



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 décembre 2008

CIRCADIN 2 mg, comprimé à libération prolongée
plaquette(s) thermoformée(s) PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 21 comprimés (CIP 384 141-5)

Laboratoires Lundbeck

Mélatonine
Code ATC : N05CH01

Liste I

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 29 juin 2007

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

1.1. Principe actif

Mélatonine

1.2. Indication

"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."

1.3. Posologie

Voie orale. Avaler les comprimés entiers.

La posologie recommandée est de 2 mg une fois par jour, 1 à 2 heures avant le coucher et après le repas. Poursuivre cette posologie pendant trois semaines.

Utilisation chez l'enfant

CIRCADIN est déconseillé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en raison du manque de données de sécurité d'emploi et d'efficacité.

Utilisation chez l'insuffisant rénal

L'effet d'une insuffisance rénale, quel que soit son degré, sur la pharmacocinétique de la mélatonine n'a pas été étudié. La prudence s'impose lors de l'administration de la mélatonine aux insuffisants rénaux.

Utilisation chez l'insuffisant hépatique

Aucune donnée n'est actuellement disponible sur l'utilisation de CIRCADIN chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les données publiées montrent que le taux de mélatonine endogène augmente de façon marquée durant les heures diurnes en raison d'une clairance réduite chez les insuffisants hépatiques. De ce fait, Circadin est déconseillé chez les insuffisants hépatiques.

1.4. Propriétés pharmacodynamiques

La mélatonine est une hormone naturelle produite par la glande pinéale. Sa structure est voisine de celle de la sérotonine. Au plan physiologique, la sécrétion de mélatonine augmente peu après la tombée de la nuit, atteint son maximum entre 2 et 4 heures du matin et diminue durant la seconde moitié de la nuit. La mélatonine participe au contrôle des rythmes circadiens et à la régulation du rythme jour-nuit. Elle est aussi associée à un effet hypnotique et à une propension accrue au sommeil.

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

N	Système nerveux central
05	Psycholeptiques
C	Hypnotiques et sédatifs
H	Agonistes aux récepteurs de la mélatonine
01	Mélatonine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

En France, des préparations magistrales à base de mélatonine sont prescrites hors du cadre de l'AMM.

Des préparations à base de mélatonine (1 à 5 mg) sous forme de complément nutritionnel sont en vente libre dans de nombreux pays.

2.3. Traitements à même visée thérapeutique

2.3.1 Traitements médicamenteux symptomatiques

Médicaments hypnotiques

Médicaments indiqués dans les troubles sévères du sommeil de l'insomnie occasionnelle et de l'insomnie transitoire

Benzodiazépines (BZD) :

- Loprazolam : HAVLANE[®] 1 mg, comprimé sécable (B/20)
- Lormétazépan : NOCTAMIDE[®] 1 mg et 2 mg, comprimé sécable (Etui de 14)
- Témazépan : NORMISON[®] 10 mg (B/14), 20 mg (B/7), comprimé
- Nitrazépan : MOGADON[®] 5 mg, comprimé sécable (B/20, B/100)
- Estazolam : NUCTALON[®] 2 mg, comprimé (B/20)
- Flunitrazépan : ROHYPNOL[®] 1 mg, comprimé pelliculé sécable (B/7, B/100)

Apparentés aux BZD :

- Zolpidem : STILNOX[®] 10 mg comprimé pelliculé sécable (B/7, B/14) et ses génériques
- Zopiclone : IMOVANE[®] 3,75 mg comprimé pelliculé (B/5, B/14) et IMOVANE[®] 7,5 mg, comprimé pelliculé sécable (B/5, B/14) et leurs génériques

Médicaments indiqués dans l'insomnie, l'insomnie occasionnelle, l'insomnie transitoire ou les troubles sévères du sommeil de l'insomnie occasionnelle et de l'insomnie transitoire

Anti-histaminiques H1

- Doxylamine : DONORMYL[®] 15 mg, comprimé pelliculé sécable et comprimé effervescent (tubes de 10 cp) (Non remboursable)
- Méprobamate + acépromazine : MEPRONIZINE[®], comprimé enrobé sécable (B/30)
- Chlorazépan + acépromazine : NOCTAN[®], comprimé sécable (B/30)
- Alimémazine : THERALENE[®] 5 mg, comprimé pelliculé sécable (FI/50 cp), sirop (Flacon de 150 ml) et solution buvable en gouttes à 4% (FI/30 ml)
- Prométhazine : PHENERGAN[®] 25 mg, comprimé enrobé (B/20)

Médicaments de phytothérapie

Médicament traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil.

