommeil fourni. Tout comme la précédente étude, vous voyez une réduction des symptômes de l'insomnie dans le groupe GET.ON par rapport au groupe liste d'attente avec une taille d'effet importante qui semble se confirmer à 6 mois, bien que l'on ait une forte attrition.

Encore une fois, il y a la difficulté sur le fait qu'il s'agit de patients qui ont des symptômes de l'insomnie, mais aussi bien aiguë que chronique, et on ne connaît pas la part des patients qui ont une insomnie chronique dans cette étude. Par ailleurs, vous avez toujours le biais majeur sur la consommation des traitements hypnotiques. On ne sait pas comment cela évolue au cours du temps et on ne sait pas si l'imputabilité de l'effet est due à GET.ON ou à l'évolution de ces traitements hypnotiques, et il n'y a toujours aucune mesure objective du sommeil, avec une attrition très importante dans cette étude, aucune prise en compte du cycle circadien, et c'est une étude réalisée uniquement dans une population d'enseignants.

La dernière étude, GET.ON Regeneration de Behrendt, est une étude allemande visant à évaluer l'efficacité du logiciel dans une population générale d'actifs avec toujours une randomisation entre GET.ON et la liste d'attente. Au niveau du critère d'inclusion principal, il s'agissait d'actifs qui manifestaient un intérêt pour l'étude et il n'y avait aucune condition sur une insomnie existante à l'inclusion.

La consommation des traitements hypnotiques était encore une fois autorisée avec la consigne de ne pas les modifier. Le critère de jugement principal était l'évolution du score de sévérité des symptômes de l'insomnie avec un calcul du nombre de sujets nécessaires réalisé a priori qui devait permettre l'inclusion de 200 patients, toujours une analyse en intention de traiter avec un suivi à 8 semaines et 6 mois.

Premièrement, une grosse limite est qu'il était prévu d'inclure 200 patients et nous n'en avons finalement que 177 donc de toute façon c'est une étude non conclusive. Ce sont des patients âgés de 46 ans en moyenne, toujours principalement des femmes. Vous pouvez voir que près du tiers de la cohorte n'a pas d'insomnie ou une insomnie légère. Par ailleurs, il n'y a aucune notion sur la chronicité, et donc l'indication revendiquée.

En ce qui concerne la réalisation du logiciel, pour les patients qui ont été randomisés dans GET.ON, un module a été réalisé par 81 % de la cohorte, donc certains patients n'ont même pas commencé le programme (près de 20 %). Deux modules ont été réalisés par 64 % de la cohorte, trois modules par 58 % de la cohorte, quatre modules par 52 % et cinq modules par 44 %. L'intégralité du programme est réalisée par 40 %. Là, je vous rappelle que GET.ON a six modules alors que HELLOBETTER en a huit.

À 8 semaines, vous avez une différence entre les deux groupes de traitement au bénéfice de GET.ON Regeneration, avec une taille d'effet considérée comme étant modérée à importante, avec toujours une confirmation de ces résultats à 6 mois, mais encore une fois, sans aucun diagnostic d'insomnie chronique confirmé, aucune information sur les traitements hypnotiques pris au cours de l'étude, aucune mesure objective du sommeil, un calcul du nombre de sujets nécessaires qui n'a pas permis de randomiser le nombre de patients prévus, et puis, c'est encore une fois réalisé dans une population limitée, une population d'actifs.

Faisons un bilan sur la présomption de l'innovation, soit par rapport au bénéfice clinique par rapport à un comparateur pertinent, soit un progrès dans l'organisation des soins. Pour ce dernier, c'est simple, ce n'est pas documenté.

Concernant le bénéfice clinique, regardons de plus près. Les recommandations nous disent bien qu'il y a un comparateur pertinent, ce sont les thérapies cognitivocomportementales en présentiel puisqu'elles situent ces thérapies en présentiel au même niveau que le numérique et que les recommandations stipulent qu'il n'y a pas de bénéfice supérieur du numérique par rapport au présentiel.

Les données spécifiques que nous avons ont été réalisées par rapport à des listes d'attente, donc ce n'est pas le comparateur pertinent, puisque ce devrait être une thérapie cognitivocomportementale en présentiel. Il n'y a pas de diagnostic confirmé de l'insomnie

chronique et il y a des facteurs confusants très importants notamment avec la prise de traitements hypnotiques.

Regardons à présent l'étude en cours. C'est l'étude CLINSLEEP, qui vise à montrer la supériorité d'HELLOBETTER INSOMNIE par rapport à un programme d'éducation du sommeil en ligne dans le traitement de patients atteints d'insomnie, et ce en population générale.

