



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 DECEMBRE 2021

eszopiclone

NOXIBEN 1 mg, 2 mg et 3 mg, comprimé pelliculé

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des insomnies chez l'adulte, habituellement sur une courte durée uniquement en cas de troubles sévères, invalidants ou générant une détresse extrême.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Dans tous les cas d'insomnie, il convient de s'assurer que les règles d'hygiène du sommeil et de l'équilibre du cycle éveil-sommeil sont réunies. Ces règles peuvent parfois suffire à restaurer le sommeil en cas d'insomnies légères et sans comorbidité. En cas de comorbidités, il sera laissé à l'appréciation du clinicien le choix de traiter l'insomnie ou la (les) comorbidité(s) en premier ou les deux en même temps.

Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) peuvent être proposées en première intention devant toute insomnie autre qu'occasionnelle. Lorsque les règles d'hygiène du sommeil ne suffisent pas, la prescription d'un hypnotique est envisagée en seconde intention. La prescription d'une benzodiazépine hypnotique ou molécule apparentée ne doit s'inscrire que dans une stratégie à court terme. La plus faible dose efficace, individuelle, doit être recherchée et prescrite pour une période limitée, de quelques jours à 4 semaines maximum incluant la période de diminution de la dose. Le cumul de plusieurs médicaments à effet sédatif est à proscrire, il n'apporte pas d'effet supplémentaire mais potentialise les effets indésirables parfois graves.

Le choix d'un hypnotique est fonction :

- du profil d'insomnie du patient (insomnie d'endormissement, difficulté de maintien du sommeil ou réveil matinal prématuré),
- du délai (Tmax) et de la durée d'action du produit, liée à la dose utilisée et à la demi-vie,
- du risque d'interactions médicamenteuses, notamment avec d'autres psychotropes (éviter si possible de cumuler plusieurs médicaments psychotropes),
- de l'état physiologique du patient (âge, état rénal et hépatique),
- du type d'activités susceptibles d'être pratiquées par le patient au décours de la prise.

Dans tous les cas de prescription d'une benzodiazépine hypnotique ou molécule apparentée, le patient doit être informé des conditions du traitement, de ses effets indésirables et des précautions à respecter. En particulier, il doit être informé du faible effet de ces médicaments, des risques de troubles de la mémoire, de somnolence, de troubles du comportement et de chute ainsi que du phénomène de tolérance et de dépendance. La prescription doit être évitée chez des patients à risque de développer une dépendance (patients déjà sous benzodiazépine, utilisant des doses importantes ou ayant des antécédents d'autres dépendances, médicamenteuses ou non). Le changement d'une spécialité pour une autre n'est justifié que si le patient a des effets indésirables en rapport direct avec le produit utilisé, ou éventuellement dans le cadre d'un sevrage.

L'arrêt doit toujours être progressif pour minimiser les effets de sevrage.

Quel que soit le choix thérapeutique, une seconde consultation au moins est recommandée à l'issue de la durée de prescription, en vue d'une réévaluation de la situation, ne serait-ce qu'en raison d'un risque de chronicisation du trouble. Il importe de rappeler que ces traitements peuvent être un facteur d'entretien de l'insomnie, notamment en raison du rebond d'insomnie qu'ils peuvent induire à l'arrêt.

Chez la personne âgée, l'objectif général de la prise en charge de l'insomnie doit être la promotion de l'éveil diurne, de la pratique d'activités physiques ou intellectuelles, un horaire de coucher tardif et le respect d'un rythme éveil/sommeil régulier. Les traitements non pharmacologiques sont à privilégier. La prise de benzodiazépine hypnotique ou molécule apparentée expose tout particulièrement le patient âgé à des chutes et à leurs conséquences (notamment la perte d'autonomie), ainsi qu'à des altérations cognitives et à des accidents de la voie publique. Il est recommandé d'analyser avec chaque patient les avantages et les risques associés à la consommation de benzodiazépine et à son interruption.

Place de NOXIBEN (eszopiclone) dans la stratégie thérapeutique :

La Commission considère que NOXIBEN (eszopiclone), comme l'ensemble des hypnotiques benzodiazépines et apparentés, s'inscrit dans une stratégie à court terme en seconde intention dans le traitement des insomnies chez l'adulte, uniquement en cas de troubles sévères, invalidants ou générant une détresse extrême, au regard des alternatives médicamenteuses disponibles.

Dès l'instauration d'un traitement, le médecin doit expliquer au patient la durée du traitement et ses modalités d'arrêt du fait des risques liés au traitement.

► Recommandations particulières

La Commission rappelle que la durée de prescription de l'eszopiclone, comme l'ensemble des hypnotiques benzodiazépines et apparentés, ne doit pas dépasser 4 semaines.

Concernant la prise en charge thérapeutique des patients, la Commission rappelle :

- qu'en cas d'échec des mesures d'hygiène du sommeil, le recours aux prises en charge non médicamenteuses telles que les thérapies cognitivo-comportementales est à favoriser avant toute instauration d'un traitement médicamenteux hypnotique,
- qu'une évaluation précise et complète de la situation médico-psycho-sociale du patient, ainsi que de ses habitudes du sommeil est à réaliser avant toute prescription d'un traitement hypnotique,
- qu'aucune benzodiazépine hypnotique ou molécule apparentée n'a d'indication dans le traitement de l'insomnie chronique ; par ailleurs, le profil de tolérance de ces médicaments expose à des conséquences délétères s'aggravant avec la durée d'exposition (en particulier chez les personnes à risque telles que les personnes âgées),
- qu'une dépendance à ces produits est possible, même en l'absence de facteur de risque de dépendance.

Par ailleurs, la Commission maintient ses recommandations :

- **d'une meilleure information du public sur les risques de l'utilisation chronique de ces médicaments et sur leur bon usage par la mise en œuvre d'une campagne médiatique percutante et répétée à destination du grand public,**
- **de renforcer la formation initiale et continue des professionnels de santé sur le bon usage des benzodiazépines et leurs modalités d'arrêt,**
- **de développer l'usage et l'accès aux prises en charge non médicamenteuses (thérapies cognitivo-comportementales),**
- **de soutenir les mesures qui pourront être préconisées par l'ANSM, dans le cadre de ses missions pouvant permettre une meilleure utilisation de ces produits.**

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	NOXIBEN est indiqué pour le traitement des insomnies chez l'adulte, habituellement sur une courte durée. L'utilisation de benzodiazépines ou de substances apparentées aux benzodiazépines est indiquée uniquement en cas de troubles sévères, invalidants ou générant une détresse extrême.
SMR	FAIBLE
ASMR	Compte-tenu : <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration d'une supériorité de l'eszopiclone <i>versus</i> placebo dans 7 études randomisées en double aveugle (3 d'une durée ≤ 4 semaines et 4 d'une durée de 6 semaines à 6 mois), avec une faible quantité d'effet de l'ordre de 5 à 50 minutes <i>versus</i> placebo sur les paramètres du sommeil : latence d'endormissement (+10,8 à +36,9 minutes), temps d'éveil intra-sommeil (+5,5 à +12,0 minutes) et temps de sommeil total (+21,6 à +44,1 minutes), - de la démonstration de la non-infériorité de l'eszopiclone <i>versus</i> zopiclone en termes de score de sévérité de l'insomnie (ISI) évaluée au cours d'une étude monocentrique à 4 semaines, - de l'absence de données permettant d'évaluer la supériorité de l'eszopiclone par rapport aux thérapies non médicamenteuses recommandées en 1^{ère} intention en cas d'échec des mesures d'hygiène du sommeil, et par rapport aux autres hypnotiques, - du profil de tolérance similaire à celui des autres benzodiazépines et apparentés associé à des conséquences délétères s'aggravant avec la durée d'exposition, la Commission considère que NOXIBEN (eszopiclone) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement des insomnies chez l'adulte, habituellement sur une courte durée et uniquement en cas de troubles sévères, invalidants ou générant une détresse extrême.
ISP	NOXIBEN (eszopiclone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission considère que NOXIBEN (eszopiclone), comme l'ensemble des hypnotiques benzodiazépines et apparentés, s'inscrit <u>dans une stratégie à court terme</u> en seconde intention dans le traitement des insomnies chez l'adulte, habituellement sur une courte durée et uniquement en cas de troubles sévères, invalidants ou générant une détresse extrême, au regard des alternatives médicamenteuses disponibles. Dès l'instauration d'un traitement, le médecin doit expliquer au patient la durée du traitement et ses modalités d'arrêt du fait des risques liés au traitement.
Population cible	La population cible de NOXIBEN (eszopiclone) peut être estimée à 2 977 632 patients.
Recommandations	La Commission rappelle que la durée de prescription de l'eszopiclone, comme l'ensemble des hypnotiques benzodiazépines et apparentés, ne doit pas dépasser 4 semaines. Concernant la prise en charge thérapeutique des patients, la Commission rappelle : <ul style="list-style-type: none"> - qu'en cas d'échec des mesures d'hygiène du sommeil, le recours aux prises en charge non médicamenteuses telles que les thérapies cognitivo-comportementales est à favoriser avant toute instauration d'un traitement médicamenteux hypnotique, - qu'une évaluation précise et complète de la situation médico-psycho-sociale du patient, ainsi que de ses habitudes de sommeil est à réaliser avant toute prescription d'un traitement hypnotique, - qu'aucune benzodiazépine hypnotique ou molécule apparentée n'a d'indication dans le traitement de l'insomnie chronique ; par ailleurs, le profil de tolérance de ces médicaments expose à des conséquences délétères s'aggravant avec la durée d'exposition (en particulier chez les personnes à risque telles que les personnes âgées), - qu'une dépendance à ces produits est possible, même en l'absence de facteur de risque de dépendance.

Par ailleurs, la Commission maintient ses recommandations :

- d'une meilleure information du public sur les risques de l'utilisation chronique de ces médicaments et sur leur bon usage par la mise en œuvre d'une campagne médiatique percutante et répétée à destination du grand public,
- de renforcer la formation initiale et continue des professionnels de santé sur le bon usage des benzodiazépines et leurs modalités d'arrêt,
- de développer l'usage et l'accès aux prises en charge non médicamenteuses (thérapies cognitivo-comportementales),
- de soutenir les mesures qui pourront être préconisées par l'ANSM, dans le cadre de ses missions pouvant permettre une meilleure utilisation de ces produits.

Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités NOXIBEN (eszopiclone) 1 mg, 2 mg et 3 mg, comprimé pelliculé sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication suivante : « pour le traitement des insomnies chez l'adulte, habituellement sur une courte durée. L'utilisation de benzodiazépines ou de substances apparentées aux benzodiazépines étant indiquée uniquement en cas de troubles sévères, invalidants ou générant une détresse extrême. ».

NOXIBEN (eszopiclone) appartient à la classe des médicaments apparentés aux benzodiazépines et a obtenu une AMM par procédure décentralisée le 9 mars 2020 dans l'indication concernée. **La durée de prescription de NOXIBEN (eszopiclone) ne peut dépasser 4 semaines**, comme l'ensemble des benzodiazépines et apparentés hypnotiques.

► **Rappel du contexte historique des benzodiazépines et molécules apparentées en France.**

Pour rappel, les benzodiazépines sont des médicaments commercialisés depuis les années 60 agissant sur le système nerveux central par l'intermédiaire des récepteurs GABA. Elles sont classées en fonction de leur indication comme hypnotiques dans les troubles sévères du sommeil, anxiolytiques dans le traitement symptomatique des manifestations anxieuses et dans le sevrage alcoolique, antiépileptiques ou anesthésiques. Deux molécules ont été commercialisées à la fin des années 80, zolpidem et zopiclone, sans avoir la structure chimique des benzodiazépines et sont dites « apparentées » compte-tenu de leur mécanisme d'action et de leurs effets.

Les effets indésirables des benzodiazépines sont bien connus incluant notamment des troubles de la mémoire, une baisse de vigilance voire une somnolence, des troubles du comportement et un risque accru de chutes, en particulier chez le sujet âgé. L'utilisation à long terme des benzodiazépines expose également à un risque de tolérance pharmacologique (diminution progressive de l'effet thérapeutique pour une même dose administrée) et à une dépendance psychique et physique.

Au cours des années 90, plusieurs rapports ont alerté sur la consommation importante des benzodiazépines en France et le problème de leur utilisation sur des durées longues. Depuis 1991, la durée maximale de prescription est limitée à 4 semaines pour les hypnotiques et à 12 semaines pour les anxiolytiques. Plusieurs actions visant à limiter la consommation des benzodiazépines et à favoriser leur bon usage ont été également mises en œuvre à l'échelle nationale et locale.

L'état des lieux sur la consommation des benzodiazépines en France effectué par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)¹ jusqu'en 2015 inclus a montré que la proportion d'utilisateurs de benzodiazépines a été en baisse de 5,7% en 2015 par rapport à 2012 avec une baisse estimée à -12,8% pour les benzodiazépines hypnotiques et à -3,8% pour les benzodiazépines anxiolytiques.

En septembre 2012, la Direction Générale de la Santé (DGS), la HAS et l'ANSM se sont engagées dans un plan d'action concerté visant à limiter la consommation des benzodiazépines et à promouvoir leur bon usage.

► **Rappel de la réévaluation par la Commission des benzodiazépines et molécules apparentées dans l'indication des troubles du sommeil (avis du 25 juin 2014²).**

En 2014, à l'occasion du renouvellement d'inscription de plusieurs benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées, à la demande de la Direction Générale de la Santé, la Commission de la Transparence a souhaité réévaluer leur service médical rendu (SMR) dans la prise en charge des troubles du sommeil, compte-tenu du maintien d'une exposition importante de la population aux benzodiazépines, des conséquences délétères posées par leur utilisation à court et long terme, et des données suggérant une association avec la survenue de démence. Elle a ainsi considéré que

¹ ANSM. Etat des lieux de la consommation de benzodiazépines en France. 2017. Disponible en ligne sur : <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information> (consulté en ligne le 17/08/2021).

² HAS. Rapport d'évaluation des benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées du 25/06/2014. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-07/stilnox_reeval_ri_avis1_ct11444_ct13218.pdf (consulté en ligne le 15/09/2021).

le SMR de l'ensemble de ces spécialités était faible dans le traitement des troubles sévères du sommeil dans les cas suivants : insomnie occasionnelle, insomnie transitoire. La Commission a par ailleurs rappelé leur place dans la stratégie thérapeutique à court terme en seconde intention en cas d'échec des règles d'hygiène du sommeil, et les règles de prescription associées. Elle a également émis les recommandations suivantes :

- « - une meilleure information du public sur les risques de l'utilisation chronique de ces médicaments et sur leur bon usage par la mise en œuvre d'une campagne médiatique percutante et répétée à destination du grand public,
- de renforcer la formation initiale et continue des professionnels de santé sur le bon usage des benzodiazépines et leurs modalités d'arrêt,
- de développer l'usage et l'accès aux prises en charge non médicamenteuses (thérapies cognitivo-comportementales),
- de soutenir les mesures qui pourront être préconisées par l'ANSM, dans le cadre de ses missions pouvant permettre une meilleure utilisation de ces produits. ».

