



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 février 2026

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

Examen - Inscription - CIRCADIN 2 mg (mélatonine) (CT-21565)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Monsieur Richaud est présent. On va le faire rentrer pour l'évaluation de CIRCADIN, encore une fois la mélatonine.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer Monsieur Richaud en situation de conflit d'intérêts.

(Alexandre Richaud rejoint la séance.)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour Monsieur Richaud. Merci de venir nous aider à évaluer le CIRCADIN dans l'indication qui est retenue. Le dossier va être présenté par notre cheffe de projet. Il n'y a pas de contribution d'association et vous êtes notre expert que nous écouterons avec intérêt.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, vous examinez une nouvelle demande de primo-inscription de la spécialité CIRCADIN à base de mélatonine à libération prolongée à la dose de 2 milligrammes sous forme de comprimés à libération prolongée. Il s'agit d'une demande d'inscription en ville et à l'hôpital dans l'indication AMM suivante : 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. CIRCADIN a obtenu une AMM centralisée en juin 2007 et a fait l'objet de plusieurs dispositifs dérogatoires, ATU, RTU, entre 1998 et 2015, dans les troubles du rythme veille-sommeil de l'enfant et de l'adulte dans des maladies rares.

Aujourd'hui, pour ce dossier, le laboratoire revendique un SMR faible, une ASMR V dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP.

La Commission avait déjà examiné une première demande de primo-inscription de CIRCADIN dans la même indication en 2018 et avait octroyé un SMR faible et une ASMR V dans la prise en charge de l'insomnie primaire du sujet âgé de moins de 55 ans. Néanmoins, le SMR était conditionnel pour une durée de 18 mois et son maintien a été conditionné par l'obtention de données sur l'impact de l'utilisation de CIRCADIN sur la consommation des hypnotiques de type benzodiazépines ou apparentés en France. Il s'agissait notamment des données de suivi à 18 mois de remboursement et des données en tête des hypnotiques, et également des données de co-prescription et de recours à une benzodiazépine ou apparenté suite à une prescription de CIRCADIN. Ces données n'ont pas été fournies par le laboratoire.

Aussi, lors de l'évaluation de 2018, la commission avait souhaité disposer d'une étude de suivi des patients traités par CIRCADIN avec les caractéristiques des patients, les conditions réelles d'utilisation de la molécule et l'impact du traitement sur le parcours de soins, étude qui n'a pas non plus été fournie. Dans ce contexte, il n'y a jamais eu d'inscription de CIRCADIN au JO dans cette indication et donc pas de prise en charge par la solidarité nationale suite à notre avis.

Un rappel des données qui avaient été précédemment évaluées dans la première primo-inscription de 2018. Il s'agissait de deux études cliniques de phase III, NEURIM VII et NEURIM IX, comparatives versus placebo, randomisées en double aveugle, évaluant l'efficacité de la mélatonine LP pendant trois semaines chez des patients ambulatoires âgés de 55 ans ou plus avec un diagnostic d'insomnie primaire d'au moins un mois. La supériorité de la mélatonine LP avait été démontrée par rapport au placebo sur l'amélioration du score qualité du sommeil du questionnaire LSEQ. C'est un questionnaire spécifique du sommeil composé de quatre items dont la qualité du sommeil, mesurés à l'aide de deux questions qui sont évaluées par une échelle visuelle analogique. Ce score de qualité du sommeil avait été mesuré sur les trois dernières nuits consécutives de la période de traitement de trois semaines et il avait été observé une amélioration de -6 millimètres sur cette échelle.

Le deuxième critère était le pourcentage de répondeurs, défini par une amélioration d'au moins 10 millimètres après trois semaines de traitement, des scores qualité du sommeil et comportement au réveil du même questionnaire. Il avait été observé au cours de l'étude NEURIM VII 47 % de répondeurs pour la mélatonine versus 27% dans le groupe placebo ; et au cours de l'étude NEURIM IX, 26 % de répondeurs chez les patients traités par la mélatonine LP contre 15 % chez les patients traités par placebo.