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée en simple aveugle réalisée en Allemagne chez des patients majeurs avec un diagnostic confirmé d'insomnie non organique ou de troubles de l'endormissement. Encore une fois, on n'a pas l'insomnie chronique clairement caractérisée, et on a un score ISI supérieur ou égal à 15 correspondant à une insomnie modérée à sévère.

La durée de suivi est de 14 mois. Après 10 semaines d'utilisation d'HELLOBETTER, il est possible d'avoir un cross-over pour les patients étant sur le programme d'éducation en ligne. Le critère de jugement principal est une évolution des symptômes de l'insomnie en auto-évaluation à 10 semaines, avec un calcul du nombre de sujets nécessaires devant permettre l'inclusion de 210 patients.

Une analyse en intention de traiter est prévue avec la gestion des données manquantes par imputation multiple. Il est prévu de tester avec suffisamment de puissance, selon une méthode séquentielle hiérarchique, l'évolution des symptômes dépressifs et l'évolution de l'anxiété, mais attention, en auto-évaluation.

Ces critères, avec entretien clinique, sont les autres critères secondaires sans hiérarchisation. Il y a également d'autres critères secondaires qui sont multiples.

Concernant le calendrier de réalisation de l'étude, le premier patient inclus l'a été en mars 2023. Il est prévu une fin de l'étude en septembre 2024. C'est donc un calendrier qui pourrait être compatible avec la PECAN.

Néanmoins, regardons de plus près cette étude CLINSLEEP. Encore une fois, les indications ne sont pas cohérentes avec l'indication revendiquée puisque ce n'est pas propre à l'insomnie chronique et encore une fois, il y a la possibilité de consommer des traitements hypnotiques, et il conviendrait de bien gérer ces données.

En ce qui concerne le comparateur, qui est un programme d'éducation en ligne, il n'est pas pertinent au regard de plusieurs points. C'est notamment un comparateur qui n'est pas utilisé en routine en France. Par ailleurs, les recommandations de bonnes pratiques stipulent que ces programmes d'éducation sont pertinents, et ce en cas d'insomnie légère. Or, le score ISI minimum pour intégrer cette étude est un score ISI supérieur ou égal à 15, soit une insomnie modérée à sévère, donc de base, c'est un comparateur qui n'est pas approprié.

Par ailleurs, ce n'est pas un comparateur approprié dans le cadre de l'indication revendiquée puisque le traitement de première ligne doit être une thérapie cognitivocomportementale, et on peut donc penser en présentiel. Quant à l'impact organisationnel, il n'est pas du tout investigué.

Au total, vous avez des recommandations internationales qui stipulent que les thérapies cognitivocomportementales de l'insomnie doivent être initiées en première intention. Néanmoins, les études fournies ne permettent pas de démontrer un bénéfice clinique de

HELLOBETTER INSOMNIE par rapport à un comparateur pertinent, c'est-à-dire les autres thérapies cognitivocomportementales disponibles. Vous n'avez aucune preuve sur un progrès présumé de l'organisation des soins, et vous avez des études grevées de biais majeurs et de facteurs confusants.

En ce qui concerne l'étude en cours, elle n'est pas réalisée dans l'indication revendiquée. Il n'y a pas de comparateur par rapport à un comparateur pertinent qui pourtant existe (les thérapies cognitivocomportementales de l'insomnie en présentiel) et vous avez une absence de volet organisationnel.

Au total, vous avez dans ce tableau les avis qui sont concordants entre les expertises des deux experts que je vous ai cités et du service, donc avec un marquage CE qui est bien octroyé dans l'indication revendiquée et par contre, un avis plus modéré sur les autres critères.

J'en ai terminé.

M. le PRÉSIDENT.- Vraiment, merci pour cette présentation très claire. On comprend très bien le cheminement et les éléments que vous faites passer. C'est vraiment remarquable. J'avais une ou deux remarques, parce que je ne trouve rien à redire aux conclusions.

Sur les études GET.ON, j'avais comme vous noté à la fois la population particulière et la persistance des traitements hypnotiques sans aucun autre élément. Pour GET.ON Recovery, j'avais aussi retrouvé la même chose, c'est-à-dire in fine à peine 70 patients qui ont suivi le module au total, puisqu'il y en a 40 % qui ont fait six modules avec HELLOBETTER qui en présente huit. Je suis totalement en accord avec ce que vous avez présenté. Je passe la parole à ceux qui souhaitent la prendre dans la commission.