Différents documents d'information à destination des patients et des praticiens concernant le bon usage des benzodiazépines et molécules apparentées dans les troubles de l'insomnie ont également été publiés par la HAS par la suite^{3,4}.

► Propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques de NOXIBEN (eszopiclone)

L'eszopiclone est un énantiomère S du zopiclone obtenu par purification du mélange racémique zopiclone, correspondant à la formulation actuellement commercialisée en France⁵. Il possède des propriétés hypnotiques et appartient à la famille des médicaments apparentés aux benzodiazépines, comme le zopiclone et le zolpidem.

Le mécanisme d'action exact de l'eszopiclone n'est pas connu. Les études *in vitro* montrent une affinité sélective de l'eszopiclone, agoniste allostérique positif, pour les récepteurs GABA (acide gamma-aminobutyrique)-A, augmentant la conductance aux ions chlorures liée au GABA et entraînant une hyperpolarisation neuronale. La transmission neuronale est inhibée, déclenchant ainsi le sommeil.

En termes de propriétés pharmacocinétiques, l'eszopiclone est rapidement absorbé après administration orale avec des pics de concentrations plasmatiques (C_{max}) atteints environ 1 heure (T_{max}) après l'administration orale chez l'adulte jeune et une demi-vie moyenne d'élimination d'environ 6 heures (voir rubrique 5.2. du RCP).

A noter que chez les sujets âgés (≥ 65 ans), l'élimination est légèrement allongée avec une demi-vie de 9 heures et une C_{max} demeurant inchangée conduisant ainsi à limiter la dose d'eszopiclone maximale à 2 mg par jour chez ces patients.

Un rappel des différentes propriétés pharmacocinétiques des benzodiazépines et molécules apparentées actuellement disponibles est présenté ci-dessous, extraites des RCP.

Tableau 1. T_{max} et demi-vie des benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées

DCI	Spécialité	T_{max}	Demi-vie
Estazolam	NUCTALON	15-30 min	8-24 h
Loprazolam	HAVLANE	1 h	8 h
Lormétazépam	NOCTAMIDE	3 h	10 h
Nitrazépam	MOGADON	2-3 h	16-48 h
Zolpidem	STILNOX et génériques	30 min	1,5-4,5 h
Zopiclone	IMOVANE et génériques	1,5-2 h	5 h

³ HAS. Fiche mémo : Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/fiche_memo_arret_benzodiazepines_pour_mel_2015_06_16.pdf (consulté en ligne le 08/10/2021).

⁴ HAS. Fiche Bon Usage du Médicament. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie ? 2015.

⁵ Les spécialités à base de zopiclone actuellement commercialisées en France sont le princeps IMOVANE en comprimé pelliculé aux dosages de 3,75 mg et 7,5 mg, et ses génériques correspondants.

02 INDICATION

« NOXIBEN est indiqué pour le traitement des insomnies chez l'adulte, habituellement sur une courte durée. L'utilisation de benzodiazépines ou de substances apparentées aux benzodiazépines est indiquée uniquement en cas de troubles sévères, invalidants ou générant une détresse extrême. »

03 POSOLOGIE

« Adultes :

La dose initiale recommandée est de 1 mg. Une augmentation de la dose à 2 mg ou 3 mg est possible si elle est cliniquement indiquée. Il est recommandé d'utiliser la dose efficace d'eszopiclone la plus faible possible chez le patient. La dose totale d'eszopiclone ne doit pas dépasser 3 mg.

L'eszopiclone doit faire l'objet d'une prise unique juste avant le coucher et la prise ne doit pas être renouvelée au cours de la même nuit.

Dans tous les cas, **la durée du traitement doit être limitée au minimum nécessaire à un traitement efficace et ne doit pas dépasser quatre semaines, phase d'arrêt progressif incluse.**

Dans certains cas, par exemple chez les patients présentant des insomnies chroniques, il peut être nécessaire de prolonger le traitement jusqu'à une durée maximale de 6 mois (voir rubrique 5.1 du RCP). Un suivi et une évaluation de l'état du patient doivent alors être régulièrement assurés car le risque d'usage abusif et de dépendance augmente avec la durée du traitement (voir rubrique 4.4 du RCP).

Interactions médicamenteuses

La dose ne doit pas dépasser 2 mg chez les patients adultes non âgés prenant du kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4. Chez les patients âgés recevant un traitement concomitant par de puissants inhibiteurs du CYP3A4, l'eszopiclone est contre-indiquée (voir rubrique 4.3 du RCP). Par ailleurs, une réduction de la dose d'eszopiclone peut être nécessaire en cas d'administration concomitante de médicaments connus pour leurs effets déprimeurs sur le SNC (voir rubrique 4.5 du RCP).

Populations particulières

Personnes âgées de 65 ans ou plus :

La dose initiale recommandée chez les patients âgés est de 1 mg, à prendre juste avant le coucher. Chez ces patients, une augmentation de la dose à 2 mg est possible si elle est cliniquement indiquée. La dose recommandée ne doit pas être dépassée (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2 du RCP). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, l'eszopiclone est contre-indiquée car elle pourrait précipiter la survenue d'une encéphalopathie (voir rubrique 4.3 et rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2 du RCP).

La dose maximale recommandée d'eszopiclone chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère est de 2 mg.

Population pédiatrique :

L'eszopiclone ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.3 du RCP).

La sécurité et l'efficacité de l'eszopiclone chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. »

04 BESOIN MEDICAL

L'insomnie est définie par les classifications internationales⁶ comme un trouble d'endormissement, de maintien du sommeil ou par un réveil précoce, survenant au moins 3 fois par semaine et ayant des conséquences sur le fonctionnement diurne, malgré de bonnes conditions de sommeil.

L'insomnie à court terme est définie par des troubles du sommeil présents durant une période inférieure à 3 mois. Au-delà de 3 mois, il s'agit d'insomnie chronique. L'insomnie est considérée comme sévère lorsqu'elle est présente 4 nuits ou plus par semaine avec un retentissement diurne altérant les performances psychomotrices⁷.

La prévalence estimée de l'insomnie est de 15 à 20% de la population française^{8,9}. La fréquence de l'insomnie est plus importante chez les femmes que chez les hommes, et sa prévalence augmente avec l'âge¹⁰. On estime que l'insomnie chronique découle de 3 facteurs : un facteur prédisposant (facteur génétique, biologique, psychosocial, etc.), un facteur précipitant (événement familial, médical, personnel, professionnel, etc.) et un facteur d'entretien (comportement ou stratégie inadaptés, croyances erronées sur le sommeil, etc.).

Les critères diagnostiques du trouble d'insomnie chronique chez les adultes sont les suivants¹¹ :

- La plainte principale est une insatisfaction concernant la quantité ou la qualité du sommeil, accompagnée d'un ou plusieurs des symptômes suivants : difficulté à initier le sommeil, difficulté à maintenir le sommeil caractérisée par des éveils fréquents ou des problèmes à se rendormir après un éveil nocturne, et réveil matinal précoce avec incapacité à se rendormir,
- Les difficultés du sommeil causent une détresse importante ou une perturbation du fonctionnement diurne avec un ou plusieurs des symptômes suivants : fatigue ou manque d'énergie, somnolence diurne, difficultés cognitives (attention, concentration, mémoire), perturbation de l'humeur (irritabilité, dysphorie), problème occupationnel ou académique, problème interpersonnel ou social,
- L'insomnie est présente au moins 3 nuits par semaine depuis au moins 3 mois,
- Les difficultés de sommeil sont présentes en dépit de circonstances adéquates pour dormir,
- L'insomnie n'est pas mieux expliquée ou ne se présente pas exclusivement dans le cadre d'un autre trouble du sommeil, ou un autre trouble médical ou psychiatrique, et n'est pas attribuable aux effets physiologiques d'une substance.

Les conséquences de l'insomnie au plan de la santé individuelle consistent en une altération du fonctionnement diurne, physique, psychique et social, indépendamment de comorbidités éventuelles, et altèrent la qualité de vie des patients. L'insomnie est un facteur de risque de maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque chronique, etc.)⁹. Les études épidémiologiques rapportent un lien entre troubles du sommeil et troubles neurologiques (maladies neurodégénératives, troubles cognitifs) et psychiatriques (dépression, anxiété, troubles émotionnels). L'insomnie entraîne également un risque accru d'accidents de la route et d'accidents du travail (multipliés par 8 et par 4,5, respectivement⁸).

Une évaluation clinique du cycle veille-sommeil, des antécédents de sommeil, des troubles somatiques et psychologiques/psychiatriques, ainsi qu'un examen physique sont à réaliser pour diagnostiquer l'insomnie. Une recherche de tout traitement médicamenteux ou toute autre substance (alcool, caféine, nicotine ou drogues) qui pourraient perturber le sommeil doit être effectuée. L'utilisation de questionnaires et d'agendas de sommeil et, si nécessaire, le recours à des mesures

⁶ Sateia M.J. International Classification of Sleep Disorders, Third Edition (ICSD-3). Chest. 2014;146(5):1387-1394.

⁷ HAS/SFTG. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. 2006.

⁸ INSERM. Insomnie, un trouble neurobiologique et psychologique. Disponible en ligne sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/insomnie>

⁹ Chan-Chee C., et al. Épidémiologie de l'insomnie en France : état des lieux. Epidemiology of insomnia in France. Rev Epidemiol Sante Publique. 2011;59:409-22.

¹⁰ Riemann D., et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J Sleep Res.2017;26(6):675-700.

¹¹ American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). 2016

supplémentaires (analyse de sang, ECG, EEG, tomodensitométrie/IRM, marqueurs circadiens) peut être envisagé.

La prise en charge de première intention de l'insomnie repose sur l'instauration des règles d'hygiène du sommeil et de l'équilibre du cycle éveil-sommeil. Ces règles peuvent parfois suffire à restaurer le sommeil en cas d'insomnies légères et sans comorbidité.

Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) peuvent être proposées en première intention devant toute insomnie autre qu'occasionnelle^{3,10}. Ces techniques regroupent différentes méthodes : la psychoéducation, la restriction de sommeil, le contrôle du stimulus, les techniques de relaxation, la thérapie cognitive proprement dite. Elles ont démontré une efficacité à court terme sur le temps de latence du sommeil et le nombre d'éveils en cours de nuit, en particulier la méthode de contrôle du stimulus.

En cas d'échec des TCC, la prescription d'un traitement médicamenteux à base de benzodiazépine hypnotique ou molécule apparentée est recommandée en seconde intention^{3,10}. Néanmoins, cette prescription ne doit s'inscrire que dans une stratégie à court terme, en recherchant la plus faible dose efficace, individuelle, et pour une période limitée de quelques jours à 4 semaines maximum, incluant la phase d'arrêt progressif. Plusieurs molécules sont actuellement disponibles et prises en charge (voir rubrique « 05. Comparateurs cliniquement pertinents » de cet avis).

Le choix d'un hypnotique sera motivé par le profil d'insomnie du patient (insomnie d'endormissement, difficulté de maintien du sommeil ou réveil matinal prématuré), le délai et la durée d'action du produit, le risque d'interactions médicamenteuses, l'état physiologique du patient et le type d'activités susceptibles d'être pratiquées par le patient au décours de la prise⁴.

Ces molécules ont cependant une faible efficacité ayant été évaluée à très court terme et comportent de nombreux effets indésirables⁴. En particulier, le patient devra être informé des risques de troubles de la mémoire, de somnolence, de troubles du comportement et de chute ainsi que de phénomènes de tolérance pharmacologique et de dépendance⁴.

Chez la personne âgée, les traitements non pharmacologiques sont à privilégier. Les benzodiazépines et molécules apparentées doivent être utilisées avec prudence, le choix d'une molécule à demi-vie courte prescrite à demi-dose par rapport à l'adulte jeune est préconisé⁷. En effet, la prise de benzodiazépine hypnotique ou molécule apparentée expose tout particulièrement le patient âgé à des chutes et à leurs conséquences, ainsi qu'à des altérations cognitives et à des accidents de la voie publique.

Le besoin médical pour le traitement de l'insomnie chez l'adulte en cas de troubles sévères, invalidants ou générant une détresse extrême est actuellement considéré comme partiellement couvert. Il persiste en effet un besoin à disposer de thérapeutiques avec une efficacité supérieure et un meilleur profil de tolérance, en échec des thérapies non médicamenteuses.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de NOXIBEN (eszopiclone) sont les médicaments indiqués en seconde intention dans le traitement de l'insomnie primaire de l'adulte.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
IMOVANE 3,75 mg, comprimé pelliculé IMOVANE 7,5 mg, comprimé pelliculé sécable (zopiclone) <i>Sanofi Aventis France</i> et leurs génériques	Oui	Les indications sont limitées au traitement de courte durée des troubles sévères du sommeil chez l'adulte : - Insomnie occasionnelle, - Insomnie transitoire.	16/09/2015 (RI)	Faible	Sans objet.	Oui
STILNOX 10 mg, comprimé pelliculé sécable (zolpidem) <i>Sanofi Aventis France</i> et ses génériques	Oui	Les indications sont limitées à un traitement à court terme des troubles sévères du sommeil chez l'adulte : - Insomnie occasionnelle, - Insomnie transitoire.	08/02/2017 (RI)	Faible	Sans objet.	Oui
HAVLANE, comprimé sécable (loprazolam) <i>Sanofi Aventis France</i>	Non	HAVLANE est indiqué dans le traitement symptomatique de courte durée de l'insomnie chez l'adulte dans les cas suivants : - Insomnie occasionnelle, - Insomnie transitoire. Les benzodiazépines sont indiquées seulement lorsque le trouble est sévère, invalidant ou provoquant chez l'individu une profonde détresse.	21/09/2016 (RI)	Faible	Sans objet.	Oui
MOGADON 5 mg comprimé sécable	Non	Les indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil dans les cas suivants :	25/06/2014 (réévaluation)	Faible	Sans objet.	Non

(nitrazépam) <i>Meda Pharma</i>		- Insomnie occasionnelle, - Insomnie transitoire.				
NUCTALON 2 mg comprimé (estazolam) <i>Takeda France SAS</i>	Non	Les indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil dans les cas suivants : - Insomnie occasionnelle, - Insomnie transitoire.	25/06/2014 (réévaluation)	Faible	Sans objet.	Oui
NOCTAMIDE 1 MG ET 2 MG** (lormétazépam), <i>Bayer Healthcare SAS</i>	Non	Traitement à court terme de l'insomnie. Les benzodiazépines sont uniquement indiquées lorsque les troubles sont sévères, invalidants ou provoquant une détresse extrême.	07/09/2016 (RI)	Faible	Sans objet.	Oui
LORMETAZEPAM ARROW 1 mg et 2 mg comprimé sécable (lormétazépam) <i>Arrow génériques</i>						
CIRCADIN 2 mg, comprimé à libération prolongée (mélatonine) <i>Rad Neurim Pharmaceuticals EEC SARL</i>	Non	CIRCADIN est indiqué, en monothérapie, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus.	10/12/2008 (inscription)	Faible	ASMR V	Non

*classe pharmaco-thérapeutique, RI : renouvellement d'inscription

** A noter que la spécialité princeps NOCTAMIDE (lormétazépam, laboratoire Bayer Healthcare SAS) est en arrêt de commercialisation depuis le 13 novembre 2019 pour le dosage à 1 mg et depuis le 21 janvier 2020 pour le dosage à 2 mg. Néanmoins, les spécialités génériques de NOCTAMIDE (lormétazépam) sont toujours commercialisées (cf. tableau-ci-dessus).