Aujourd'hui, pour cette nouvelle demande de primo-inscription, le laboratoire nous a fourni uniquement des études bibliographiques : deux études réalisées par le même auteur, Wade, publiées en 2010 et 2011. Il s'agit d'études de supériorité, de phase III, randomisées, en double aveugle, multicentriques, comparatives versus placebo chez des adultes atteints d'insomnie primaire après trois semaines de traitement. Dans chaque étude, la population d'étude était des sous-groupes de patients, d'une part âgés de 65 à 80 ans pour l'étude de 2010, avec un total de 281 patients; et dans un sous-groupe de patients âgés de 55 ans ou plus dans l'étude de 2011, avec un total de 58 patients. Le critère de jugement principal était un co-critère de jugement, pour lequel il n'y avait pas de gestion de l'inflation du risque alpha. Il s'agissait pour les deux études de la latence d'endormissement à trois semaines.

Il a été observé dans l'étude de 2010 une amélioration de la latence d'endormissement avec une diminution d'environ 15 minutes chez les patients âgés de plus de 65 ans ; et une diminution de la latence à trois semaines d'environ 7 minutes chez les patients âgés d'au moins 55 ans. En l'absence de gestion du risque alpha, les critères de jugement secondaire étaient exploratoires. On avait notamment le temps de sommeil total à trois semaines, qui variait selon les études de 8 à 11 minutes, et également la latence d'endormissement à 26 semaines, puisque le traitement, bien qu'indiqué à court terme, peut être prescrit jusqu'à 13 semaines. On observait, selon les études, une diminution de la latence d'endormissement de 7 à 15 minutes.

La qualité de vie était exploratoire et concernant la tolérance, les effets indésirables observés étaient comparables à ceux connus. On n'a pas observé de syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement au cours des études.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du Docteur Richaud, à qui je cède la parole.

M. RICHAUD.- Je suis psychiatre de formation et médecin du sommeil. Je suis chef de clinique à Bordeaux et je partage mon temps entre la psychiatrie et le service de médecine du sommeil du CHU de Bordeaux. À ce titre, je vois pas mal de patients qui souffrent d'insomnie, soit dans des insomnies pures et dures, soit dans des contextes de comorbidité et de troubles psychiatriques.

Un bref rappel de la pathologie : les troubles de l'insomnie sont définis dans deux grandes bibles qui sont, pour les psychiatres, le DSM et pour les médecins du sommeil, l'ICSD. L'insomnie est extrêmement prévalent. On retrouve classiquement 6 à 10 % de prévalence mondiale, parfois un peu plus. Notamment, il y a un effet qui augmente avec l'âge. On trouve des études qui retrouvent jusqu'à 40 % chez les plus de 65 ans. Cela touche un peu plus les femmes. La problématique de l'insomnie, c'est la dette de sommeil qui en découle, et l'impact sur le fonctionnement diurne des gens. On a à la sur la diminution des capacités attentionnelles et cognitives qui fait perdre de l'argent à la société par ce biais, l'impact sur l'humeur, cela donne un peu plus de dépression, cela rend irritable, cela fait un peu flamber l'anxiété. Il ne faut pas oublier que la dette de sommeil rend somnolent et, à ce titre, cause un risque accidentogène. J'ai retrouvé le chiffre de 30 milliards d'euros comme enjeu économique majeur par an en France, en ayant un impact sur le PIB.

Dans ce qui est recommandé actuellement, on a eu la chance d'avoir des recommandations européennes assez récentes, qui font un peu la différence entre l'insomnie aiguë et l'insomnie chronique, où l'on est au-delà de trois mois. En première intention, ils recommandent la thérapie cognitive et comportementale de l'insomnie, pas du tout une approche pharmacologique. Il faut bien avoir conscience qu'en France, l'accès à la TCC de l'insomnie est extrêmement compliqué. Il y a très peu de gens qui sont formés. En général, ce sont des psychologues et pas des médecins, donc ce n'est pas remboursé. Il y a vraiment un biais de sélection des patients là-dessus. En général, quand les gens vont consulter, c'est qu'ils sont déjà sur une insomnie chronique, il y a trois mois d'attente.