Spécialités à base d'aubépine et/ou de passiflore et/ou de valériane. Aucune de ces spécialités n'est remboursable.

2.3.2 Traitements non médicamenteux

- Conseils d'hygiène du sommeil
- Méthodes de relaxation
- Méthodes chronobiologiques
- Contrôle du stimulus
- Méthode de restriction du temps passé au lit

Les thérapies cognitives et comportementales associent conseils d'hygiène du sommeil, contrôle du stimulus, restriction du temps de sommeil et méthodes de relaxation.

- Photothérapie

3. ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

3.1. Données d'efficacité

Le dossier d'enregistrement comporte les résultats de cinq études d'efficacité randomisées contrôlées versus placebo. Les résultats des études NEURIM I (CIRCADIN 2 mg, 40 patients), NEURIM IV (CIRCADIN 0.2, 0.5 et 2 mg, 263 patients) et NEURIM V (CIRCADIN 1, 2, et 5 mg, 393 patients) ont été non concluants ; les données des deux études de dose ont été insuffisantes pour définir la dose étudiée en phase III.

Les deux études de phase III (NEURIM VII¹ et NEURIM IX²) randomisées, double-aveugle, en groupes parallèles ont évalué l'efficacité de la mélatonine LP à la posologie de 2 mg par jour pendant 3 semaines versus placebo chez des patients ambulatoires âgés de 55 ans ou plus avec un diagnostic d'insomnie primaire selon les critères DSM-IV³ (cf. paragraphe 4.3) depuis au moins un mois.

Les patients dont le score moyen de qualité du sommeil du questionnaire LSEQ^{4,5,6,7} était inférieur ou égal à 40 mm, après une période de pré-inclusion de deux semaines sous placebo, n'ont pas été inclus.

Un traitement par psychotrope dans les 2 semaines précédents l'étude NEURIM VII, dans les 3 mois précédents l'étude NEURIM IX et la prise d'un hypnotique ou de tout traitement utilisé comme hypnotique pendant la période de pré-inclusion étaient des critères de non inclusion.

Etude NEURIM VII

Le critère principal d'efficacité était la variation, par rapport à l'état initial, de la moyenne des scores QOS (qualité du sommeil) du questionnaire LSEQ mesurés sur les trois dernières nuits consécutives de la période de 3 semaines de traitement. Un score de 50 mm correspond à "Aucun changement".

Parmi les critères secondaires d'efficacité, les paramètres de l'agenda du sommeil⁸ (QON, QOD) ont été évalués. Les symptômes survenant à l'arrêt du traitement ont été recueillis à l'aide du questionnaire BWSQ⁹.

Cent quatre vingt huit patients, d'âge moyen 68,5 ans, ont été randomisés pour une période double-aveugle de 3 semaines : mélatonine LP (n=94), placebo (n=94). Six patients ont arrêté le traitement (mélatonine 4, placebo 2).

Dix-huit patients ont été exclus de l'analyse en ITT.

A l'inclusion, la moyenne des scores QOS des patients analysés était de 65 mm ; les moyennes des scores BFW, GTS et AFS étaient comprises entre 57 et 61 mm.

1 Lemoine et al. Prolonged release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J. Sleep Res.* 2007; 16:372-380.

2 Wade et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Current Medical research Opinion* 2007; 23(10): 2597-2605.

3 Diagnostic and statistical manual of mental disorder, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association Press; 1994.

4 Parrott AC, Hindmarch I. Factor analysis of a sleep evaluation questionnaire. *Psychol Med.* 1978; 8(2):325-9.

5 Parrott AC, Hindmarch I. The Leeds Sleep Evaluation Questionnaire in psychopharmacological investigations - a review. *Psychopharmacology*, 1980; 71:173-9.

The LSEQ comprises ten individual visual analogue scales (100 mm) which have been shown by factor analysis to assess four discrete, independent domains of sleep and daytime behaviour: Getting To Sleep (Questions 1-3) Quality Of Sleep (Questions 4,5) Awakening From Sleep (Questions 6,7) and Behaviour Following Wakening (Questions 8-10). (Parrott and Hindmarch, 1980).