Les spécialités antihistaminiques THERALENE (alimémazine, laboratoire X.O.) et PHENERGAN (prométhazine, laboratoire Famel) indiquées dans le traitement des insomnies occasionnelles ou transitoires de l'adulte ne sont pas retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents. En effet, ces spécialités sont recommandées en seconde intention après échec des mesures comportementales et des autres traitements médicamenteux ou dans des cas particuliers (notamment en cas de pharmacodépendance avec les benzodiazépines ou de contre-indication de celles-ci) (avis de la CT du 14/11/2011¹² et du 23/09/2015¹³).

¹² Avis de la Transparence de PHENERGAN. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-01/phenergan_14_12_2011_avis_ct11603_11240.pdf

¹³ Avis de la Transparence de THERALENE. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13409_THERALENE_PIS_RI_Avis1_CT13409.pdf

05.2 Comparateurs non médicamenteux

L'hygiène du sommeil et les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) peuvent être proposées devant toute insomnie autre qu'occasionnelle.

Les TCC reposent sur différentes méthodes dont :

- la psychoéducation,
- la restriction de sommeil,
- le contrôle du stimulus,
- les techniques de relaxation,
- la thérapie cognitive proprement dite.

Au stade de la prescription d'un traitement pharmacologique, les mesures correctives non médicamenteuses sont poursuivies.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents médicamenteux de NOXIBEN (eszopiclone) dans le traitement de l'insomnie de l'adulte, habituellement sur une courte durée et uniquement en cas de troubles sévères, invalidants ou générant une détresse extrême, sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus. Par ailleurs, les mesures correctives non médicamenteuses (mesures hygiéno-diététiques et TCC) sont poursuivies et constituent également un comparateur cliniquement pertinent de NOXIBEN (eszopiclone).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité NOXIBEN, commercialisée sous le nom de marque LUNESTA aux Etats-Unis, dispose d'une AMM octroyée par la FDA depuis 2004 avec un libellé superposable, à savoir « *LUNESTA is indicated for the treatment of insomnia. LUNESTA has been shown to decrease sleep latency and improve sleep maintenance* ».

L'eszopiclone est également commercialisé sous le nom de marque ESOGNO en Autriche et dans différents pays de l'Europe de l'Est (Pologne, République Tchèque, Hongrie, Bulgarie, Slovaquie, et Pays Baltes).

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non car absence de demande de prise en charge par le laboratoire.	Sans objet.
Allemagne		
Pays-Bas		
Belgique		
Espagne		
Italie		

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de NOXIBEN (eszopiclone) repose sur une revue Cochrane issue de la littérature¹⁴ et 10 études cliniques ayant évalué l'eszopiclone chez des patients adultes présentant un diagnostic d'insomnie primaire. Parmi ces dernières, 7 études multicentriques réalisées aux Etats-Unis entre 2003 et 2010 ont été retenues :

- Trois études comparatives *versus* placebo d'une durée ≤ 4 semaines :
 - o Une étude de phase IIIb (Soares et al. 2006¹⁵) randomisée, en double aveugle dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité de l'eszopiclone 3 mg par rapport au placebo pendant 4 semaines dans le traitement de l'insomnie chez des patientes âgées de 40 à 60 ans avec une insomnie débutant dans un contexte de péri-ménopause ou de ménopause récente,
 - o Une étude de phase III (Scharf et al. 2005¹⁶), randomisée, en double aveugle dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'eszopiclone (1 et 2 mg) par rapport au placebo pendant 2 semaines chez des patients âgés de plus de 65 ans avec un diagnostic d'insomnie primaire,
 - o Une étude de phase III (McCall et al. 2006¹⁷) randomisée, en double aveugle, en groupe parallèles dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'eszopiclone 2 mg par rapport au placebo pendant 2 semaines chez des patients âgés de plus de 65 ans atteints d'insomnie chronique.
- Quatre études comparatives *versus* placebo d'une durée de 6 semaines à 6 mois, **sachant que l'AMM précise que la durée du traitement ne doit pas dépasser 4 semaines excepté dans certains cas, par exemple chez les patients présentant des insomnies chroniques, pour lesquels il peut être nécessaire de prolonger le traitement jusqu'à une durée maximale de 6 mois (voir rubrique 5.1 du RCP) :**
 - o Une étude de phase III (Zammit et al. 2004¹⁸) randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance de 2 dosages d'eszopiclone (2 et 3 mg) pendant 6 semaines chez des patients adultes âgés de 21 à 64 ans,
 - o Une étude de phase IIIb (Walsh et al. 2007¹⁹) randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles qui a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité à 6 mois de l'eszopiclone 3 mg chez des patients adultes âgés de 21 à 64 ans,
 - o Une étude de phase III (Krystal et al. 2003²⁰) randomisée, en double aveugle suivie d'une phase d'extension de 6 mois en ouvert, non comparative, qui a eu pour objectif d'évaluer la sécurité d'emploi de l'eszopiclone 3 mg administrée durant 6 mois chez des patients adultes âgés de 21 à 64 ans.
 - o Une étude de phase IV (Ancoli-Israël et al. 2010²¹) randomisée, en double aveugle, en groupe parallèles dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'eszopiclone 2 mg chez des patients âgés de plus de 65 ans pendant 12 semaines.

¹⁴ Rosner S., Englbrecht C., Wehrle R., et al. Eszopiclone for insomnia. Cochrane Database Syst Rev. 2018;10:CD010703.

¹⁵ Soares C.N., Joffe H., Rubens R., et al. Eszopiclone in patients with insomnia during perimenopause and early postmenopause. Obstet Gynecol. 2006;108:1402-10.

¹⁶ Scharf M., Erman M., Rosenberg R., et al. A 2-week efficacy and safety study of eszopiclone in elderly patients with primary insomnia. Sleep. 2005;28:720-7.

¹⁷ McCall W.V., Blocker M.S., D'Agostino R., et al. A polysomnography study of eszopiclone in elderly patients with insomnia. Curr Med Res Opin. 2006;22:1633-42.

¹⁸ Zammit G.K., McNabb L.J., Caron J., et al. Efficacy and safety of eszopiclone across 6-weeks of treatment for primary insomnia. Curr Med Res Opin. 2004;20:1979-91.

¹⁹ Walsh J.K., Krystal A.D., Amato D.A., et al. Nightly treatment of primary insomnia with eszopiclone for six months : effect on sleep, quality of life, and work limitations. Sleep. 2007;30:959-968

²⁰ Krystal A.D., Walsh J.K., Laska E., et al. Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment : results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia. Sleep. 2003;26:793-9.

²¹ Ancoli-Israël S., Walsh J.K., McCall W.V., et al. A 12-Week, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect of eszopiclone 2 mg on sleep/wake function in older adults with primary and comorbid insomnia. Sleep. 2010;33:225-234.

- Une étude de phase III de non-infériorité (Ribeiro Pinto Jr et al. 2016²²), monocentrique, randomisée, en double aveugle comparative *versus* zopiclone 7,5 mg dont l'objectif a été de démontrer la non-infériorité de l'eszopiclone 3 mg dans le traitement de l'insomnie à 4 semaines.
- Une revue Cochrane (Rosner et al. 2018¹⁴) évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'eszopiclone dans le traitement de l'insomnie et ayant notamment inclus les 8 études *versus* placebo précitées.

Le laboratoire a également fourni 2 études cliniques^{23,24} qui ne seront pas décrites dans cet avis compte-tenu des réserves suivantes :

- Une étude de phase IIIb (Fava et al. 2006²²) qui a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'eszopiclone 3 mg co-administré avec la fluoxétine chez des patients avec une insomnie liée à des troubles dépressifs majeurs. Compte-tenu de la méthodologie employée (absence de calcul du nombre de sujets nécessaires et d'hypothèses statistiques formulées), cette étude ne sera pas détaillée dans le présent avis.
- Une étude de phase IIb de recherche de dose (Erman et al. 2008²³) ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de différentes doses d'eszopiclone chez des patients âgés de 21 à 64 ans présentant une insomnie primaire. Compte-tenu de son objectif avec un faible effectif de patients inclus dans l'étude (n=65 patients) traités pendant une durée limitée (n=2 jours), cette étude ne sera pas détaillée dans le présent avis.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etudes d'une durée ≤ 4 semaines

7.1.1.1 Etude de non-infériorité de phase III, comparative eszopiclone 3 mg versus zopiclone 7,5 mg pendant 4 semaines (Ribeiro Pinto Jr et al. 2016)²²

Il s'agit d'une étude de phase III, de non-infériorité, monocentrique, randomisée, en double-aveugle, double placebo, comparative *versus* zopiclone 7,5 mg qui a eu pour objectif de déterminer la non-infériorité de l'eszopiclone 3 mg par rapport au zopiclone 7,5 mg à 4 semaines dans le traitement de l'insomnie chez des adultes jeunes âgés de 20 à 64 ans avec une insomnie symptomatique depuis au moins 3 mois, selon les critères du DSM-IV et un temps de sommeil total évalué par polysomnographie > 6,5 heures.

Les patients ont été randomisés (selon un ratio 1:1) pour recevoir un comprimé d'eszopiclone 3 mg ou un comprimé de zopiclone 7,5 mg, au coucher pendant 4 semaines.

Le critère de jugement principal a été le **score d'index de sévérité de l'insomnie (ISI²⁵) après 4 semaines de traitement** et a été analysé dans la population per-protocole.

La non-infériorité de l'eszopiclone 3 mg par rapport au zopiclone 7,5 mg était démontrée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 90% de la différence entre les scores moyen ISI à 4 semaines était inférieure à 20%. La supériorité n'a pas été testée dans l'étude.

Au total, 262 patients ont été randomisés dans l'étude (131 patients dans chaque groupe) dont 199 patients ayant été traités (97 dans le groupe eszopiclone 3 mg et 102 dans le groupe zopiclone 7,5 mg) correspondant à la population per-protocole évaluée pour l'analyse principale.

²² Ribeiro Pinto Jr L., Azeredo Bittencourt L.R., Treptow E.C., et al. Eszopiclone *versus* zopiclone in the treatment of insomnia. *Clinics*. 2016;71:5-9.

²³ Fava M., McCall W.V., Krystal A.D., et al. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;59:1052-60.

²⁴ Erman M.K., Zammit G., Rubens R., et al. A polysomnographic placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone relative to placebo and zolpidem in the treatment of primary insomnia. *J Clin Sleep Med*. 2008;4:229-34.

²⁵ L'*Insomnia Severity Index* (ISI) est un auto-questionnaire qui évalue la sévérité des composantes nocturne et diurne de l'insomnie, avec 7 questions graduées de 0 (meilleur) à 4 (pire). Le score total ISI est obtenu par addition des scores des 7 questions et varie entre 0 et 28 :

- Score ISI 0 à 7 : absence d'insomnie
- Score ISI 8 à 14 : insomnie subclinique (légère)
- Score ISI 15 à 21 : insomnie clinique (modérée)
- Score ISI 22 à 28 : insomnie clinique (sévère).

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques des patients étaient comparables entre les deux groupes de traitement (âge, sexe, IMC, antécédents allergiques médicamenteux). Le score ISI moyen (ET) à l'inclusion était de 18,07 (3,84) dans le groupe eszopiclone 3 mg et 17,86 (4,08) dans le groupe zopiclone 7,5 mg.

Résultats d'efficacité :

La non-infériorité de l'eszopiclone 3 mg a été démontrée sur la population per-protocole, par rapport au zopiclone 7,5 mg sur le score moyen ISI après 4 semaines de traitement : score ISI moyen (ET) de 7,41 (4,95) *versus* 7,84 (5,35) respectivement. Seule la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 90% a été précisée dans la publication : 0,786, inférieure à la marge de non-infériorité définie de 1,567 (p=0,588).

Les résultats sur la population en ITT n'étaient pas disponibles. Une analyse exploratoire a été réalisée en prenant un intervalle de confiance à 95 %, suggérant des résultats similaires.

7.1.1.2 Etude de phase IIIb comparative versus placebo chez les femmes ménopausées ou péri-ménopausées pendant 4 semaines (Soares et al. 2006)¹⁵

Il s'agit d'une étude de phase IIIb, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, en groupes parallèles dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité de l'eszopiclone à 4 semaines chez des patientes âgées de 40 à 60 ans avec une insomnie débutant dans un contexte de péri-ménopause ou de ménopause récente, selon le DSM-IV (latence d'endormissement \geq 45 minutes et temps de sommeil total \leq 6 heures, 3 fois par semaine depuis 1 mois).

Après une période de run-in de 3 à 7 jours par placebo en simple aveugle, les patientes ont été randomisées (ratio 1:1) pour recevoir un comprimé d'eszopiclone 3 mg ou un comprimé de placebo, au coucher pendant 4 semaines. Le traitement a été suivi d'une période de wash-out d'une semaine par placebo en simple aveugle pour évaluer l'impact de l'arrêt du traitement et les effets de sevrage. Le critère de jugement principal était la **latence d'endormissement évalué par les patientes et défini par la moyenne des valeurs quotidiennes obtenues au cours de la première semaine de traitement**.

Un système de réponse vocale interactif a été utilisé pour collecter les données caractéristiques du sommeil quotidiennement et les données cliniques de la ménopause.

L'ensemble des analyses d'efficacité et de tolérance ont été réalisées en intention de traiter (ITT) correspondant à l'ensemble des patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement.

Au total, 410 patientes ont été randomisées dont 201 patientes dans le groupe eszopiclone et 209 patientes dans le groupe placebo.

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et cliniques des patientes de l'étude étaient comparables (âge, IMC, caractéristiques de la ménopause et qualité de vie). La latence d'endormissement était comprise entre 45 et 59 minutes, le temps de sommeil total entre 5 et 6 heures par nuit, les réveils nocturnes entre 3 et 5 par nuit et le temps d'éveil intra-sommeil entre 30 minutes et une heure. La qualité du sommeil était considérée comme moyenne et la profondeur du sommeil légère. Une diminution du fonctionnement diurne était rapportée chez 73,7% des patients.

Résultats d'efficacité :

La supériorité de l'**eszopiclone 3 mg** a été démontrée par rapport au placebo sur la réduction de la latence d'endormissement lors de la 1^{ère} semaine de traitement : **réduction moyenne de -53,5 minutes versus -26,9 minutes, respectivement (p<0,0001)**.