La deuxième ligne concerne les médicaments. Pour l'insomnie aiguë, il y a les benzodiazépines et une nouvelle classe de médicaments, plus si nouvelle que ça puisqu'elle est présente en Europe depuis quelques années et en France depuis deux ans. Ce sont les DORA, les antagonistes du récepteur de l'orexine, notamment le daridorexant. Parfois, on utilise quelques doses hors AMM d'antidépresseurs sédatifs ou d'antipsychotiques, même si ce n'est pas recommandé.

Pour l'insomnie chronique, seules deux molécules sont recommandées : le daridorexant, qui a pleinement son intérêt dans ce cadre, et la mélatonine à libération prolongée pour l'insomnie chronique chez des patients de plus de 55 ans. C'est ce que nous disent les recommandations. Actuellement, on peut comparer la mélatonine LP aux benzodiazépines, aux TCC de l'insomnie et au daridorexant, même si, on n'a pas énormément d'études comparatives, voire pas du tout. Ces études sont souvent menées contre placebo.

Le problème actuel est que c'est un besoin partiellement couvert. Il y a une facilité de recours aux benzodiazépines, qui ne sont pourtant recommandées que dans l'insomnie aiguë, mais le mésusage est très important avec ce genre de molécule. Je prends l'exemple du NOCTAMIDE : c'est 80 % de mésusage. Dès qu'on prescrit cette molécule, on sait qu'elle sera gardée trop

longtemps. En fonction des molécules, c'est 8 ou 12 semaines maximum. Au final, on se retrouve à traiter des gens qui ont une insomnie chronique avec des benzodiazépines, ce qui n'était pas recommandé initialement. C'est très pourvoyeur d'iatrogénies, de chutes, d'augmentation de maladie d'Alzheimer et de démence chez la personne âgée. Il y a vraiment une place pour d'autres molécules.

J'ai travaillé sur trois études qu'elle n'a pas présentées. En effet, il y a eu une étude de 2011, celle de Lemoine, qui n'était pas exceptionnelle, ce n'est peut-être même pas la peine d'en parler. Les populations des trois études, et surtout des deux études de Wade qui concernent les mêmes patients, étaient plutôt bien définies. À chaque fois, la comparaison se faisait contre placebo. Il aurait été très bien d'avoir des études comparatives contre une autre intervention, comme les thérapies de l'insomnie, ou les DORA ou même les benzodiazépines, mais cela n'existe pas.

Les critères de jugement principaux étaient des critères intermédiaires et surtout très subjectifs, ce qui est un peu le problème. En même temps, on travaille avec des symptômes, où des choses sont subjectives, et le ressenti du patient, notamment dans l'insomnie, est extrêmement important. Mais c'est vrai qu'on aime bien, de temps en temps, avoir des données chiffrées et objectives par polysomnographie sur la latence d'endormissement réelle. On regarde en polysomnographie deux choses essentiellement : la latence d'endormissement initiale et l'allongement du temps de sommeil la nuit pour que les gens sortent de cette dette de sommeil. Les études proposées ne portaient pas là-dessus, il n'y avait pas de polysomnographie.

Les trois études, notamment les deux de Wade, manquaient de puissance. En effet, elles sont parties sur des patients de 18 à 80 ans pour finalement n'étudier que les patients de plus de 55 ans, ou de plus de 65 ans, ce qui fait qu'on n'a pas la puissance nécessaire pour conclure.

La taille de l'effet dans la première étude de Wade était d'environ une diminution de 15 minutes sur la latence d'endormissement perçue ; le perçu est tout de même important.

Dans l'autre étude, celle de Lemoine qui n'a pas été présentée, les gens augmentaient la qualité de leur nuit. Ceci dit, bien qu'ils augmentaient la qualité de leur nuit, ils remplissaient encore les critères d'insomnie. C'étaient juste des insomniaques plus satisfaits, mais qui restaient insomniaques.