6 Zisapel N, Laudon M. Subjective assessment of the effects of CNS-active drugs on sleep by the Leeds Sleep Evaluation Questionnaire: a review. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2003; 18(1):1-20.

7 Tarrasch R, Laudon M, Zisapel N. Cross-cultural validation of the Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ) in insomnia patients. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2003; 18(8):603-610.

8 QON = quality of night, QOD = quality of day, échelles graduées de 0 (très mauvaise) à 5 (très bonne).

9 Tyrer P, Murphy S, Riley P. The Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire. *J Affect Disord*, 1990; 19(1):53-61.

Variations des scores par rapport aux valeurs à l'inclusion (mm) :

Critères d'évaluation	Mélatonine LP 2 mg n=82	Placebo n=88	Diff. versus placebo IC 95%	p
LSEQ				
QOS	-22,5 (20,7)	-16,5 (17,8)	-5,97 (-11,87, -0,08)	0,047
BFW	-15,7 (20,2)	-6,8 (16,0)	-8,87 (-14,45, -3,29)	0,002
GTS	-14,5 (19,1)	-14,2 (17,2)	-0,37 (-5,96, 5,22)	ns
AFS	-15,2 (21,4)	-10,2 (18,5)	-5,07 (-11,2, 1,06)	ns
Agenda du sommeil				
QON	0,89 (0,78)	0,46 (0,97)	0,42 (0,14, 0,70)	0,003
QOD	0,42 (0,66)	0,27 (0,67)	0,15 (-0,06, 0,36)	ns
BWSQ (new symptoms)	29% (n=94)	29% (n=93)	-	ns

QOS = Quality Of Sleep (Questions 4,5), BFW = Behaviour Following Wakening (Questions 8-10), GTS = Getting To Sleep (Questions 1-3), AFS = Awakening From Sleep (Questions 6,7).

QON = Quality of Night, QOD = Quality of Day

Etude NEURIM IX

Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de répondeurs définis par une amélioration de la qualité du sommeil (QOS) et du comportement au réveil (BFW) supérieure à 10 mm après 3 semaines de traitement. Parmi les critères secondaires d'efficacité, le PSQI^{1,2} et les paramètres QON et QOD de l'agenda du sommeil ont été évalués.

Parmi les 523 patients pré-inclus (dont 99 placebo répondeurs), 354 patients, d'âge moyen 66 ans ont été randomisés pour une période double-aveugle de 3 semaines: mélatonine LP (n=177), placebo (n=177). 20 patients ont arrêté le traitement : 8 dans le groupe mélatonine LP, 12 dans le groupe placebo.

Les données de 334 patients ont été analysées : mélatonine LP (n=169), placebo (n=165).

A l'inclusion, les moyennes des scores QOS, BFW, GTS, AFS étaient comprises entre 52 et 54 mm. Les scores moyens initiaux de PSQI étaient de 11.

Variations des scores par rapport aux valeurs à l'inclusion (mm) :

Critères d'évaluation	Mélatonine LP 2 mg n=169	Placebo N=165	Diff. versus placebo IC 95%	p
LSEQ				
QOS	-8,6 (16,3)	-4,2 (14,7)	-4,0 (-7,2, -0,8)	0,014
BFW	-7,0 (14,1)	-4,1 (13,9)	-3,0 (-5,9, -0,2)	0,038
GTS	-7,3 (13,3)	-3,6 (11,3)	-3,3 (-5,8, -0,7)	0,013
AFS	-4,5 (13,4)	-2,9 (14,3)	-2,0 (-4,8, 0,8)	ns
PSQI	-2,5 (3,3)	-1,8 (3,3)	-0,6 (-1,3, 0,1)	ns

QOS = Quality Of Sleep (Questions 4,5), BFW = Behaviour Following Wakening (Questions 8-10), GTS = Getting To Sleep (Questions 1-3), AFS = Awakening From Sleep (Questions 6,7).

1 Buysse DJ, Reynolds CF III, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28(2):193-213.

The PSQI is a self-rated questionnaire resulting in a global score between 0 and 21, which assesses sleep quality and disturbances over 1-month time interval. It consists of seven subscores: Sleep quality, Sleep onset latency, Sleep duration, Sleep efficiency, Sleep disturbances, Use of sleeping medication, Daytime dysfunction. Higher score indicate worse sleep quality.