7.1.1.3 Etude de phase III comparative eszopiclone 1 ou 2 mg versus placebo pendant 2 semaines (Scharf et al. 2005)¹⁶

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance de 2 dosages d'eszopiclone (1 ou 2 mg) pendant 2 semaines chez des patients adultes de plus de 65 ans avec un diagnostic d'insomnie primaire selon le DSM-IV (symptômes d'insomnie > 1 mois, durée totale de sommeil \leq 6h30 par nuit et latence d'endormissement > 30 minutes).

Les patients ont été randomisés (ratio 1:1:1) pour recevoir un comprimé d'eszopiclone 1 mg ou un comprimé d'eszopiclone 2 mg ou un comprimé de placebo, au coucher pendant 2 semaines consécutives.

Le critère de jugement principal était la **latence d'endormissement évalué par le patient au cours des 2 semaines de traitement**.

Le critère de jugement secondaire hiérarchisé était le temps de sommeil total évalué par le patient au cours des 2 semaines de traitement. Afin de contrôler le risque d'erreur de type I, les critères de jugement principal et secondaire ont été hiérarchisés et ont fait l'objet d'un ajustement à l'aide de la méthode de Bonferroni afin de contrôler la multiplicité des comparaisons. La séquence de hiérarchisation a été la suivante : l'analyse a comparé l'eszopiclone 2 mg *versus* placebo à l'aide du modèle d'analyse ANOVA puis, si le test était significatif, l'eszopiclone 1 mg *versus* placebo, selon le même modèle.

Les données ont été collectées par l'intermédiaire d'un système de réponse vocale interactif. Les analyses d'efficacité ont été réalisées en intention de traiter (ITT) correspondant à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et les analyses de tolérance en population d'analyse de la tolérance définie par l'ensemble des patients ayant reçu un traitement.

Au total, 234 patients ont été randomisés et 231 patients ont été analysés en ITT, dont 72 patients dans le groupe eszopiclone 1 mg, 79 patients dans le groupe eszopiclone 2 mg et 80 patients dans le groupe placebo.

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude étaient comparables (âge, sexe, IMC et histoire du sommeil).

A l'inclusion,

- la latence d'endormissement moyenne (ET) a été de 119,1 (170) minutes dans le groupe eszopiclone 2 mg, de 87,6 (114) minutes dans le groupe eszopiclone 1 mg et de 131,9 (175) minutes dans le groupe placebo,
- le temps de sommeil total moyen (ET) a été de 285,4 (138) minutes dans le groupe eszopiclone 2 mg, de 293,9 (111) minutes dans le groupe eszopiclone 1 mg et de 285,6 (143) minutes dans le groupe placebo.

Résultats d'efficacité :

Dans le **groupe eszopiclone 2 mg** par rapport au groupe placebo, **la latence d'endormissement moyenne (ET) subjective après 2 semaines de traitement a été significativement plus courte (50,7 (56,3) minutes versus 87,6 (97,5) minutes, p=0,0029)** et le temps de sommeil total moyen (ET) subjectif a été significativement plus long (372,3 (71,8) *versus* 328,2 (87,9) minutes, p=0,0003).

Dans le **groupe eszopiclone 1 mg** par rapport au groupe placebo, **la latence d'endormissement moyenne (ET) subjective après 2 semaines de traitement a été significativement plus courte (54,7 (62,4) minutes versus 87,6 (97,5) minutes, p=0,0091)**. Aucune différence n'a en revanche été démontrée entre les deux groupes sur le temps de sommeil total moyen (349,8 (70,9) minutes *versus* 328,2 (87,9) minutes, NS).

7.1.1.4 Etude de phase III comparative eszopiclone 2 mg versus placebo pendant 2 semaines (McCall et al. 2006)¹⁷

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, en groupe parallèles dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'eszopiclone 2 mg à 2 semaines chez des patients âgés de plus de 64 ans avec une insomnie primaire, selon le DSM-IV (temps de sommeil total \leq 6,5 heures par nuit, latence d'endormissement > 30 minutes depuis au moins 1 mois). Les patients présentant des comorbidités contrôlées qui ne perturbaient pas le sommeil ont été inclus.

Les patients ont été randomisés (selon un ratio 1:1) pour recevoir 2 comprimés d'eszopiclone 1 mg ou 2 comprimés de placebo, au coucher pendant 2 semaines.

Les co-critères de jugement principaux hiérarchisés évalués par polysomnographie étaient la **latence d'endormissement et l'efficacité du sommeil**, définie par le rapport du temps de sommeil total sur le temps d'enregistrement (du coucher au lever du patient), **au cours des 2 semaines de traitement**.

Le critère de jugement secondaire hiérarchisé évalué par polysomnographie était le temps d'éveil intra-sommeil au cours des 2 semaines de traitement.

Afin de contrôler la multiplicité des comparaisons, une analyse hiérarchisée des co-critères de jugement principaux et du critère de jugement secondaire a été réalisée. La séquence de hiérarchisation a été la suivante : l'analyse a comparé dans un premier temps l'eszopiclone 2 mg *versus* placebo sur les co-critères de jugement principaux à l'aide du modèle d'analyse ANOVA, avec le traitement et le centre comme effet fixe. Si le test était significatif ($p < 0,05$), l'analyse était réalisée dans un second temps sur le critère de jugement secondaire entre l'eszopiclone 2 mg par rapport au placebo, selon le même modèle.

Au total, 264 patients ont été randomisés dont 136 patients dans le groupe eszopiclone 2 mg et 128 patients dans le groupe placebo.

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques entre les deux groupes étaient comparables (âge, sexe) et les paramètres du sommeil évalués par polysomnographie étaient comparables avec :

- une latence d'endormissement moyenne (ET) de 57,8 (35,9) minutes dans le groupe placebo *versus* 52,8 (34,0) minutes dans le groupe eszopiclone 2 mg ($p=0,19$),
- l'efficacité du sommeil moyenne (ET) de 67,6 (9,7)% *versus* 67,7 (10,7)% ($p=0,81$), respectivement,
- le temps d'éveil intra-sommeil moyen (ET) de 106,4 (39,1) minutes *versus* 108,9 (42,5) minutes ($p=0,64$), respectivement.

Le score de sévérité de l'insomnie *ISI* rapporté par les patients était également comparable entre les 2 groupes de traitement (16,6 dans le groupe placebo *versus* 16,0 dans le groupe eszopiclone).

Résultats d'efficacité :

Après 2 semaines de traitement, la supériorité de l'**eszopiclone 2 mg** a été démontrée par rapport au placebo sur les co-critères de jugement principaux évalués par polysomnographie :

- **la latence d'endormissement moyenne (ET) de 19,3 (17,0) minutes *versus* 40,8 (31,6) minutes, respectivement ($p < 0,0001$),**
- **l'efficacité du sommeil moyenne (ET) de 79,3 (7,5)% *versus* 73,3 (10,6)%, respectivement ($p < 0,0001$).**

La supériorité de l'**eszopiclone 2 mg** a été également démontrée par rapport au placebo sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de **temps d'éveil intra-sommeil : valeurs moyennes (ET) de 83,6 (31,7) minutes *versus* 94,2 (36,5) minutes, respectivement, $p=0,0345$.**

7.1.2 Etudes d'une durée de 6 semaines à 6 mois

L'AMM précise que la durée du traitement ne doit pas dépasser 4 semaines excepté dans certains cas, par exemple chez les patients présentant des insomnies chroniques, pour lesquels il peut être nécessaire de prolonger le traitement jusqu'à une durée maximale de 6 mois. Ainsi, l'intérêt de ces données doit être évalué uniquement dans ces circonstances.

Les données d'efficacité supérieures à 6 mois ne peuvent en revanche pas être prises en compte.

7.1.2.1 Etude de phase III comparative eszopiclone 2 mg ou 3 mg versus placebo pendant 6 semaines (Zammit et al. 2004)¹⁸

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo qui a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de 2 dosages d'eszopiclone (2 mg et 3 mg) pendant 6 semaines chez des adultes jeunes âgés de 21 à 64 ans avec une insomnie primaire, selon les critères du DSM-IV (temps de sommeil total $\leq 6,5$ heures par nuit, latence d'endormissement > 30 minutes depuis au moins 1 mois) et des critères évalués par polysomnographie (latence d'endormissement moyenne de 2 nuits ≥ 20 minutes avec aucune nuit < 15 min et temps de sommeil total moyen de 2 nuits ≤ 420 minutes ou temps d'éveil intra-sommeil moyenne de 2 nuits ≥ 20 minutes avec aucune nuit < 15 min).

Après une période de run-in de 2 nuits par placebo en simple aveugle, les patients ont été randomisés (selon un ratio 1:1:1) pour recevoir l'eszopiclone 2 mg (2 comprimés d'eszopiclone 1

mg et 1 comprimé de placebo), l'eszopiclone 3 mg (3 comprimés d'eszopiclone 1 mg ou 2 comprimés d'eszopiclone 1,5 mg + 1 comprimé de placebo) ou placebo, au coucher pendant 44 jours.

Le critère de jugement principal **évalué par polysomnographie était la latence d'endormissement**. Les critères de jugement secondaires hiérarchisés reposaient sur des mesures objectives des paramètres du sommeil par polysomnographie : l'efficacité du sommeil et le temps d'éveil intra-sommeil.

Afin de contrôler la multiplicité des analyses, les critères de jugement principal et secondaire ont été hiérarchisés et ont fait l'objet d'un ajustement à l'aide d'une approche séquentielle. La séquence de hiérarchisation a été la suivante : l'analyse a comparé l'eszopiclone 3 mg *versus* placebo à l'aide du modèle d'analyse ANOVA, avec le traitement et le centre comme effet fixe, puis, si le test était significatif, l'eszopiclone 2 mg *versus* placebo, selon le même modèle.

Les analyses d'efficacité ont été réalisées en intention de traiter (ITT) définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et les analyses de tolérance en population d'analyse de la tolérance définie par l'ensemble des patients ayant reçu un traitement.

Au total, 669 patients ont été inclus dans la période de run-in et 308 patients ont été randomisés : 99 dans le groupe placebo, 104 dans le groupe eszopiclone 2 mg et 105 dans le groupe eszopiclone 3 mg.

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques entre les groupes de traitement étaient comparables (âge, sexe) et les paramètres du sommeil évalués par polysomnographie étaient comparables avec :

- une latence d'endormissement moyenne (ET) de 38,4 (35,1) minutes dans le groupe placebo, 39,5 (36,1) minutes dans le groupe eszopiclone 2 mg et 42,8 minutes dans le groupe eszopiclone 3 mg,
- l'efficacité du sommeil moyenne (ET) de 81,3 (10,9)%, 81,2 (12,6)% et 81,3 (13,0)%, respectivement,
- le temps d'éveil intra-sommeil moyen (ET) de 56,5 (41,7) minutes, 55,7 (51,3) minutes et 51,3 (44,7) minutes, respectivement.

Résultats d'efficacité :

Dans le groupe **eszopiclone 3 mg** par rapport au groupe placebo **après 6 semaines de traitement** :

- la **latence d'endormissement moyenne (ET) a été significativement plus courte (18,0 (15,7) minutes *versus* 33,0 (22,6) minutes, $p < 0,0001$)**,
- **l'efficacité du sommeil a été significativement meilleure (88,8 (5,7)% *versus* 83,5 (8,9)%, respectivement, $p < 0,0001$)**,
- **et le temps d'éveil intra-sommeil moyen (ET) significativement plus court (38,0 (26,7) minutes *versus* 50,0 (34,5) minutes, respectivement, $p = 0,0055$)**.

Dans le groupe **eszopiclone 2 mg** par rapport au groupe placebo après 6 semaines de traitement :

- la **latence d'endormissement moyenne (ET) a été significativement plus courte (23,0 (24,9) minutes *versus* 33,0 (22,6) minutes, $p < 0,0001$)**,
- **et l'efficacité du sommeil a été significativement meilleure (86,5 (7,6)% *versus* 83,5 (8,9)%, respectivement, $p = 0,0059$)**.

Aucune différence n'a en revanche été démontrée entre les 2 groupes concernant le temps d'éveil intra-sommeil moyen (44,5 (29,4) minutes *versus* 50,0 (34,5) minutes, respectivement, NS).

7.1.2.2 Etude de phase IIIb comparative eszopiclone 3 mg versus placebo pendant 6 mois (Walsh et al. 2007)¹⁹

Il s'agit d'une étude de phase IIIb, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo qui a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité à long terme de l'eszopiclone 3 mg administré durant 6 mois chez des patients adultes jeunes présentant une insomnie primaire, selon les critères du DSM-IV (temps de sommeil total $\leq 6,5$ heures par nuit et/ou latence d'endormissement > 30 minutes depuis au moins 1 mois).

Les patients ont été randomisés (ratio 2:1) pour recevoir 1 comprimé d'eszopiclone 3 mg ou un comprimé de placebo, le soir au coucher pendant 6 mois, suivi d'une période de wash-out par placebo de 14 jours en simple aveugle.

Le critère de jugement principal était la **latence d'endormissement subjective moyenne au cours des 3 derniers mois de traitement**.

Un système de réponse vocale interactif a été utilisé pour collecter les données subjectives caractéristiques du sommeil.

L'ensemble des analyses a été réalisée en intention de traiter (ITT) définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement. Pour les analyses d'efficacité, les données manquantes ont été imputées selon la méthode LOCF (*Last Observation Carried Forward*).

Au total, 830 patients ont été randomisés dans l'étude dont 550 dans le groupe eszopiclone 3 mg et 280 dans le groupe placebo. Parmi eux, 480 (57,8%) ont terminé l'étude dont 346 (62,9%) patients dans le groupe eszopiclone 3 mg et 134 (47,9%) patients dans le groupe placebo.

Les caractéristiques démographiques des patients des 2 groupes ont été similaires (âge, poids, taille, IMC), ainsi que les paramètres du sommeil (temps d'endormissement, temps de sommeil, nombre de réveils nocturnes, qualité et profondeur du sommeil).

A l'inclusion, la majorité (423/828, 51,1%) des patients avaient une latence d'endormissement ≥ 46 minutes (groupe eszopiclone 3 mg : 269/548, 49,1% *versus* groupe placebo : 154/280 (55,0%)) et un temps de sommeil ≤ 5 heures (309/548, 56,4% *versus* 161/280, 57,5%).

Résultats d'efficacité :

La supériorité de l'**eszopiclone 3 mg** a été démontrée par rapport au placebo sur **la réduction de la latence d'endormissement subjective au cours de 3 derniers mois de traitement : valeurs moyennes (ET) de 38,5 (32,5) minutes versus 59,0 (47,3) minutes, respectivement (p<0,0001)**.

7.1.2.3 Etude de phase III comparative eszopiclone 3 mg versus placebo pendant 6 mois (Krystal et al. 2003)²⁰

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo.