Un point important pour le coût de ces études, c'est qu'il semblerait que l'activité de ce médicament se maintienne sur le long terme, jusqu'à 26 semaines. C'est quelque chose que les benzodiazépines ne font pas ; on sait qu'au bout de quelques semaines, 8 à 12 semaines, parfois un peu plus, on perd l'effet. On reparlera de la comparaison avec les benzodiazépines. Sur le plan de la tolérance, la mélatonine, même d'expérience de clinicien, est extrêmement bien tolérée. Il n'y a quasiment pas d'effets secondaires. Je n'ai jamais eu beaucoup de retours sur la mélatonine. Parfois, on prévient les patients que cela peut donner un peu de cauchemars, mais je ne suis même pas sûr que cela remonte dans les essais cliniques.

Surtout, il n'y a pas de sevrage, d'accoutumance ou de dépendance décrite, ni de phénomène de rebond à l'arrêt, contrairement à ce que l'on observe avec les benzodiazépines.

Au total, les études étaient très hétérogènes, celles de Wade étaient un peu mieux. Les critères de jugement étaient intermédiaires, subjectifs et ont manqué de puissance sur toutes les études. Je ne redétaille pas. Wade et al se sont un peu compliqué la tâche : ils ont utilisé un seuil de l'insomnie à 20 minutes, alors que classiquement on parle plutôt de 30 minutes. Sinon, on inclut trop de monde et on a trop de patients insomniaques, ce qui rend encore plus difficile de montrer une efficacité avec ce seuil de 20 minutes. De toute façon, au final, le groupe de patients était trop faible.

Les études présentées, celles qui avaient été soumises une première fois en 2008 et les nouvelles, ne montrent pas vraiment d'impact sur la morbi-mortalité. On n'a que des critères qui sont intermédiaires. Par contre, sur l'organisation des soins, je pense tout de même que cela peut faire la différence. C'est une molécule que l'on est content d'avoir comme clinicien. On aimerait bien qu'elle soit remboursée, et je vous en parlerai peut-être un peu plus tard, notamment pour des patients qui ont des troubles psychiatriques. C'est une prescription simplifiée par rapport aux autres possibilités sur le marché actuellement. Elle ne demande pas la même surveillance que les benzodiazépines ou que le daridorexant. Il y a aussi peu d'impact sur la qualité de vie. On a peu de données sur la qualité de vie dans les quelques études, les gens sont un peu moins fatigués en journée, mais ce n'est pas non plus mirobolant.

Si on compare la taille d'effet entre la mélatonine LP et les benzodiazépines, les benzodiazépines nous donnent à peu près la même chose. On est sensiblement pareils, si ce n'est qu'on maintient l'effet dans le temps. Il ne faut pas tant regarder la taille de l'effet de la mélatonine que la balance bénéfique/risque. Comme le risque est assez faible, cela fait au final une balance qui est plutôt favorable. La population cible, on l'a déjà dit, ce sont les patients de plus de 55 ans. Probablement que les patients qui sont encore plus âgés tireraient encore plus de bénéfices de ces molécules. Il n'y a pas de recommandation particulière pour la prescription.

Je crois que j'en ai fini. Merci.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci beaucoup. En attendant que des questions arrivent, je vais vous en poser une. Nous avons, il n'y a pas longtemps, évalué la mélatonine dans certaines indications thérapeutiques, en particulier dans des maladies rares. On nous a précisé que, suivant les indications, en particulier le type d'insomnie, on pouvait avoir recours soit à la mélatonine à libération immédiate, soit à la mélatonine à libération prolongée. Éventuellement, dans votre pratique, chez les personnes plus âgées, et dans la pratique du traitement de l'insomnie, est-ce quelque chose qui peut avoir de l'importance ?