2 Backhaus J, Junghanns K, Broocks A, Riemann D, Hohagen F. Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia. *J Psychosom Res* 2002; 53(3):737-40.

Les variations de scores QON et QOD de l'agenda du sommeil n'ont pas différé de celles observées sous placebo.

3.2. Données de tolérance

Le nombre de patients exposés à CIRCADIN dans le cadre des études cliniques est estimé à 1 361. Trois cent soixante treize patients ont reçu le traitement pendant 6 mois ; 146 pendant au moins un an.

Le premier rapport périodique de pharmacovigilance de CIRCADIN (29.06.2007 - 28.12.2007) estime le nombre de patients exposés au produit à 512 patients-années. Aucune notification spontanée d'effets indésirables n'a été rapportée.

Dans ces essais d'une durée de traitement de 3 semaines, les effets indésirables n'ont pas été plus fréquents sous mélatonine LP que sous placebo (37% versus 32%). Les effets indésirables les plus fréquents (>3%) ont été : céphalées, pharyngites, dorsalgies et asthénie. Dix neuf événements graves ont été rapportés dont 3 décès chez des patients recevant CIRCADIN : 13 patients sous mélatonine LP, 6 patients sous placebo. Ces événements ont été considérés comme non reliés au traitement. Seize patients sous mélatonine LP (1,3%) et 42 patients sous placebo (3,6%) ont arrêté le traitement pour événements indésirables.

La fréquence des événements indésirables n'a pas augmenté à l'arrêt du traitement. Le pourcentage de symptômes évalués à l'aide du questionnaire de Tyrer (BWSQ) n'a pas été augmenté à l'arrêt du traitement.

3.3. Conclusion

Les deux études cliniques de phase III déposées auprès du CHMP en 2005 ont montré une efficacité modeste de CIRCADIN administré pendant 3 semaines à la posologie fixe de 2 mg/j sur la qualité du sommeil et le comportement au réveil mesurés par les scores QOS et BFW du questionnaire LSEQ chez des patients ambulatoires de plus de 55 ans ayant une insomnie primaire. La sévérité de l'insomnie des patients inclus n'a pas été précisée dans l'étude NEURIM VII.

Les variations moyennes des scores QOS ont été supérieures sous mélatonine LP à celles observées sous placebo (différence entre traitement de -4 et -6 mm). Les variations moyennes des scores BFW ont été supérieures sous mélatonine LP à celles observées sous placebo (différence entre traitement de -3 et -9 mm).

Ces variations de scores sur une échelle allant de -50 à +50 mm sont modestes et de pertinence clinique limitée.

Une amélioration d'au moins 10 mm du score QOS et du score BFW a été observée chez 26% des patients sous mélatonine LP versus 15% des patients sous placebo dans l'étude NEURIM IX et chez 47% versus 27% dans l'étude NEURIM VII.

L'analyse des données n'a pas montré de différence de variation des scores AFS relatifs à la qualité du réveil entre les deux groupes. Seule l'étude NEURIM IX a montré une différence de variation très modeste du score relatif à l'endormissement (GTS -3,3 mm) versus placebo.

Ces paramètres du sommeil ont évolué vers les scores initiaux après l'arrêt du traitement.

Les données cliniques de CIRCADIN sont en faveur d'un rapport efficacité/tolérance favorable à court terme.

Néanmoins, les résultats cliniques obtenus sous CIRCADIN ne concernent pas la population gériatrique des personnes de plus de 65 ans polypathologiques ou très âgées, parfois polymédicamentées.

Les risques d'interactions médicamenteuses, cinétiques (métabolisme hépatique par le cytochrome P450 (CYP1A1/1A2)) et pharmacodynamiques, notamment avec d'autres psychotropes, peuvent être limitants. La prudence s'impose lors de l'administration de la mélatonine chez l'insuffisant rénal. CIRCADIN est déconseillé chez l'insuffisant hépatique.

Par contre, aucun phénomène de sevrage ou d'effet rebond n'a été mis en évidence au cours du développement du produit. Le Plan de Gestion des Risques européen inclut une étude évaluant la survenue de symptômes à l'arrêt d'un traitement par CIRCADIN.