Durant la phase en double aveugle, les patients ont été randomisés (ratio 3:1) pour recevoir un comprimé d'eszopiclone 3 mg ou un comprimé de placebo durant 6 mois.

Le critère de jugement principal était la **latence d'endormissement subjective moyenne au cours des 3 derniers mois de traitement de la phase en double aveugle**. Le critère de jugement secondaire hiérarchisé était le temps de sommeil total subjectif moyen au cours des 3 derniers mois de traitement de la phase en double aveugle. Néanmoins, l'analyse a été modifiée par rapport au protocole pour analyser les résultats à 7 temps différents de l'étude (semaine 1 puis, mois 1 à 6). Afin de contrôler le risque d'erreur de type I, les critères de jugement principal et secondaire ont été hiérarchisés et ont fait l'objet d'un ajustement à l'aide de la méthode de Bonferroni afin de contrôler la multiplicité des comparaisons ($p < 0,0008$).

Les données d'efficacité liées aux paramètres subjectifs du sommeil ont été collectées hebdomadairement à l'aide d'un système de réponse vocale interactif.

Les données d'efficacité ont été analysées en population en intention de traiter (ITT) pour la période en double aveugle et la période en simple aveugle, définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Pour les analyses d'efficacité, les données manquantes ont été imputées selon la méthode LOCF (*Last Observation Carried Forward*).

Au total, 791 patients ont été randomisés dans la phase en double aveugle, dont 595 dans le groupe eszopiclone 3 mg et 196 dans le groupe placebo. Quatre cent soixante et onze patients (59,5%) ont terminé les 6 mois de traitement de la phase en double aveugle et ont été inclus dans la phase d'extension en simple aveugle (eszopiclone 3 mg : 360 *versus* placebo : 111).

A l'inclusion de la phase en double aveugle, les caractéristiques démographiques des patients des 2 groupes étaient similaires (âge, sexe, taille), à l'exception du poids et de l'IMC significativement plus élevés dans le groupe eszopiclone 3 mg ($p=0,0027$ et $p=0,0039$, respectivement). Les caractéristiques du sommeil étaient comparables entre les 2 groupes :

- une latence d'endormissement moyenne de 96,1 minutes dans le groupe placebo et 90,6 minutes dans le groupe eszopiclone 3 mg ($p=0,6137$),
- un temps de sommeil total moyen de 303,6 minutes dans le groupe placebo et de 302,4 minutes dans le groupe eszopiclone 3 mg ($p=0,1986$).

A l'inclusion de la phase d'extension en simple aveugle, des caractéristiques démographiques similaires à la phase en double aveugle ont été observées.

Résultats d'efficacité :

La supériorité de l'**eszopiclone 3 mg** par rapport au placebo a été démontrée à 6 mois de traitement sur la **latence d'endormissement (moyenne (ET) de 47,0 (50,6) minutes versus 63,1 (57,9) minutes, $p<0,0001$**) et sur le temps de sommeil total (moyenne : 378,3 (72,3) minutes versus 339,3 (77,1) minutes, $p<0,0001$).

7.1.2.4 Etude phase IV comparative eszopiclone 2 mg versus placebo pendant 12 semaines chez des patients âgés de plus de 65 ans (Ancoli-Israël et al. 2010)²¹

Il s'agit d'une étude de phase IV, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles qui a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi à long terme de l'eszopiclone 2 mg administrée durant 12 semaines chez des patients adultes âgés de plus de 65 ans présentant une insomnie primaire chronique, selon les critères du DSM-IV-TR (temps de sommeil total ≤ 6 heures par nuit et temps d'éveil intra-sommeil ≥ 45 minutes par nuit, au moins 3 fois par semaine chaque semaine depuis au moins 1 mois).

L'étude comportait 5 périodes : une période de qualification en simple aveugle d'une semaine, une période d'inclusion en simple aveugle d'une semaine, une période de traitement de 12 semaines en double aveugle, une période de wash-out en simple aveugle de 2 semaines et une période de wash-out sans traitement de 2 semaines.

Les patients ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir un comprimé d'eszopiclone 2 mg ou un comprimé de placebo, au coucher pendant 12 semaines.

Le critère de jugement principal était la **variation du temps de sommeil total subjectif au cours des 12 semaines de traitement par rapport à l'initiation du traitement.**

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient la variation de la latence d'endormissement subjective au cours des 12 semaines de traitement par rapport à l'initiation du traitement et le temps d'éveil intra-sommeil subjectif au cours des 12 semaines de traitement.

Les données d'efficacité et de tolérance ont été analysées en population en intention de traiter (ITT) définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement. Les analyses d'efficacité ont été réalisées à l'aide d'un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) avec le traitement et le site comme effet fixe et la valeur initiale du temps de sommeil total comme variable. Les données manquantes ont été imputées selon la méthode LOCF (*Last Observation Carried Forward*). Afin de gérer la multiplicité des analyses, une approche séquentielle a été utilisée. La séquence de hiérarchisation a été la suivante : le critère de jugement principal a été testé. Si le test était significatif ($p<0,5$), alors la variation de la latence d'endormissement était testée et considérée comme significative si $p<0,05$. La même méthode a été appliquée pour le temps d'éveil intra-sommeil.

Au total, 394 patients ont été randomisés et 388 ont été inclus dans la population ITT dont 194 patients dans chaque groupe. Parmi eux, 295 patients ont terminé l'étude dont 147 dans le groupe eszopiclone 2 mg et 148 dans le groupe placebo.

Les caractéristiques démographiques des patients étaient comparables (âge, sexe, poids, IMC, taille). L'âge moyen des patients était de 72,0 ans.

A l'inclusion, les caractéristiques du sommeil étaient comparables entre les 2 groupes de traitement :

- temps de sommeil total moyen de 294,03 minutes dans le groupe placebo et de 297,86 minutes dans le groupe eszopiclone 2 mg ($p=0,5283$),
- latence d'endormissement moyenne de 82,17 minutes dans le groupe placebo et de 75,6 minutes dans le groupe eszopiclone 2 mg ($p=0,8653$),
- temps d'éveil intra-sommeil moyen de 90,86 minutes dans le groupe placebo et de 92,66 minutes dans le groupe eszopiclone 2 mg ($p=0,7414$).

Résultats d'efficacité :

La supériorité de l'**eszopiclone 2 mg** par rapport au placebo a été démontrée sur la variation du temps de sommeil total au cours des 12 semaines de traitement par rapport à l'initiation : **variation moyenne (ET) de +63,24 (52,76) minutes dans le groupe eszopiclone 2 mg versus +33,18 (50,02) minutes dans le groupe placebo, p<0,0001 (moyenne : 360,08 minutes versus 326,98 minutes, respectivement).**

La supériorité de l'eszopiclone a également été démontrée par rapport au placebo sur les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés :

- variation de la latence d'endormissement au cours des 12 semaines de traitement : variation moyenne (ET) de -24,62 (46,32) minutes dans le groupe eszopiclone 2 mg *versus* -19,92 (46,99) minutes dans le groupe placebo, p=0,0014 (valeur moyenne latence endormissement au cours des 12 semaines de traitement : 51,51 minutes *versus* 62,32 minutes, respectivement),
- variation du temps d'éveil intra-sommeil au cours des 12 semaines de traitement : variation moyenne (ET) de -36,40 (41,29) minutes *versus* -14,75 (38,45) minutes, respectivement, p<0,0001 (valeur moyenne latence endormissement au cours des 12 semaines de traitement : 56,68 minutes *versus* 76,59 minutes, respectivement).

7.1.3 Revue Cochrane dans le traitement de l'insomnie (2018)¹⁴

L'objectif de cette revue Cochrane a été d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'eszopiclone dans le traitement de l'insomnie par rapport au placebo ou à un comparateur actif.

La recherche des études publiées pertinentes a été réalisée à partir des bases de données du registre central Cochrane des études contrôlées (CENTRAL), MEDLINE, Embase, PsycINFO, PSYINDEX et du registre des bases de données (WHO, ClinicalTrials) avec une date de fin de recherche au 10 février 2016. Une recherche actualisée a également été réalisée le 21 février 2018 afin d'identifier les nouvelles publications d'intérêts mais sans inclusion de celles-ci dans l'analyse prévue. Les essais cliniques randomisés en groupes parallèles comparant l'eszopiclone avec un placebo ou un comparateur actif réalisés chez des patients adultes présentant une insomnie primaire avec ou sans comorbidité, diagnostiquée selon les standards diagnostiques (DSM, ICD et ICDS) ont été sélectionnés.

Au total, 14 essais cliniques randomisés, en groupes parallèles, incluant 4732 patients, ont été retenus. Toutes ces études ont comparé l'eszopiclone au placebo. La population était âgée de 18 à 64 ans dans 10 études (âge moyen : entre 40 et 50 ans), de plus de 65 ans dans 3 études (âge moyen : 71,5 ans) et un essai a inclus des patients âgés de 35 à 85 ans (âge moyen : 56 ans).

Les durées de traitement ont varié entre 2 semaines et 24 semaines et ont été définies de la manière suivante : court-terme (≤ 4 semaines, n=6), moyen terme (> 4 semaines et ≤ 6 mois, n=6) et long terme (> 6 mois, n=2). Sept études ont traité de l'insomnie primaire (établie selon le DSM-V ou DSM-IV-TR) et les 7 autres d'insomnie associée à une comorbidité psychiatrique ou à une condition médicale (établie selon le DSM-V). Les comorbidités associées à l'insomnie (n=7) ont été les suivantes : dépression (n=2), anxiété généralisée, douleur dorsale, maladie de Parkinson, arthrite rhumatoïde et insomnie dans un contexte de ménopause (n=1, pour chaque comorbidité).

Les critères de jugement principaux évalués ont été la **latence d'endormissement, définie par la durée de l'extinction des lumières jusqu'à l'endormissement et, le temps d'éveil intra-sommeil, défini par la durée de l'éveil après l'apparition d'un sommeil persistant.**

Les critères de jugement principaux d'arrêt du traitement évalués ont été les symptômes de sevrage et l'insomnie de rebond ; les résultats sur ces critères sont présentés en rubrique « 07.3. Tolérance » de cet avis.

Parmi les 14 études incluses dans la revue, 13 ont été intégrées dans la méta-analyse dont les 7 études précédemment décrites¹⁴⁻²⁰.

Les résultats, prenant compte les réserves ci-dessous, ont suggéré la supériorité de l'eszopiclone par rapport au placebo sur :

- la **réduction de la latence d'endormissement avec une différence de -11,94 minutes** (IC_{95%} : [-16,03 ; -7,68], n=9 études, n=2890 patients, I² = 0%), avec un niveau de preuve modéré,
- la **réduction du temps d'éveil intra-sommeil avec une différence de -17,02 minutes** (IC_{95%} : [-24,89 ; -9,15], n=8 études, n=2295 patients, I² = 55%), avec un niveau de preuve modéré.

La portée de ces résultats est cependant limitée par les principaux éléments suivants :

- la majorité des études (12/14, 86%) portant sur une durée limitée à court (n=6 études inférieures à 4 semaines) et moyen-terme (n=6 études de 6 à 12 semaines),
- les critères de jugement d'efficacité (réduction de la latence d'endormissement et réduction du temps d'éveil intra-sommeil) ont été mesuré pour la majorité des études de façon subjective pouvant induire un biais dans l'estimation de l'effet réel du traitement ; seuls 3 études ont évalués les mesures du sommeil de façon objective également (par polysomnographie ou actigraphie),
- l'hétérogénéité importante relevée sur le critère de jugement de réduction du temps d'éveil intra-sommeil (I² = 55%).

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée au cours des 7 études cliniques¹⁵⁻²¹ à l'aide de différents questionnaires (*Insomnia Severity Index*²⁶, *Epworth Sleepiness Scale*²⁷, *Sheenan Disability Scale*²⁸, *Fatigue Severity Scale*²⁹, *Work Limitation Scale*³⁰, SF-36, Q-LES-Q).

La qualité de vie a été évaluée en tant que critère de jugement secondaire non hiérarchisé dans ces études et les résultats sont de ce fait considérés comme étant exploratoires.

Compte-tenu de la méthodologie employée et bien que s'agissant d'études réalisées en double-aveugle, aucun résultat ne peut être retenu sur ces critères dans le présent avis.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques et de la revue Cochrane (2018)

7.3.1.1 Etudes d'une durée ≤ 4 semaines

► Etude de non-infériorité de phase III, comparative eszopiclone 3 mg versus zopiclone 7,5 mg pendant 6 semaines (Ribeiro Pinto Jr et al. 2016)²²

Au total, 223/252 patients (population ITT) ont présenté au moins un événement indésirable (EI) dont 109 (85,2%) patients dans le groupe eszopiclone 3 mg et 114 (87,7%) patients dans le groupe zopiclone 7,5 mg.

²⁶ L'*Insomnia Severity Index* (ISI) est un auto-questionnaire qui évalue la sévérité des composantes nocturne et diurne de l'insomnie, avec 7 questions graduées de 0 (meilleur) à 4 (pire). Le score total ISI est obtenu par addition des scores des 7 questions et varie entre 0 et 28 :

- Score ISI 0 à 7 : absence d'insomnie
- Score ISI 8 à 14 : insomnie subclinique (légère)
- Score ISI 15 à 21 : insomnie clinique (modérée)
- Score ISI 22 à 28 : insomnie clinique (sévère)

²⁷ Le questionnaire *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) mesure la somnolence diurne en 8 questions scorées de 0 à 3. Le score total ESS est obtenu en additionnant les scores des 8 questions et varie de 0 à 24. Plus le score est élevé, plus la somnolence diurne est importante.

²⁸ Le questionnaire *Sheenan Disability Scale* (SDS) mesure en 5 items la capacité fonctionnelle du patient au niveau professionnel, familial et social.

²⁹ Le questionnaire *Fatigue Severity Scale* (FSS) mesure en 9 items la sévérité de la fatigue et son retentissement dans la vie quotidienne des patients.

³⁰ Le questionnaire *Work Limitation Scale* (WLQ) mesure en 25 items le degré d'interférence entre un problème de santé et des composantes professionnelles spécifiques, et l'impact sur la productivité de ces limitations.

Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment dans le groupe eszopiclone 3 mg par rapport au groupe zopiclone 7,5 mg retrouvés ont été les suivants : dysgueusie (50,78% *versus* 60,0%), céphalées (30,47% *versus* 34,62%), somnolence (16,41% *versus* 9,23%), irritabilité (7,03% *versus* 9,23%) et nausées (7,03% *versus* 6,15%).

► **Etude de phase IIIb comparative *versus* placebo chez les femmes ménopausées ou pré-ménopausées pendant 4 semaines (Soares et al. 2006)¹⁵**

Au total, parmi les 410 patientes incluses dans l'étude, 359/410 (87,6%) patientes ont terminé l'étude dont 24/201 (11,9%) dans le groupe eszopiclone *versus* 27/209 (12,9%) dans le groupe placebo. Les principales raisons d'arrêt de l'étude ont été les EI (11/201 (5,5%) dans le groupe eszopiclone *versus* 3/209 (1,4%) dans le groupe placebo) et l'échec du traitement (0/201 (0%) *versus* 4/209 (1,9%), respectivement).