M. RICHAUD. - Le clinicien va vous répondre oui. Si on regarde les recommandations européennes, elles disent que dans l'insomnie, la mélatonine à libération immédiate n'a pas montré son efficacité, ils ne l'utilisent pas et ne la recommandent pas. Cependant, en tant que clinicien, j'utilise tout de même beaucoup la mélatonine à libération immédiate, soit en préparation magistrale, soit en complément alimentaire, et ça marche bien, notamment pour les insomnies de maintien. Il y a trois types d'insomnies : l'insomnie d'endormissement, l'insomnie de maintien, où les gens vont un peu hacher leur nuit, et l'insomnie de réveil matinal précoce. Je mets volontiers de la libération prolongée sur les insomnies de maintien, notamment chez la personne âgée, où on sait que leur taux de mélatonine a tendance à

s'effondrer un peu au cours de la nuit. Mais pour les sujets un peu plus jeunes, où l'on n'est pas dans le cadre de l'AMM du CIRCADIN et qui ont vraiment des insomnies d'endormissement, je mets volontiers au moins 3 milligrammes de mélatonine à libération immédiate. Ça marche bien. Oui, il y a vraiment une différence entre la LI et la LP.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Deuxième point sur lequel on avait discuté également c'était celui du possible mésusage de la mélatonine lié justement à l'utilisation non pharmaceutique, mais par l'alimentation. Est-ce quelque chose qui se pose dans votre pratique, ce problème de mésusage ?

M. RICHAUD.- Si on entend par mésusage le fait de dépasser la dose de 1,9 milligramme, je vais dire que j'encourage régulièrement le mésusage. Ce que je voulais dire tout à l'heure par rapport aux patients qui souffrent de troubles psychiatriques, c'est que souvent, ils ont un peu moins de revenus que les autres et la mélatonine coûte cher. Quand je leur fais des préparations magistrales, ça revient vite à 25-30 euros par mois et la plupart ne peuvent pas se le permettre. Ce que je leur dis, c'est d'acheter de la mélatonine à 1,9 milligramme en vente libre, la législation n'est pas la même sur le complément alimentaire, et de doubler les doses.

Maintenant, en termes de mésusage pur et dur, je n'ai jamais eu de cas de patients qui me disaient qu'ils faisaient fois dix sur les doses, ou de dépendance à la mélatonine.

Le problème, c'est qu'on a vu fleurir dans les rayons de la pharmacie la place de la mélatonine. Avant, c'était un petit rayon, il y avait peut-être un ou deux laboratoires qui faisaient ça en complément alimentaire. Maintenant, ils s'y sont tous mis. On ne sait pas trop ce qu'il y a dedans. Je crois qu'il y avait une étude de l'UFC-Que Choisir qui est un peu vieille, qui disait qu'au final, ce n'est pas du tout de la qualité pharmaceutique, c'est fait dans une arrière-cuisine, avec plus ou moins 30 % de mélatonine dedans. Au final, on ne sait pas exactement ce qu'on donne aux patients. Ça aurait été pas mal qu'on ait un accès un peu plus facilité à la mélatonine, LI ou LP, et de via le CIRCADIN.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Dominique Trépoles, Hugues Blondon.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Pour rebondir sur ce que vous disiez pour la mélatonine qui est vendue en pharmacie, effectivement, ils associent cela avec des plantes aussi. C'est vrai que le sommeil est un vrai sujet et il y a beaucoup de demandes de la part des patients. Les pharmacies proposent des prix vraiment pas chers, il faut le dire, donc ils viennent en acheter. Mais c'est vrai que je n'ai jamais remarqué qu'il y avait un problème d'addiction, contrairement au DONORMYL. Il y a d'autres molécules en vente libre, comme le DONORMYL, qui pour moi ne devraient même pas exister, parce que là, ça rend les gens addicts.

M. RICHAUD.- C'est sûr que, comparé à ce qui existe déjà sur le marché, l'accoutumance et la dépendance sont sans commune mesure avec les benzodiazépines.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Oui, tout à fait. C'est vrai qu'à choisir, c'est mieux la mélatonine que les benzodiazépines. Je suis d'accord.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Hugues Blondon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Merci pour votre présentation. Vous avez dit à plusieurs reprises que les études de Wade étaient de faible puissance, mais finalement, elles prenaient plusieurs centaines de patients et au fond, elles ont atteint leur objectif puisqu'elles ont démontré une différence qui était statistiquement significative entre les deux bras.