Le maintien de l'efficacité de la mélatonine LP dans l'insomnie chronique n'a pas été évalué ; il n'existe pas de données d'efficacité issues d'études contrôlées pour des durées de traitement supérieures à 3 semaines.

La Commission regrette l'absence d'études comparatives directes versus traitements actifs, médicamenteux et non médicamenteux.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les éléments diagnostiques communs d'insomnie incluent les plaintes à type de difficultés d'endormissement et/ou de maintien du sommeil, de réveil trop précoce, ou de sommeil non réparateur ou de mauvaise qualité survenant en dépit de conditions de sommeil favorables. Ces plaintes s'accompagnent d'un retentissement diurne lié au trouble du sommeil nocturne (fatigue, dysfonctionnement social, irritabilité, somnolence...). Ces symptômes nocturnes et diurnes sont présents depuis au moins un mois.

Les perturbations du sommeil et le retentissement diurne associé peuvent avoir des conséquences néfastes sur le fonctionnement quotidien et sur la survenue ou l'aggravation de pathologies somatiques ou psychiques.

Cette spécialité est un traitement à visée symptomatique de l'insomnie primaire.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est modeste.

Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses à cette spécialité.

Intérêt de santé publique :

L'insomnie primaire représente un fardeau de santé publique important. Le fardeau peut être considéré comme modéré dans l'indication du fait d'un nombre plus restreint de patients concernés (patients âgés de 55 ans ou plus) par rapport à la population totale des patients atteints d'insomnie primaire.

L'amélioration du sommeil des patients atteints d'insomnie et la réduction de la surconsommation des benzodiazépines et apparentés constituent un besoin de santé publique. La réponse à ce besoin ne doit pas se limiter à une approche médicamenteuse (formation des prescripteurs, éducation des patients, approches non médicamenteuses, etc...).

L'impact attendu de la mélatonine retard sur l'amélioration de la qualité de vie et sur la réduction de la morbidité liée à l'insomnie n'est pas quantifiable, notamment en raison de l'absence de comparaison directe avec les traitements disponibles.

La transposabilité des résultats n'est pas garantie compte tenu de la difficulté à poser en pratique le diagnostic d'insomnie primaire, et du manque de données selon la sévérité de l'insomnie.

L'intérêt d'un traitement à court terme dans l'insomnie chronique pose question, de même que la prise en charge des patients à l'arrêt de ce traitement.

CIRCADIN pourrait apporter une réponse partielle au besoin de santé publique en permettant de réduire la surconsommation des benzodiazépines et apparentés et la iatrogénie qui leur est associée.

Toutefois, compte tenu des données disponibles à ce jour, CIRCADIN n'a pas d'intérêt de santé publique. Il est fortement regrettable de ne pas disposer de données sur une éventuelle épargne en benzodiazépines et apparentés qui pourrait constituer un intérêt de santé publique.

Le Service Médical Rendu attribué à cette spécialité est faible. Ce Service Médical Rendu attribué pour 18 mois est conditionnel. Son maintien est lié à l'appréciation de la mesure de l'impact de l'utilisation de CIRCADIN sur la consommation des hypnotiques de type benzodiazépines ou apparentés en France; il sera réévalué dans 18 mois à compter de la date d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, au vu des résultats de suivi demandés par la Commission (cf. paragraphe 4.5). Il sera remis en cause en cas d'inscription Sécurité Sociale d'une spécialité dont le rapport efficacité/tolérance dans l'insomnie serait supérieure.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte-tenu de la faiblesse des données cliniques d'efficacité présentées, la Commission de la Transparence considère que CIRCADIN n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu dans la prise en charge de l'insomnie primaire.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{1,2}

Différentes catégories d'insomnies ont été répertoriées selon la chronicité ou l'étiologie présumée des troubles du sommeil (DSM-IV, ICSD-2³).

"L'insomnie primaire définie dans le DSM-IV est à l'origine d'une souffrance marquée ou d'une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants. La perturbation du sommeil ne survient pas exclusivement au cours d'un autre trouble du sommeil, d'un trouble mental et n'est pas liée aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale."

Cette définition recouvre certains diagnostics de la classification ICSD-2 comme l'Insomnie psychophysiologique, la Mauvaise perception du sommeil, l'Insomnie idiopathique et certains cas de Mauvaise hygiène de sommeil.