Mme le Dr HAJJAJI.- J'ai des questions concernant le fait que les professionnels de santé, visiblement, ne sont même pas impliqués, et n'ont même pas d'information sur ce qu'il se passe. Finalement, quand le prescripteur se retrouve face à savoir s'il doit ou s'il peut renouveler la prescription, et donc savoir si cela a été utile pour le patient, reçoit-il des rapports montrant un peu l'évolution d'un score ou je ne sais quoi, lui donnant une indication objective que cela a été utile et le guidant quant à savoir s'il le renouvelle ou pas ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Comme je vous le disais, c'est une utilisation du logiciel en totale autonomie et effectivement, le patient peut extraire les données sur ces symptômes d'insomnie, de dépression et d'anxiété et les télécharger au format PDF, mais c'est uniquement sur sa volonté. Il n'y a aucune obligation pour le patient de fournir ses questionnaires, ses résultats et ses bilans à son prescripteur. Comme vous le dites, le prescripteur peut n'avoir aucun résultat objectif sur la bonne tenue de cette psychothérapie.

Oui, vous avez raison. C'est-à-dire que s'il y a un renouvellement de prescription qui pouvait être réalisé, il faudrait au moins que le patient fournisse obligatoirement ses bilans de symptômes. Après, il est difficile de l'imposer. C'est une utilisation en toute autonomie.

M. le PRÉSIDENT.- Béatrice ?

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- Bonjour, Monsieur le Président, bonjour au chef de projet et merci pour cette présentation. Je rejoins ce qui vient d'être dit, à chaque fois que nous avons ce

type de logiciel, nous aimerions bien savoir quelle est la pertinence du renouvellement. Nous aimerions avoir une évaluation patient. Dans cette procédure, ce n'est pas obligatoire ? C'est une question que je pose.

Le chef de projet, pour la HAS.- Non, c'est une utilisation en toute autonomie. Si le patient souhaite en discuter avec son prescripteur, il peut télécharger un grand nombre de données dont les bilans des symptômes, mais c'est uniquement sur sa bonne volonté. Je ne peux rien vous dire d'autre.

Effectivement, s'il y a une décompensation des symptômes dépressifs ou autre, comme je vous le disais, c'est l'accompagnateur qui va en référer à son superviseur et c'est ce superviseur, s'il avait eu au préalable l'accord du patient et les coordonnées du prescripteur, qui pourra alors se mettre en contact avec lui, mais il y a beaucoup de conditions.

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- Je suis aussi un peu inquiète pour le futur sur les conclusions des experts sur la pertinence des études en cours. C'est aussi cela qui me pose un problème.

Le chef de projet, pour la HAS.- Là, on est vraiment face à une étude réalisée dans une population très large d'insomniaques en situation aiguë et chronique, mais on ne connaît pas la part de patients qui auront une insomnie chronique, tel que revendiqué par le fabricant, et la prise en charge n'est clairement pas la même.

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- Ce sera peut-être un élément à leur communiquer, quand même.

M. le PRÉSIDENT.- Y a-t-il d'autres demandes de prise de parole ? Madame Gourio ?

Mme le Dr GOURIO.- Bonjour. Je me posais la question de l'expérience en Allemagne, de savoir comment cette application était utilisée, si cela avait les mêmes modalités, et par rapport aux remarques sur le fait qu'il soit quand même assez étonnant que le médecin prescripteur soit complètement écarté de toute l'évolution clinique du patient. J'aurais aimé savoir si c'était les mêmes conditions d'utilisation.

Je me pose aussi la question de savoir si cette utilisation en autonomie est compatible avec une prise en charge en droit commun. Je ne suis pas prescripteur, mais je me mets à la place d'un prescripteur, j'ai un peu l'impression de signer un chèque en blanc et de le faire porter sur la collectivité.

Le chef de projet, pour la HAS.- Nous avons eu cette problématique il y a quelques années avec un autre logiciel que nous avons vu dans la dépression qui était d'ailleurs encore une fois utilisé en totale autonomie. C'est un peu l'écueil que l'on peut noter sur ce type de logiciel pour le moment.

En ce qui concerne l'Allemagne, ils sont intégrés dans les DiGA de façon pérenne, donc ils peuvent être prescrits. [REDACTED]

[REDACTED]

Après, je ne peux pas vous dire le nombre de prescriptions qu'il y a eu en Allemagne, comment cela marche, si cela marche bien. Je ne peux pas vous le dire, je peux juste vous dire que c'est inscrit dans les DiGA.

Mme le Dr GOURIO.- C'est pareil, avec une indication restrictive sur l'insomnie chronique ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Normalement, c'est le marquage CE. Après, c'est un dispositif qui, aujourd'hui, est en classe I, c'est une autocertification, donc le fabricant fait ce qu'il veut.

M. le PRÉSIDENT.- Y a-t-il d'autres demandes de prise de parole ? Françoise ?

Mme le Dr HIDDEN LUCET.- J'étais interpellée aussi par le risque, que présenteraient des patients, de décompensation de dépression, d'aggravation de leur état clinique et l'absence de prise en charge. On a l'impression qu'il n'y a pas de prise en charge. On en réfère au superviseur, qui, s'il a le droit, peut prévenir quelqu'un.

À aucun moment, dans aucune étude, je ne vois noté le nombre de patients qui ont présenté ce risque. On a l'impression que personne ne s'intéresse aux effets secondaires potentiels, ou collatéraux — pas forcément liés — de cette prescription. J'avoue que cela m'inquiète pour une prise en charge.

Le chef de projet, pour la HAS.- Je ne peux qu'abonder dans votre sens.

M. le PRÉSIDENT.- J'avais tiqué aussi sur ce point, notamment dans les contre-indications initiales, mais tout ceci paraissait non démontré. Je suis totalement d'accord. Y a-t-il d'autres remarques ? Non ? Je vous propose que nous passions au vote.

Le chef de projet, pour la HAS.- Vous avez là toutes les conditions de la PECAN. Je vous ai rappelé l'indication qui était revendiquée. Je vous suggère, au niveau de l'indication à retenir, d'exclure la CIM-10, puisque l'indication revendiquée est vraiment l'insomnie chronique et nous n'avons aucune temporalité dans les deux codes CIM-10. Je vous propose donc de faire un focus uniquement sur la CIM-11 qui la définit avec précision.

M. le PRÉSIDENT.- Ok. Y a-t-il des oppositions à ce que l'on modifie cette indication en ne retenant que la CIM-11 comme vient de le dire le chef de projet ? Non ? Nous partons donc sur cette indication. Je vous rappelle qu'il faut que l'ensemble des éléments soient retenus pour pouvoir aboutir. Je vous propose donc que nous votions globalement quant à savoir si les conditions sont réunies ou non, et donc un avis favorable ou défavorable à cette inscription en PECAN.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote

Avis défavorable : 18 voix

Abstention : 1 voix

Le chef de projet, pour la HAS.- Je vous remercie. Pour information, comme il n'y a pas de séance de vote électronique ultérieurement, nous allons rédiger l'avis qui sera adopté sur table en fin de séance.

M. le PRÉSIDENT.- Oui. S'il n'y a pas d'opposition, je vous propose que nous revenions sur la rédaction de l'avis en fin de séance comme prévu. Si personne ne s'y oppose, nous le ferons tout à l'heure en fin de séance.

(La séance se poursuit.)

Le chef de projet, pour la HAS.- L'argumentaire est identique à celui qui avait été exposé dans la fiche de synthèse. Sur la première page, il apparaît bien qu'il s'agit d'un avis défavorable dans l'indication revendiquée. En page 6, il y a tout l'argumentaire que vous aviez pu apprécier. Pour le marquage CE, HELLOBETTER INSOMNIE a le marquage CE dans l'indication revendiquée, c'est la conclusion.

En pages 16 et 17, c'est l'appréciation de l'étude en cours et des premières données disponibles, les recommandations de pratiques cliniques les plus récentes, là, les thérapies cognitivocomportementales en traitement initial reconnu de l'insomnie quelle que soit sa modalité de réalisation. Elles sont placées en première ligne thérapeutique au même titre que celles en présentiel, sans bénéfice supérieur démontré par rapport au présentiel.

Au niveau des premières données disponibles, cela reprend les conclusions que nous avons discutées, notamment avec les biais de confusion majeurs ainsi que l'absence de réalisation dans les indications revendiquées. Au niveau de l'étude en cours, il y a les principales limites que nous avons discutées, notamment en termes de comparateurs et d'indications.

Au total, les données disponibles ne permettent pas d'étayer la présomption d'innovation tant clinique qu'organisationnelle d'HELLOBETTER INSOMNIE dans les indications revendiquées et l'étude en cours de réalisation ne permettra pas d'apporter des données suffisantes pour que la CNEDiMTS puisse rendre un avis ultérieur à la demande de prise en charge au titre de la LPPR dans les délais impartis.

Les conclusions de la CNEDiMTS sont donc un avis défavorable dans l'indication de l'insomnie chronique en ne citant que la CIM-11.

M. le PRÉSIDENT.- C'est parfait, cela correspond bien aux discussions que nous avons eues. Je vais faire un vote général. Y a-t-il des oppositions à cet avis définitif ? Y a-t-il des abstentions ? Je n'en vois pas.

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote

Favorable : unanimité

M. le PRÉSIDENT.- C'est donc un avis favorable à cet avis, justement. Merci.