Le pourcentage de patients ayant présenté des EI a été de 58,2% (117/201) dans le groupe eszopiclone *versus* 46,9% (98/209) dans le groupe placebo avec la dysgueusie comme EI rapporté chez ≥ 2 patients dans le groupe eszopiclone.

Aucun EI grave (EIG), ni décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Durant la période de wash-out de 1 semaine, 3 EI ont été rapportés dont 1 cas de type paresthésie dans le groupe placebo et 2 cas de type agitation et vertiges dans le groupe eszopiclone.

► **Etude de phase III comparative eszopiclone 1 ou 2 mg *versus* placebo pendant 2 semaines (Scharf et al. 2005)¹⁶**

Au total, parmi les 234 patients inclus dans l'étude, 210/231 (90,0%) patients ont terminé l'étude dont 70/79 (88,6%) dans le groupe eszopiclone 2 mg *versus* 67/72 (93,1%) dans le groupe eszopiclone 1 mg *versus* 73/80 (91,3%) dans le groupe placebo.

Les principales raisons d'arrêt de l'étude ont été le retrait du consentement et les EI (2/79 (2,5%) dans le groupe eszopiclone 2 mg, 1/72 (1,4%) dans le groupe eszopiclone 1 mg et 5/80 (6,3%) dans le groupe placebo).

Le pourcentage de patients ayant présenté des EI a été de 43,0% (34/79) dans le groupe eszopiclone 2 mg, 40,3% (29/72) dans le groupe eszopiclone 1 mg et 40,0% (32/80) dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés dans les groupes eszopiclone 1 mg et eszopiclone 2 mg ont été les suivants : céphalées (16,7% (12/72) et 13,9% (11/79), respectivement, *versus* 15,0% (12/80) pour le groupe placebo) et dysgueusie (12,5% (9/72) et 7,6% (6/79), respectivement, *versus* 1,3% (1/80)).

Aucun décès n'a été rapporté. Un (1,3%) EIG (douleur thoracique atypique d'intensité modérée) a été rapporté dans le groupe eszopiclone 1 mg, et considéré comme non lié au traitement par l'investigateur.

► **Etude de phase III comparative eszopiclone 2 mg *versus* placebo pendant 2 semaines (McCall et al. 2006)¹⁷**

Au total, parmi les 264 patients randomisés, 255/264 (96,9%) patients ont terminé l'étude dont 133/136 (97,8%) dans le groupe eszopiclone 2 mg *versus* 122/128 (95,3%) dans le groupe placebo. La principale raison d'arrêt de l'étude a été les EI (2/136 (1,5%) dans le groupe eszopiclone 2 mg *versus* 3/128 (2,3%) dans le groupe placebo).

Le pourcentage de patients ayant présenté des EI a été de 46,3% (63/136) dans le groupe eszopiclone 2 mg *versus* 20,3% (56/128) dans le groupe placebo, avec les céphalées (11,8% (16/136) *versus* 13,3% (17/128), respectivement) et la dysgueusie (12,5% (17/136) *versus* 0%, respectivement) comme EI rapporté chez ≥ 2 patients.

Aucun décès n'a été rapporté. Deux (1,6%) EIG sont intervenus dans le groupe placebo (hémorragie gastro-intestinale et infarctus du myocarde) et 1/136 (0,7%) EIG dans le groupe eszopiclone 2 mg (chute accidentelle 2 jours après la fin du traitement). Aucun de ces EIG n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

7.3.1.2 Etudes d'une durée de 6 semaines à 6 mois

▸ Etude de phase III comparative eszopiclone 2 mg ou 3 mg versus placebo pendant 6 semaines (Zammit et al. 2004)¹⁸

Au total, parmi les 308 patients randomisés, 292/308 (94,8%) patients ont terminé l'étude dont 101/105 (96,2%) dans le groupe eszopiclone 3 mg versus 97/104 (93,3%) dans le groupe eszopiclone 2 mg versus 94/99 (95,0%) dans le groupe placebo.

Les principales raisons d'arrêt de l'étude ont été le retrait du consentement et la violation de protocole.

Le pourcentage de patients ayant présenté des EI a été de 70,5% (74/105) dans le groupe eszopiclone 3 mg versus 66,3% (69/104) dans le groupe eszopiclone 2 mg versus 51,5% (51/99) dans le groupe placebo, avec les céphalées (16,2% (17/105) versus 19,2% (20/104) versus 12,1% (12/99), respectivement) et la dysgueusie (34,3% (36/105) versus 16,3% (17/104) versus 1,0% (1/99), respectivement) comme EI rapporté chez ≥ 2 patients.

Il n'y a eu aucun décès, ni EIG au cours de l'étude.

▸ Etude de phase IIIb comparative eszopiclone 3 mg versus placebo pendant 6 mois (Walsh et al. 2007)¹⁹

Au total, parmi les 830 patients randomisés, 480/830 (57,8%) ont terminé l'étude, dont 346/550 (62,9%) dans le groupe eszopiclone 3 mg versus 134/280 (47,9%) dans le groupe placebo.

Les principales raisons d'arrêt de l'étude ont été les perdus de vue (44/550 (8,0%) dans le groupe eszopiclone 3 mg versus 36/280 (12,9%) dans le groupe placebo) et les EI (48/550 (8,7%) versus 22/280 (7,9%), respectivement).

Le pourcentage de patients ayant présenté des EI a été de 75,5% (415/550) dans le groupe eszopiclone 3 mg versus 58,9% (165/280) dans le groupe placebo, avec les céphalées (15,1% (83/550) versus 15,0% (42/280), respectivement) et la dysgueusie (19,6% (108/550) versus 1,1% (3/280), respectivement) comme EI les plus fréquents.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude. Huit EIG ont été rapportés dans chaque groupe, soit 1,4% dans le groupe eszopiclone et 2,9% dans le groupe placebo. Dans le groupe eszopiclone 3 mg, les EIG observés ont été les suivants : fracture du fémur, accident cérébrovasculaire, cholécystite, arthralgie, troubles articulaire et cancer du sein. Quatre EIG ont été jugés comme liés au traitement : 2 dans le groupe placebo et 2 dans le groupe eszopiclone (1 douleur thoracique et 1 accident cérébrovasculaire conduisant à une sortie d'essai).

Au cours de la période de wash-out de 14 jours, 52 (9,5%) patients du groupe eszopiclone 3 mg et 23 (8,2%) patients du groupe placebo et 52 (9,5%) ont présenté un nouvel EI : céphalées, douleur abdominale, myalgie, infection, avec une incidence faible < 1%.

▸ Etude de phase III comparative eszopiclone 3 mg versus placebo pendant 6 mois (Krystal et al. 2003)²⁰

Au total, parmi les 791 patients randomisés, 471/791 (59,5%) ont terminé l'étude, dont 360/595 (60,5%) dans le groupe eszopiclone 3 mg et 111/196 (56,6%) dans le groupe placebo.

Les principales raisons d'arrêt de l'étude ont été le retrait du consentement et les EI (12,8% (76/595) dans le groupe eszopiclone 3 mg versus 7,1% (14/196) dans le groupe placebo).

Le pourcentage de patients ayant présenté des EI a été de 80,8% (481/595) dans le groupe eszopiclone 3 mg versus 69,3% (138/196) dans le groupe placebo, avec les céphalées (19,5% (116/595) versus 18,9% (37/196), respectivement) et la dysgueusie (26,1% (155/595) versus 5,6% (11/196), respectivement) comme EI les plus fréquents.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude. Dix-sept (2,9%) EIG ont été rapportés dans le groupe eszopiclone 3 mg et 2 (1,0%) dans le groupe placebo.

▸ Etude phase IV comparative eszopiclone 2 mg versus placebo pendant 12 semaines chez des patients âgés (Ancoli-Israël et al. 2010)²¹

Au total, parmi les 394 patients randomisés, 295/394 (74,9%) ont terminé l'étude, dont 147/194 (75,8%) dans le groupe eszopiclone 2 mg versus 148/194 (76,3%) dans le groupe placebo.

Les principales raisons d'arrêt de l'étude ont été l'échec du traitement (5,7% (11/194) dans le groupe eszopiclone 2 mg versus 10,3% (20/194) dans le groupe placebo) et les EI (7,2% (14/194) versus 4,6% (9/194), respectivement).

Le pourcentage de patients ayant présenté des EI a été de 59,2% (115/194) dans le groupe eszopiclone 2 mg versus 50,5% (98/194) dans le groupe placebo, avec les céphalées (13,9%

(27/194) versus 12,3% (24/194), respectivement) et la dysgueusie (12,3% (24/194) versus 1,5% (3/194), respectivement) comme EI les plus fréquents.

Deux (1,0%) décès sont survenus dans le groupe eszopiclone 2 mg, dont un lié à un EIG (maladie cardiaque artériosclérotique) et un suicide. Aucun décès n'a été rapporté dans le groupe placebo. Quatre (2,1%) EIG ont été rapportés dans le groupe eszopiclone 2 mg (cholecystite, maladie cardiaque artériosclérotique, suicide et rectocèle), tous étant considérés comme non liés au traitement de l'étude par l'investigateur, et 2 (2,1%) EIG ont été rapportés dans le groupe placebo (pneumonie et perforation d'appendicite). Aucun EIG n'a été rapporté durant la période de suivi.

7.3.1.3 Revue Cochrane dans le traitement de l'insomnie (2018)¹⁴

Les symptômes de sevrage et l'insomnie de rebond ont été évalués en tant que critères de jugement principaux d'arrêt du traitement. Les résultats de la méta-analyse ont suggéré, prenant compte les réserves décrites dans la rubrique efficacité :

- une absence de différence entre l'eszopiclone et le placebo sur les symptômes de sevrage (RR=0 ; IC_{95%} [-0,03 ; 0,04] ; n=5 études, n=2103 patients, I² = 42%) ; au cours des périodes de wash-out, les EI les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : agitation, anxiété, douleur dorsale, vertiges, céphalées, nausées, pharyngite et douleurs (RR=0 ; IC_{95%} [-0,01 ; 0,01] ; n=2237 patients),
- une absence d'insomnie de rebond au cours de 3 premières nuits de la période de wash-out, évaluée sur la latence d'endormissement (moyenne = 17 minutes, IC_{95%} [-4,29 ; 38,29] ; n=1 étude, n=291 patients, I² = non applicable, faible niveau de preuve) et sur le temps d'éveil intra-sommeil (moyenne = -6,71 minutes, IC_{95%} [-21,25 ; 7,83] n=1 étude, n=291 patients, I² = non applicable, faible niveau de preuve) ; une seule étude ayant été considérée pour ce critère, ces résultats sont à interpréter avec précaution

Les EI ont été évalués en tant que critères de jugement secondaires exploratoires. Les résultats de la méta-analyse ont suggéré une fréquence plus importante des EI suivants sous eszopiclone par rapport au placebo :

- dysgueusie (RR=0,18 ; IC_{95%} [0,14 ; 0,21] ; n=9 études, n=3787 patients, I² = 72%),
- sécheresse buccale (RR=0,04 ; IC_{95%} [0,02 ; 0,06] ; n=6 études, n=2802 patients, I² = 11%),
- somnolence (RR=0,04 ; IC_{95%} [0,02 ; 0,06] ; n=8 études, n=3532 patients, I² = 10%),
- vertiges (RR=0,03 ; IC_{95%} [0,01 ; 0,05] ; n=7 études, n=2933 patients, I² = 48%).

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de NOXIBEN (eszopiclone) (version 1.1 en date du 30 avril 2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Dépendance pharmacologique - Réactions psychiatriques et paradoxales - Somnambulisme et comportements associés
Risques importants potentiels	Sans objet
Informations manquantes	Sans objet

Le PGR ne prévoit pas de mesure additionnelle de minimisation des risques par rapport aux activités de pharmacovigilance de routine.

7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance du PSUR de l'eszopiclone (spécialités LUNESTA et ESOGNO commercialisées aux Etats-Unis, Autriche et dans différents pays de l'Europe de l'Est (Pologne, République Tchèque, Hongrie, Bulgarie, Slovaquie, et Pays Bas) couvrant la période du 11 novembre 2019 au 10 mai 2020.

Aucun signal n'a été détecté pendant la période couverte par ce PSUR.

7.3.4 Données issues du RCP

D'après la rubrique « 4.8. Effets indésirables » :

« Les informations présentées concernant les effets indésirables reposent sur l'expérience issue des essais cliniques menés sur une durée allant jusqu'à 6 mois avec 1 à 3 mg d'eszopiclone ou un placebo chez des adultes non âgés. Au cours de ces essais cliniques, 1626 patients au total ont pris de l'eszopiclone et 858 ont reçu le placebo. L'effet indésirable signalé le plus fréquemment a été la dysgueusie (goût désagréable). Des céphalées, des somnolences, une sécheresse buccale, des étourdissements et des nausées ont également été observés de façon fréquente (< 10 % des patients).

[...]

Des précisions sont apportées concernant les EI suivants :

Amnésie

Une amnésie antérograde peut survenir aux doses thérapeutiques recommandées, le risque augmentant en cas d'utilisation de doses plus élevées. Les effets amnésiques peuvent être associés à des comportements inappropriés (voir rubrique 4.4 du RCP).

Dépression

L'utilisation de benzodiazépines ou d'agents apparentés peut révéler une dépression préexistante.

Réactions psychiatriques et « paradoxales »

On sait que des réactions de type impatiences, agitation, irritabilité, diminution des inhibitions, agressivité, pensées anormales, délires, accès de colère, cauchemars, dépersonnalisation, hallucinations, psychoses, comportement inapproprié, extraversion inhabituelle et autres réactions comportementales indésirables peuvent survenir lors de l'utilisation de benzodiazépines ou de substance apparentées aux benzodiazépines. Les réactions de ce type sont davantage susceptibles de survenir chez les personnes âgées.

Dépendance

L'utilisation de benzodiazépines et de substances apparentées aux benzodiazépines (même à doses thérapeutiques) peut entraîner l'apparition d'une dépendance physique ; l'arrêt du traitement peut engendrer un syndrome de sevrage ou un phénomène de rebond (voir rubrique 4.4 du RCP).

Une dépendance psychologique peut se développer. Des cas d'usage abusif des benzodiazépines et des substances apparentées aux benzodiazépines ont été rapportés.