En revanche, je suis frappé par le fait que la quantité d'effet est tout de même minimale : 8 minutes de sommeil en plus par nuit, ce n'est tout de même pas grand-chose. Est-ce un bénéfice réel pour les patients ? Pareil, une différence de latence d'endormissement d'une dizaine de minutes, est-ce vraiment significatif en termes de qualité de vie et de ressenti pour les patients ? C'est un peu la question qu'on se pose, n'étant pas spécialiste, la question.

M. RICHAUD.- Quand je disais qu'elles étaient un peu faibles, c'est qu'elles ont tout de même tendance à conclure en sous-groupe sur les plus de 65 ans et les plus de 55 ans. Les conclusions sont à prendre avec quelques pincettes. Effectivement, on a le même problème que pour les benzodiazépines, avec le truc en plus que cela ne dure pas dans le temps : c'est minime, c'est à la marge. Un quart d'heure sur une nuit, quand on en dort quatre, cela fait la différence. Un quart d'heure sur une nuit, quand on en dort huit, cela moins.

Le problème des benzodiazépines, c'est que les gens oublient qu'ils ont mal dormi. Il y a vraiment un effet « waouh » où ils oublient qu'ils ont passé une nuit affreuse, donc ils sont très satisfaits. On n'a pas cela avec la mélatonine. Au final, j'aurais tendance à dire que cela fait tout de même une différence. Les patients que j'ai eus en clinique et qui gardent la mélatonine restent satisfaits et on les aide tout de même, sinon, on n'a vraiment pas grand-chose d'autre. En plus, les écarts types ne sont pas énormes. Au mieux, on gagne 20 minutes, au pire, on gagne 6 minutes. Ce n'est pas énorme. Je dirais que cela peut faire une petite différence, mais pas mirobolante non plus. On n'allonge pas tant que cela le temps de sommeil. Ce n'est même pas la latence d'endormissement qui compte, c'est l'allongement total du temps de sommeil qui n'est pas vraiment mentionné dans les études.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- La cheffe de projet veut-elle rajouter un commentaire ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, sur le temps de sommeil total. On disait que cela pouvait faire la différence selon le temps de sommeil total. Dans les études, le temps de sommeil total des patients à l'inclusion n'était pas précisé. On ne sait pas s'ils dormaient 4 heures ou 10 heures, par exemple.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Patrick Niaudet.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Dans votre expérience, la mélatonine pourrait-elle permettre de diminuer la dose de benzodiazépines chez certains patients très dépendants ?

M. RICHAUD.- D'expérience, je me sers volontiers de mélatonine, notamment de mélatonine à libération prolongée pour les sevrages en benzodiazépines, parce que la mélatonine à libération prolongée a tendance à améliorer un peu la continuité du sommeil, c'est-à-dire réduire un peu les réveils nocturnes. Mais cela, c'est de l'expérience, je n'ai pas les études à

l'appui. On sait qu'on approfondit un peu le sommeil avec les benzodiazépines. Quand on va faire un sevrage en benzodiazépines, il faut y aller tout doucement. Parfois, on met des semaines et des semaines, voire des mois à les enlever. Je mets volontiers un peu de mélatonine au moment où on va commencer à amorcer une baisse, et je pense que cela les aide un peu. C'est peut-être un effet placebo, en disant « on va vous donner autre chose ». Il y a de cela, mais cela améliore la continuité du sommeil et donc la perception d'un sommeil de meilleure qualité en est renforcée.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- La réponse est plutôt positive.