La recherche d'une insomnie secondaire ou comorbide, liée à une pathologie somatique ou psychique, à un trouble du rythme circadien, à des facteurs toxiques et/ou environnementaux (alcool, café, tabac, autres psychostimulants, médicaments, bruit...) doit s'avérer négative.

L'âge est un facteur d'appréciation notable dans la plainte d'insomnie. Chez le sujet âgé, on constate trois particularités : un sommeil polyphasique, une avance de phase et un aplatissement du rythme veille-sommeil. Le coucher et le réveil matinal précoces sont physiologiques. Les éveils intra-sommeil augmentent en nombre et en durée. L'index d'efficacité du sommeil est réduit. Le sommeil diurne s'organise en siestes de plus en plus fréquentes et longues.

Une méta-analyse⁴ sur les paramètres objectifs de sommeil des bons dormeurs a montré que la latence d'endormissement augmentait avec l'âge, que le temps de sommeil total diminuait et que l'éveil intra-sommeil augmentait.

Ces notions doivent être portées à la connaissance du patient afin d'éviter la mise en place de traitements intempestifs.

Dans tous les cas d'insomnie, il convient de s'assurer que le patient insomniaque aura bien compris et observe les règles essentielles d'hygiène du sommeil concernant les horaires de coucher et de lever, les conditions d'environnement (bruit, lumière, température), le temps passé au lit, l'activité physique, la prise inopportune de stimulants.

La prescription d'hypnotiques doit s'inscrire dans une stratégie à court terme. Une stratégie d'arrêt de ces traitements devrait être d'emblée mise en place avec le patient.

Les traitements par benzodiazépines ou apparentés, indiqués dans les troubles sévères du sommeil dans le cadre d'une insomnie occasionnelle ou d'une insomnie transitoire sont largement prescrits dans l'insomnie chronique, le plus souvent en prise prolongée. Ces traitements peuvent provoquer des effets résiduels, des troubles de la mémoire et une altération des fonctions cognitives. Le rapport bénéfice/risque chez le sujet âgé est discuté⁵, notamment lors de traitements prolongés (hors AMM) favorisés par un état de pharmacodépendance. Les sédatifs antihistaminiques ne sont pas recommandés chez le sujet âgé. L'indication de CIRCADIN est limitée à l'insomnie primaire du patient de plus de 55 ans. La phytothérapie peut être utilisée en cas de troubles mineurs du sommeil.

Les techniques non médicamenteuses, peu développées en France, et donc peu accessibles, sont particulièrement indiquées dans l'insomnie chronique (primaire ou secondaire) mais peuvent être

1 Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Recommandations pour la pratique clinique HAS, décembre 2006

2 Rapport sur le thème du sommeil. Ministère de la santé et des solidarités. Décembre 2006

3 The international classification of sleep disorders : Diagnostic & Coding Manual, ICSD-2. 2nd ed. Westchester, Ill: American Academy of Sleep Medicine; 2005.

4 Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals : developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 2004;27:1255-73.

5 Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331:1169-76.

proposées dans l'insomnie aiguë d'ajustement (liée à un évènement stressant ou à une situation nouvelle équivalant à un stress), occasionnelle et transitoire, pour éviter une chronicisation du trouble. Il s'agit des méthodes de relaxation, des méthodes chronobiologiques, des méthodes de contrôle de stimulus et de restriction du sommeil.

Les thérapies cognitives et comportementales qui associent ces approches sont largement recommandées par les experts dans la prise en charge de l'insomnie chronique, notamment l'insomnie primaire.

Certains troubles du rythme veille-sommeil du sujet âgé seraient susceptibles d'être améliorés par la photothérapie.

Le recours à une consultation spécialisée se justifie dans certains cas particuliers :

- insomnie rebelle au traitement bien conduit,
- suspicion d'une cause organique pouvant justifier d'un enregistrement du sommeil (syndrome des jambes sans repos, mouvements périodiques nocturnes, troubles respiratoires ou troubles du rythme cardiaque au cours du sommeil),
- insomnie chronique inexplicée, atypique ou particulièrement complexe, avec important retentissement diurne.

4.4. Population cible

Une grande disparité de la prévalence de l'insomnie est observée parmi les études épidémiologiques réalisées sur les troubles du sommeil.