Personnes âgées

Dans les essais cliniques menés chez des patients âgés atteints d'insomnies, le profil des effets indésirables a été généralement similaire à celui observé dans les essais cliniques menés chez des patients non âgés atteints d'insomnies. Un effet indésirable supplémentaire, la vision floue (fréquente), a été décrit chez les patients âgés. Le prurit a été fréquent. »

A noter qu'une mise en garde figure dans le RCP concernant les risques suicidaires associées aux benzodiazépines et molécules apparentées : « Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence une incidence accrue des suicides et tentatives de suicide chez les patients atteints ou non de dépression traités par des benzodiazépines ou d'autres hypnotiques, y compris la zopiclone. Le lien de causalité n'a pas été établi. »

7.3.5 Autres données : données d'utilisation et de tolérance des benzodiazépines issues des rapports de l'ANSM et du GIS-EPIPHARE

7.3.5.1 Etat des lieux 2017 de la consommation des benzodiazépines en France par l'ANSM¹

Ce nouveau rapport prolongé jusqu'en 2015 inclus l'état des lieux de la consommation des benzodiazépines et apparentées en France initié en 2012.

► « Les principaux résultats : les données de consommation

Bien que les dernières données montrent une baisse de la consommation de benzodiazépines, le nombre d'utilisateurs en France reste cependant élevé. Près de 13,4% de la population française a ainsi consommé en 2015 au moins une fois une benzodiazépine, dont 5,6% une benzodiazépine hypnotique.

La France se situe derrière l'Espagne au 2^{ème} rang de la consommation des benzodiazépines en Europe, mais c'est en France que la plus forte diminution est observée entre 2012 et 2015 (10 % *versus* 5,1% de diminution globale en Europe).

En 2015, 64,6 millions de boîtes de benzodiazépines anxiolytiques (*versus* 64,9 en 2010) et 46,1 millions de boîtes d'hypnotiques (*versus* 48,2 en 2010) ont été vendues en France. La proportion d'utilisateurs de benzodiazépines (hypnotiques et anxiolytiques) est en baisse de 5,7% en 2015 par rapport à 2012. Cette baisse est plus prononcée pour les hypnotiques (-12,8%) que pour les anxiolytiques (-3,8%). La consommation concomitante d'anxiolytique et d'hypnotique a également diminué, passant de 3,1% en 2012 à 2,7% en 2015.

Ce sont les femmes qui consomment le plus de benzodiazépines (16,6% *versus* 9,7% chez les hommes), quel que soit l'âge. Cette prévalence augmente avec l'âge et est la plus importante chez les femmes de plus de 80 ans (38,3%).

La proportion de français ayant débuté un traitement par benzodiazépines, quelle que soit l'indication, est de 5,4%. Elle est restée stable entre les années 2012 et 2014 pour les benzodiazépines anxiolytiques (3,8%, soit 2,3 millions de patients), mais a en revanche légèrement diminué pour les benzodiazépines hypnotiques (1,2% *versus* 1,5% en 2012, soit 744 000 patients). L'âge médian des nouveaux utilisateurs de benzodiazépines (anxiolytiques et hypnotiques) est plus jeune et est de 49 ans.

Les traitements sont initiés par un médecin généraliste dans environ 82% des cas. La durée du premier épisode de traitement est inférieure ou égale à 28 jours dans 75% des cas et inférieure à 12 semaines dans 89 à 90% des cas. De 2012 à 2014, 15% des nouveaux utilisateurs ont eu un premier épisode de traitement d'une durée non conforme avec les recommandations, parmi lesquels environ 2% de plus d'un an.

Les benzodiazépines les plus utilisées sont l'alprazolam, suivi du zolpidem et du bromazépam. Il est à noter cependant une diminution de la consommation de zolpidem et zopiclone concordante avec une baisse de la consommation des hypnotiques.

Les benzodiazépines anxiolytiques à demi-vie longue (bromazépam et prazépam) sont moins consommées au profit des benzodiazépines à demi-vie courte (alprazolam et oxazépam) qui présentent un risque théorique plus important de dépendance mais un moindre risque d'accumulation dans l'organisme en particulier chez la personne âgée.

Suite à la mise en place en 2011 et 2012 de mesures réglementaires plus strictes encadrant l'accès au clonazépam, principale benzodiazépine anticonvulsivante, une forte baisse de sa consommation a été observée. Elle a ainsi diminué de 84% en 5 ans.

► Les principaux résultats : les données de vigilance et de sécurité

Les dernières données de pharmacovigilance confirment le profil de risque déjà connu de ces médicaments. Environ 23% des effets indésirables graves déclarés avec les benzodiazépines sont des affections du système nerveux (sommolence, comas, convulsions voire, plus rarement, amnésies). Les affections psychiatriques représentent 12% des effets indésirables graves des benzodiazépines anxiolytiques et 17% des benzodiazépines hypnotiques avec majoritairement des états confusionnels. Les risques d'effets indésirables graves sont accrus chez le sujet âgé chez qui les chutes sont fréquemment rapportées et des risques de démence possiblement liés. Quel que soit l'âge, l'usage des benzodiazépines expose à un risque d'abus et de dépendance physique et

psychique avec un syndrome de sevrage à l'arrêt. D'autre part, les benzodiazépines sont les substances les plus impliquées dans la soumission chimique.

La consommation de benzodiazépines expose également à une augmentation du risque d'accidents de la route. Des études internationales montrent une augmentation de 60 à 80% du risque d'accidents, ce risque étant multiplié par 8 en cas de consommation concomitante avec de l'alcool. Toutes les benzodiazépines sont désormais classées en « niveau trois » de danger depuis le 13 mars 2017, se traduisant par une incompatibilité majeure avec la conduite automobile.

Concernant le risque de dépendance et d'abus, En 2015, l'oxazépam et le zolpidem étaient les plus cités chez les patients suivis en médecine générale ; l'oxazépam et le clonazépam étaient les plus fréquemment retrouvés chez les patients des structures spécialisées. L'enquête sur les ordonnances falsifiées montre que le zolpidem est la benzodiazépine la plus largement citée. Enfin, les benzodiazépines sont également les substances les plus fréquemment impliquées dans les cas de soumission chimique, le zolpidem et le bromazépam étant les plus souvent rapportés ».

7.3.5.2 Données actualisées sur la période 2016-2020

L'ANSM a été sollicitée afin de disposer des données d'utilisation et de tolérance actualisées sur la période 2016-2020. Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été rapporté.

Le rapport couvrant la période de 2016 jusqu'à début 2020 (avant la pandémie Covid-19) et dont le CRPV de Bordeaux à la charge devrait être disponible fin 2021/début 2022.

Le groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE a réalisé un rapport³¹ dont l'objectif a été de décrire la consommation des médicaments en ville durant l'épidémie de Covid-19 en France entre le 16 mars 2020 et le 25 avril 2021, en se basant sur les données du SNDS. Au total, durant cette période spécifique de crise sanitaire, une augmentation de +1,4 million de délivrances d'hypnotiques par rapport à l'attendu a été observée. Les instaurations d'hypnotiques, qui connaissent une baisse très lente et mesurée ces dernières années, ont été en 2021 en très forte croissance (+26,4%, soit 80 000 nouveaux patients).

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription des spécialités NOXIBEN (eszopiclone) repose sur une revue Cochrane issue de la littérature¹⁴, 7 études cliniques multicentriques comparatives randomisées en double-aveugle *versus* placebo¹⁵⁻²¹ réalisées aux Etats-Unis entre 2003 et 2010 qui ont eu pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'eszopiclone pendant une durée ≤ 4 semaines (n=3 études) et de 6 semaines à 6 mois (n=4 études) et une étude de non-infériorité²² monocentrique comparative randomisée en double-aveugle *versus* zopiclone qui a eu pour objectif de déterminer la non-infériorité de l'eszopiclone 3 mg par rapport au zopiclone 7,5 mg à 4 semaines de traitement.

Pour rappel, **la durée du traitement doit être limitée au minimum nécessaire** à un traitement efficace **et ne doit pas dépasser quatre semaines**, phase d'arrêt progressif incluse. Dans certains cas, par exemple chez les patients présentant des insomnies chroniques, il peut être nécessaire de prolonger le traitement jusqu'à une durée maximale de 6 mois (voir rubrique 5.1 du RCP).

► Efficacité (dont qualité de vie)

Au total, la supériorité de l'eszopiclone a été démontrée *versus* placebo sur les critères de jugement principaux et secondaires hiérarchisés d'évaluation du sommeil suivants au cours des études présentant une durée ≤ 4 semaines :

- sur la réduction de la latence d'endormissement :
 - évaluée par polysomnographie (n=1 étude) avec une latence d'endormissement moyenne (ET) de 19,3 (17,0) minutes dans le groupe eszopiclone et de 40,8 (31,6) minutes dans le groupe placebo (p<0,0001),

³¹ EPI-PHARE. Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de la Covid-19 – point de situation jusqu'au 25 avril 2021. 6^{ème} rapport. Disponible sur : <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/covid-19-usage-des-medicaments-rapport-6/> (consulté en ligne le 28/09/2021).

- évaluée de façon subjective par les patients (n=2 études) avec une latence d'endormissement moyenne (ET), selon les dosages, de 50,7 (56,3) à 59,2 (84,3) minutes dans les groupes eszopiclone et de 77,3 (87,7) à 87,6 (97,5) minutes dans les groupes placebo.
- sur la réduction du temps d'éveil intra-sommeil :
 - évaluée par polysomnographie (n=1 étude) avec un temps d'éveil intra-sommeil moyen (ET) de 83,6 (31,7) minutes dans les groupes eszopiclone et de 94,2 (36,5) minutes dans les groupes placebo (p=0,0345).
- sur l'augmentation du temps de sommeil total :
 - évaluée de façon subjective par les patients (n=1 étude) avec un temps de sommeil total moyen (ET) de 372,3 (71,8) minutes dans les groupes eszopiclone et de 328,2 (87,9) minutes dans le groupe placebo (p=0,0003).
- sur l'augmentation de l'efficacité du sommeil :
 - évaluée par polysomnographie (n=1 étude) avec une efficacité du sommeil moyenne (ET) de 79,3 (7,5)% dans le groupe eszopiclone et de 73,3 (10,6)% dans le groupe placebo (p<0,0001).

La supériorité de l'eszopiclone a été également démontrée *versus* placebo sur les critères de jugement principaux et secondaires hiérarchisés d'évaluation du sommeil suivants au cours des études présentant une durée 6 semaines à 6 mois :

- sur la réduction de la latence d'endormissement :
 - évaluée par polysomnographie (n=1 étude) avec une latence d'endormissement moyenne (ET), selon les dosages, de 18,0 (15,7) à 23,0 (24,9) minutes dans les groupes eszopiclone et de 33,0 (22,6) minutes dans le groupe placebo (p<0,0001),
 - évaluée de façon subjective par les patients (n=3 études) avec une latence d'endormissement moyenne (ET) de 38,5 (32,5) à 51,5 (43,9) minutes dans les groupes eszopiclone et de 59,0 (47,3) à 63,1 (57,9) minutes dans les groupes placebo.
- sur la réduction du temps d'éveil intra-sommeil :
 - évaluée par polysomnographie (n=1 étude) avec un temps d'éveil intra-sommeil moyen (ET) de 38,0 (26,7) minutes dans le groupe eszopiclone et de 50,0 (34,5) minutes dans le groupe placebo (p=0,0055),
 - évaluée de façon subjective par les patients (n=1 étude) avec un temps d'éveil intra-sommeil moyen (ET) de 56,7 (42,4) minutes dans le groupe eszopiclone et de 76,6 (47,5) minutes dans le groupe placebo (p<0,0001).
- sur l'augmentation du temps de sommeil total :
 - évaluée de façon subjective par les patients (n=2 études) avec un temps de sommeil total moyen (ET) de 360,1 (59,4) à 378,3 (72,3) minutes dans les groupes eszopiclone et de 327,0 (62,9) à 339,3 (77,1) minutes dans les groupes placebo.
- sur l'augmentation de l'efficacité du sommeil :
 - évaluée par polysomnographie (n=1 étude) avec une efficacité du sommeil moyenne (ET) de 88,8 (5,7)% dans le groupe eszopiclone et de 83,5 (8,9)% dans le groupe placebo (p<0,0001).

La non-infériorité de l'eszopiclone a été également démontrée *versus* zopiclone 7,5 mg en termes de score de sévérité de l'insomnie (ISI) évalué au cours d'une seule étude monocentrique de 4 semaines en population per-protocole : score ISI moyen (ET) de 7,41 (4,95) dans le groupe eszopiclone 3 mg *versus* 7,84 (5,35) dans le groupe zopiclone 7,5 mg ; la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 90% (0,786) a été inférieure à la marge de non-infériorité définie (1,567), p=0,588.

La revue Cochrane réalisée en 2018 visant à évaluer l'efficacité de l'eszopiclone dans le traitement de l'insomnie incluant 14 essais cliniques randomisés publiés de 2003 à 2015 a suggéré des résultats de même ordre que ceux observés au cours de ces études.

A noter que chez la personne âgée, la dose de 1 mg n'a pas amélioré le temps de sommeil total au cours d'une étude¹⁶ (différence moyenne de +21,6 minutes, p=0,2682), et que des résultats

inconstants à la dose de 2 mg ont été observés chez l'adulte jeune concernant le temps d'éveil intra-sommeil au cours d'une étude également¹⁸.

Compte-tenu de la méthodologie employée, aucun résultat de qualité de vie n'a pu être présenté dans le présent avis.

► Tolérance

Les EI les plus fréquemment retrouvés ont été similaires à ceux observés avec les benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées, à savoir : céphalées, nausées, somnolence et vertiges. La dysgueusie, EI commun avec le zopiclone, a été l'EI le plus fréquemment rapporté.

Les risques importants suivants ont été identifiés dans le PGR de NOXIBEN (eszopiclone, version 1.1 du 30 avril 2019) : dépendance pharmacologique, réactions psychiatriques et paradoxales, somnambulisme et comportements associés.

L'état des lieux 2017 de la consommation des benzodiazépines en France réalisée par l'ANSM a permis de démontrer une baisse de -12,8% de la consommation des benzodiazépines hypnotiques en 2015 par rapport à 2012, avec une diminution des initiations de traitement (0,3%). Les données de pharmacovigilance confirment le profil de risque déjà connu de ces médicaments.

► Discussion

L'efficacité de NOXIBEN (eszopiclone) a été démontrée principalement par rapport au placebo lors d'études d'une durée ≤ 12 semaines (n=5/7 études) dans le traitement de l'insomnie primaire dans le cadre d'évaluations objectives du sommeil par polysomnographie et subjectives. La quantité d'effet est faible, de l'ordre de 5 à 50 minutes.

L'efficacité a également été démontrée au cours de 2 études d'une durée de 6 mois maximum, avec une quantité d'effet du même ordre que les études d'une durée ≤ 12 semaines.

La non-infériorité de l'eszopiclone a été également démontrée *versus* zopiclone en termes de score de sévérité de l'insomnie (ISI) évalué au cours d'une seule étude monocentrique de 4 semaines en population per-protocole. La supériorité de l'eszopiclone par rapport au zopiclone n'a pas été évaluée.