M. RICHAUD.- Plutôt oui. En refaisant un peu de bibliographie, j'ai trouvé une étude de 1999 sur 20 patients dans chaque bras, en sevrage de benzodiazépines avec ou sans mélatonine LP, et les données ne sont pas extrêmement probantes.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Monsieur Richaud, merci beaucoup. Je crois que vous nous avez apporté des éléments d'éclaircissement sur un dossier qui reste un peu fragile.

M. RICHAUD.- Le dossier est fragile. C'est vrai que cela paraît difficile de changer les conclusions par rapport à la dernière fois, puisqu'ils n'ont pas démontré franchement mieux.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On va vous remercier. C'était tout à fait intéressant et on va délibérer.

(Alexandre Richaud quitte la séance.)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est la soirée des dossiers un peu délicats, mais pas dans le sens où on les a d'habitude. Finalement, il n'y a pas d'éléments. Il y a probablement tout de même un effet, quelques études semblent le soutenir. Je crois que l'élément le plus important, c'est que c'est une alternative à l'utilisation de benzodiazépines. Je peux vous dire que lorsque je m'occupais du plan des maladies neurodégénératives, l'utilisation des benzodiazépines chez les personnes âgées avec des troubles neurocognitifs est une horreur, et que cela n'a pas baissé malgré tout ce qui a été tenté. Essayer d'avoir un médicament qui, même s'il n'a pas une efficacité importante et démontrée, même si on voit qu'il est utilisé dans des stratégies avec un peu la sauce de chacun, j'ai l'impression que c'est tout de même une alternative importante aux benzodiazépines dans le cadre du mésusage de ces produits. Par conséquent, c'est ce que l'on avait discuté au sein du bureau, et on était prêt à proposer un SMR faible, pas d'ASP, une ASMR V dans ce contexte.

Hugues, puis Audrey.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Très rapidement, une réflexion m'était venue lors de l'examen du précédent dossier et s'applique tout à fait à celui-ci : lorsqu'on a des demandes concernant des traitements qui sont purement symptomatiques, mais qui peuvent potentiellement améliorer la qualité de vie des gens, qui n'impactent pas la morbidité et qui ont par eux-mêmes a priori une bonne tolérance et peu d'arguments en faveur de signaux de toxicité, même avec un dossier faible, on peut être plus facilement accessible au remboursement que pour des dossiers qui impactent des maladies beaucoup plus graves ou

qui ont un index thérapeutique beaucoup plus étroit. Mais c'est une réflexion purement personnelle.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est ce qu'avaient effectivement pensé nos collègues qui l'avaient évalué avec un conditionnel la première fois. Ils l'avaient conditionné à la démonstration de la transformation de l'utilisation des médicaments destinés au traitement de l'insomnie. Je pense malheureusement que l'étude n'a pas été faite et qu'on n'a pas eu de réponse. C'est un peu dommage. Audrey.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- C'était pour aller dans le même sens mais pour rappeler que là, il y a des papiers de l'IRDES de janvier qui se repenchant sur la mauvaise prescription et la sur-prescription des benzodiazépines, notamment chez les sujets âgés, qui restent tout de même un véritable enjeu. Peut-être dire que c'est difficile pour le clinicien parfois. On voit bien que cette prescription n'est pas appropriée, mais n'avoir rien d'autre à proposer pour un problème qui existe et pour lequel les patients prennent ces benzodiazépines, c'est finalement difficile. C'est vrai que ça fait plusieurs fois dans des dossiers différents qu'on a des spécialistes qui viennent nous expliquer que ça leur est utile, même si le niveau de preuve reste assez faible.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vous propose de voter ISP, SMR, ASMR.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Jusqu'à présent, c'était un SMR faible ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Non, rien du tout. Il n'était pas inscrit parce qu'il y avait eu un conditionnel pendant 18 mois. Ils n'ont pas apporté les réponses qui leur avaient été demandées, il n'était pas au jour. Très bien. Stéphanie, on y va.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants et vous avez voté à l'unanimité pour pas d'ISP, SMR faible et ASMR V.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Pas d'ISP, SMR faible et ASMR V. L'adopte-t-on sur table ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On ne l'adopte pas sur table.