Dans l'étude Léger¹ menée en France en 1997 auprès de 12 778 personnes âgées de 18 ans et plus, la prévalence de l'insomnie (au moins une des 4 plaintes : difficultés d'endormissement, réveils nocturnes, réveil trop précoce, sommeil non réparateur) au moins trois nuits par semaine sur une période d'au moins un mois accompagnés d'un retentissement diurne (critères DSM-IV d'insomnie) a été observée dans 19% des cas. Dans les tranches d'âge 50-65 ans et supérieures à 65 ans, le pourcentage a été de 20%.

Une insomnie sévère (au moins 2 plaintes avec retentissement diurne) a été observée chez 9% des personnes (11,6% dans la tranche d'âge 50-65 et 12,5% chez les plus de 65 ans).

D'après les données de l'étude Ohayon² menée en France en 1993 auprès de 5 622 personnes âgées de 15 ans et plus, la prévalence de l'insomnie (plainte à type de difficultés d'endormissement et/ou de maintien du sommeil, de réveil trop précoce, ou de sommeil non réparateur ou de mauvaise qualité s'accompagnant d'une insatisfaction liée au trouble du sommeil ou de la prise d'un traitement hypnotique) a été de 18,6%. Une insomnie primaire (DSM-IV) a été observée chez 73 personnes (22% étaient âgées de plus de 65 ans, 33% de 45 à 64 ans).

Au 1^{er} janvier 2008, la population de la France métropolitaine et des départements d'outre-mer de plus de 15 ans est estimée à 51,9 millions d'habitants. D'après l'étude Ohayon, la prévalence de l'insomnie primaire dans la population générale est de 1,3% soit environ 670 000 personnes. Si l'on estime à environ 40% le pourcentage de personnes âgées de plus de 55 ans dans cette population, le nombre de personnes susceptibles de recevoir un traitement par mélatonine LP pour insomnie primaire est d'environ 270 000. Cette estimation de la population cible est issue de données épidémiologiques basées sur des critères DSM-IV dont la transposabilité en vie réelle est discutable.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics de la spécialité CIRCADIN 2 mg (B/21) dans l'indication (donc chez des patients de plus de 55 ans) et aux posologies de l'AMM, pour une durée de 18 mois.

Compte tenu du service médical rendu conditionnel attribué à CIRCADIN, la Commission de la Transparence souhaite disposer de données permettant d'évaluer l'impact de l'utilisation de CIRCADIN sur la consommation des hypnotiques de type benzodiazépines ou apparentés en France

1 Léger D, Guilleminault C, Dreyfus JP, Delahaye C, Paillard M. Prevalence of insomnia in a survey of 12 778 adults in France. *J Sleep Res* 2000;9:35-42.

2 Ohayon M, Caulet M, Lemoine P. Comorbidity of mental and insomnia disorders in the general population. *Comprehensive Psychiatry* 1998;39(4):185-97.

et en particulier de données de suivi à 18 mois des remboursements de la CNAMTS et des ventes des hypnotiques, notamment de CIRCADIN. Les co-prescriptions de ces médicaments, de même que les recours à une benzodiazépine ou apparentée dans les suites immédiates d'une prescription de CIRCADIN seront aussi dénombrés. Les données qui seraient fournies par la firme seront considérées.

De plus, la Commission de la Transparence souhaite la mise en place d'une étude de suivi des patients traités par CIRCADIN permettant de connaître :

- . les caractéristiques des patients traités (sexe, âge, type et sévérité de l'insomnie, etc.),
- . les conditions réelles d'utilisation de CIRCADIN (notamment la posologie, la durée du traitement, les traitements antérieurs, les traitements concomitants),
- . l'impact du traitement par CIRCADIN sur le parcours de soins des patients traités dans le cadre de leur insomnie (prescription de benzodiazépines et apparentés, approches non médicamenteuses, etc.). La durée du suivi des patients sera déterminée par un comité scientifique indépendant.

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque français, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée. L'analyse du protocole s'effectuera en lien avec l'Afssaps au regard des objectifs qui la concernent.

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription libellées dans l'AMM (un comprimé par jour pendant trois semaines). La Commission attire l'attention sur la durée de prescription de CIRCADIN qui est de 21 jours et non de 28 ou 30 jours.

4.5.2 Taux de remboursement : 35%