La portée des résultats est cependant limitée par les points suivants :

- l'efficacité sur les critères de sommeil a été évaluée pour la majorité des études (5/7, 71,4%) de façon subjective par les patients pouvant induire un biais dans l'estimation de l'effet réel du traitement ; seules 2/7 (28,5%) études ont évalué les mesures du sommeil de façon objective par polysomnographie,
- les données d'efficacité à 6 mois sont limitées par des taux d'attrition importants au cours des études (environ 40% dans chaque étude),
- aucune donnée robuste de qualité de vie n'est disponible,

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance limitées disponibles principalement à court terme *versus* placebo, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de NOXIBEN (eszopiclone) sur la morbidité. L'impact de NOXIBEN (eszopiclone) sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré faute de données robustes.

En conséquence, NOXIBEN (eszopiclone) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{4,32}

Dans tous les cas d'insomnie, il convient de s'assurer que les règles d'hygiène du sommeil et de l'équilibre du cycle éveil-sommeil sont réunies (cf. encadré ci-après). Ces règles peuvent parfois suffire à restaurer le sommeil en cas d'insomnies légères et sans comorbidité.

En cas de comorbidités, il sera laissé à l'appréciation du clinicien le choix de traiter l'insomnie ou la (les) comorbidité(s) en premier ou les deux en même temps¹⁰.

Règles d'hygiène du sommeil

- Dormir selon les besoins, mais pas plus ; éviter les siestes longues (> 1 heure) ou trop tardives (après 16 heures),
- Adopter un horaire régulier de lever et de coucher. Pour les personnes âgées, retarder le coucher,
- Limiter le bruit, la lumière et une température excessive dans la chambre à coucher,
- Éviter la caféine, l'alcool et la nicotine,
- Pratiquer un exercice physique dans la journée, mais en général pas après 17 heures,
- Éviter les repas trop copieux le soir.

En cas de difficulté d'endormissement :

- Bien marquer le moment du réveil (douche, exercice physique, ambiance lumineuse forte),
- Eviter la lumière forte et l'activité physique le soir.

En cas de réveil matinal trop précoce :

- Ne pas trainer au lit après le réveil,
- Le soir, favoriser l'activité physique et utiliser une ambiance lumineuse forte.

Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) peuvent être proposées en première intention devant toute insomnie autre qu'occasionnelle^{3,10}.

Lorsque les règles d'hygiène du sommeil ne suffisent pas, la prescription d'un hypnotique est envisagée en seconde intention^{3,10}. **La durée maximale de prescription des benzodiazépines hypnotiques est limitée à 4 semaines.**

La prescription d'une benzodiazépine hypnotique ou molécule apparentée ne doit s'inscrire que dans une stratégie à court terme^{3,10}.

La plus faible dose efficace, individuelle, doit être recherchée et prescrite pour une période limitée, de quelques jours à 4 semaines maximum incluant la période de diminution de la dose. Le cumul de plusieurs médicaments à effet sédatif est à proscrire, il n'apporte pas d'effet supplémentaire mais potentialise les effets indésirables parfois grave⁴.

Le choix d'un hypnotique est fonction :

- du profil d'insomnie du patient (insomnie d'endormissement, difficulté de maintien du sommeil ou réveil matinal prématuré),
- du délai (T_{max}) et de la durée d'action du produit, liée à la dose utilisée et à la demi-vie,
- du risque d'interactions médicamenteuses, notamment avec d'autres psychotropes (éviter si possible de cumuler plusieurs médicaments psychotropes),
- de l'état physiologique du patient (âge, état rénal et hépatique),
- du type d'activités susceptibles d'être pratiquées par le patient au décours de la prise.

Dans tous les cas de prescription d'une benzodiazépine hypnotique ou molécule apparentée, le patient doit être informé des conditions du traitement, de ses effets indésirables et des précautions à respecter. En particulier, il doit être informé du faible effet de ces médicaments, des risques de troubles de la mémoire, de somnolence, de troubles du comportement et de chute ainsi que de phénomène de tolérance et de dépendance. La prescription doit être évitée chez des patients à

³² Collège de la Médecine Générale. Fiche médecin généraliste - Prescription des benzodiazépines – « Primo-prescription des benzodiazépines : peser les risques, évaluer les bénéfices. 2017. Disponible sur : <https://lecmg.fr/wp-content/uploads/2019/02/BZD-Fiche-MG-avril-2017..pdf> (consulté en ligne le 07/10/2021).

risque de développer une dépendance (patients déjà sous benzodiazépine, utilisant des doses importantes ou ayant des antécédents d'autres dépendances, médicamenteuses ou non). Le changement d'une spécialité pour une autre n'est justifié que si le patient a des effets indésirables en rapport direct avec le produit utilisé, ou éventuellement dans le cadre d'un sevrage.

L'arrêt doit toujours être progressif pour minimiser les effets de sevrage³³.

Quel que soit le choix thérapeutique, une seconde consultation au moins est recommandée à l'issue de la durée de prescription, en vue d'une réévaluation de la situation, ne serait-ce qu'en raison d'un risque de chronicisation du trouble.

Il importe de rappeler que ces traitements peuvent être un facteur d'entretien de l'insomnie, notamment en raison du rebond d'insomnie qu'ils peuvent induire à l'arrêt.

Chez la personne âgée, l'objectif général de la prise en charge de l'insomnie doit être la promotion de l'éveil diurne, de la pratique d'activités physiques ou intellectuelles, un horaire de coucher tardif et le respect d'un rythme éveil/sommeil régulier.

Les traitements non pharmacologiques sont à privilégier.

La prise de benzodiazépine hypnotique ou molécule apparentée expose tout particulièrement le patient âgé à des chutes et à leurs conséquences (notamment la perte d'autonomie), ainsi qu'à des altérations cognitives et à des accidents de la voie publique.

Il est recommandé d'analyser avec chaque patient les avantages et les risques associés à la consommation de benzodiazépine et à son interruption.

Place de NOXIBEN (eszopiclone) dans la stratégie thérapeutique :

La Commission considère que NOXIBEN (eszopiclone), comme l'ensemble des hypnotiques benzodiazépines et apparentés, s'inscrit dans une stratégie à court terme en seconde intention dans le traitement des insomnies chez l'adulte, uniquement en cas de troubles sévères, invalidants ou générant une détresse extrême, au regard des alternatives médicamenteuses disponibles.

Dès l'instauration d'un traitement, le médecin doit expliquer au patient la durée du traitement et ses modalités d'arrêt du fait des risques liés au traitement.

La Commission rappelle :

- **qu'en cas d'échec des mesures d'hygiène du sommeil, le recours aux prises en charge non médicamenteuses telles que les thérapies cognitivo-comportementales est à favoriser avant toute instauration d'un traitement médicamenteux hypnotique,**
- **qu'une évaluation précise et complète de la situation médico-psycho-sociale du patient, ainsi que de ses habitudes du sommeil est à réaliser avant toute prescription d'un traitement hypnotique,**
- **qu'aucune benzodiazépine hypnotique ou molécule apparentée n'a d'indication dans le traitement de l'insomnie chronique ; par ailleurs, le profil de tolérance de ces médicaments expose à des conséquences délétères s'aggravant avec la durée d'exposition (en particulier chez les personnes à risques telles que les personnes âgées),**
- **qu'une dépendance à ces produits est possible, même en l'absence de facteur de risque de dépendance.**

³³ HAS. Fiche mémo - Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire. 2015.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les perturbations du sommeil et le retentissement diurne associé peuvent avoir des conséquences néfastes sur le fonctionnement quotidien et la survenue ou l'aggravation de pathologies somatiques ou psychiques. L'insomnie occasionnelle ou transitoire peut devenir chronique et peut être ainsi source de complications personnelles et sociales avec des répercussions socioprofessionnelles.
- ▶ La spécialité NOXIBEN (eszopiclone) est un médicament à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de NOXIBEN (eszopiclone) est, comme l'ensemble des hypnotiques benzodiazépines et apparentés, faible à court terme et insuffisant au-delà de 4 semaines.
- ▶ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques, parmi lesquelles les thérapies non médicamenteuses et les benzodiazépines et apparentés.
- ▶ NOXIBEN (eszopiclone), comme l'ensemble des hypnotiques benzodiazépines et apparentés, s'inscrit dans une stratégie à court terme en seconde intention dans le traitement des insomnies chez l'adulte, habituellement sur une courte durée et uniquement en cas de troubles sévères, invalidants ou générant une détresse extrême, au regard des alternatives médicamenteuses disponibles.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du caractère invalidant des troubles du sommeil avec un retentissement quotidien et des conséquences à long terme,
- de la prévalence élevée de ces troubles,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié :
 - l'absence d'impact supplémentaire sur la morbidité compte tenu des données d'efficacité et de tolérance limitées disponibles principalement à court terme *versus* placebo,
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie faute de donnée,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins faute de donnée,
- et du risque de survenue de conséquences délétères de ce médicament au regard de celles observées pour la classe des benzodiazépines et apparentés, ayant un impact sur la collectivité (accidents, chutes, dépendance, toxicomanie, etc.),

NOXIBEN (eszopiclone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NOXIBEN (eszopiclone) est faible dans le traitement des insomnies chez l'adulte, habituellement sur une courte durée et uniquement en cas de troubles sévères, invalidants ou générant une détresse extrême.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 15%**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration d'une supériorité de l'eszopiclone *versus* placebo dans 7 études randomisées en double aveugle (3 d'une durée ≤ 4 semaines et 4 d'une durée de 6 semaines à 6 mois), avec une faible quantité d'effet de l'ordre de 5 à 50 minutes *versus* placebo sur les paramètres du sommeil : latence d'endormissement (+10,8 à +36,9 minutes), temps d'éveil intra-sommeil (+5,5 à +12,0 minutes) et temps de sommeil total (+21,6 à +44,1 minutes),
- de la démonstration de la non-infériorité de l'eszopiclone *versus* zopiclone en termes de score de sévérité de l'insomnie (ISI) évaluée au cours d'une étude monocentrique à 4 semaines,
- de l'absence de donnée permettant d'évaluer la supériorité de l'eszopiclone par rapport aux thérapies non médicamenteuses recommandées en 1ère intention en cas d'échec des mesures d'hygiène du sommeil, et par rapport aux autres hypnotiques,
- du profil de tolérance similaire à celui des autres benzodiazépines et apparentés associé à des conséquences délétères s'aggravant avec la durée d'exposition,

la Commission considère que NOXIBEN (eszopiclone) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement des insomnies chez l'adulte, habituellement sur une courte durée et uniquement en cas de troubles sévères, invalidants ou générant une détresse extrême.

09.3 Population cible

La population cible de NOXIBEN (eszopiclone) correspond à l'ensemble des patients adultes âgés de plus de 18 ans traités pour une insomnie, habituellement sur une courte durée.

En l'absence de donnée épidémiologique française précise permettant de déterminer cette population, la population cible est approchée par la population rejointe incidente, à savoir le nombre de patients traités par une benzodiazépine ou molécule apparentée en 2020, faisant l'hypothèse que la stratégie thérapeutique est stable, et malgré un possible mésusage, tel qu'identifié dans l'étude de l'ANSM¹.

En 2020, selon les données du SNDS, environ 2 977 632 patients ont eu au moins un remboursement d'une benzodiazépine ou molécule apparentée disposant actuellement d'une AMM dans le traitement de l'insomnie primaire transitoire ou occasionnelle (estazolam, loprazolam, lormétazépam, nitrazépam, zolpidem et zopiclone).

Tableau 2. Données de remboursement du SNDS des benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées de 2016 à 2020

DCI	2016	2017	2018	2019	2020
Estazolam	36 347	34 912	30 643	28 259	21 352
Loprazolam	179 562	204 171	189 994	106 937	111 984
Lormétazépam	484 280	562 877	560 590	600 468	568 360
Nitrazépam	31 138	32 968	16 663	1 379	1 325
Zolpidem	2 182 374	1 527 088	963 716	827 184	740 503
Zopiclone	1 483 381	1 911 167	1 907 500	1 853 524	1 833 811
TOTAL	3 957 064	3 596 070	3 285 850	3 052 106	2 977 632

Au total, la population cible de NOXIBEN (eszopiclone) est estimée à environ 2 977 632 patients.

► Conditionnements

Les conditionnements de NOXIBEN (eszopiclone) 1 mg, 2 mg et 3 mg, comprimé pelliculé en boîte de 14 sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Recommandations particulières

La Commission rappelle que la durée de prescription de l'eszopiclone, comme l'ensemble des hypnotiques benzodiazépines et apparentés, ne doit pas dépasser 4 semaines.

Concernant la prise en charge thérapeutique des patients, la Commission rappelle :

- qu'en cas d'échec des mesures d'hygiène du sommeil, le recours aux prises en charge non médicamenteuses telles que les thérapies cognitivo-comportementales est à favoriser avant toute instauration d'un traitement médicamenteux hypnotique,
- qu'une évaluation précise et complète de la situation médico-psycho-sociale du patient, ainsi que de ses habitudes du sommeil est à réaliser avant toute prescription d'un traitement hypnotique,
- qu'aucune benzodiazépine hypnotique ou molécule apparentée n'a d'indication dans le traitement de l'insomnie chronique ; par ailleurs, le profil de tolérance de ces médicaments expose à des conséquences délétères s'aggravant avec la durée d'exposition (en particulier chez les personnes à risque telles que les personnes âgées),
- qu'une dépendance à ces produits est possible, même en l'absence de facteur de risque de dépendance.

Par ailleurs, la Commission maintient ses recommandations :

- d'une meilleure information du public sur les risques de l'utilisation chronique de ces médicaments et sur leur bon usage par la mise en œuvre d'une campagne médiatique percutante et répétée à destination du grand public,
- de renforcer la formation initiale et continue des professionnels de santé sur le bon usage des benzodiazépines et leurs modalités d'arrêt,
- de développer l'usage et l'accès aux prises en charge non médicamenteuses (thérapies cognitivo-comportementales),
- de soutenir les mesures qui pourront être préconisées par l'ANSM, dans le cadre de ses missions pouvant permettre une meilleure utilisation de ces produits.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 25/06/2021 Date d'examen : 06/10/2021 Date d'adoption : 20/10/2021 Date d'audition du laboratoire : 15/12/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>NOXIBEN 1 mg, comprimé pelliculé</u> 14 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC/PVC/Aluminium) (CIP : 34009 302 312 7 2) <u>NOXIBEN 2 mg, comprimé pelliculé</u> 14 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC/PVC/Aluminium) (CIP : 34009 302 312 3 4) <u>NOXIBEN 3 mg, comprimé pelliculé</u> 14 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC/PVC/Aluminium) (CIP : 34009 302 312 0 3)
Demandeur	Laboratoire G.L. PHARMA GmbH
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 09/03/2020 date des rectificatifs et teneur : 27/10/2020 (changement d'exploitant) et 11/06/2020 (ajout d'une taille de conditionnement de 14 comprimés).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I La durée de prescription de ce médicament ne peut dépasser 4 semaines.
Code ATC	N05CF04

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire