

SUBLINOX^{MC} – Traitement des symptômes de l'insomnie

JUIN 2014

Marque de commerce : Sublinox

Dénomination commune : Zolpidem (tartrate de)

Fabricant : Meda Val

Forme : Comprimé sublingual

Teneurs : 5 mg et 10 mg

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le zolpidem est un agoniste des récepteurs des benzodiazépines (ARB) dont l'affinité pour la sous-unité alpha-1 des récepteurs BZ-1, présents au niveau du cortex cérébral, expliquerait la spécificité de son action hypnotique. Il est indiqué « en traitement de courte durée pour soulager les symptômes de l'insomnie caractérisée par une difficulté d'endormissement, des réveils nocturnes fréquents et/ou des réveils matinaux précoces ». Plusieurs benzodiazépines inscrites sur les listes de médicaments sont utilisées pour le traitement de l'insomnie bien que dans certains cas, cet usage ne soit pas approuvé par Santé Canada. La valeur thérapeutique du zopiclone (Imovane^{MC}), le seul autre ARB commercialisé au Canada, a été reconnue dans le passé sur la base d'une efficacité semblable à celle des benzodiazépines; il n'a cependant pas été inscrit aux listes, car il ne satisfaisait pas à l'ensemble des critères prévus à la loi. Il s'agit d'une réévaluation de Sublinox^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Octobre 2013 [Avis de refus](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de la première évaluation, la valeur thérapeutique du zolpidem a été reconnue pour le traitement de courte durée des symptômes de l'insomnie. En effet, les résultats des études de Leppik (1997) et Tsutsui (2001) ont démontré que l'ampleur de l'efficacité du zolpidem, sous forme de comprimé, par rapport au placebo, sur les paramètres d'endormissement et de maintien du sommeil est modeste, mais semblable à celle des benzodiazépines et du zopiclone. Les données analysées n'ont pas permis de démontrer que le zolpidem présente un profil d'innocuité différent de ces derniers. Les résultats de l'étude de Staner (2010) ont permis de conclure que l'efficacité du zolpidem sous forme de comprimé sublingual est semblable à celle du comprimé régulier.

Dans les présents travaux, un argumentaire soumis par le fabricant s'ajoute pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Celui-ci évoque certaines particularités et avantages que présenterait la classe des ARB par rapport à celle des benzodiazépines, tels que de moindres répercussions sur la mémoire et la fonction psychomotrice. Y sont citées, notamment :

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>

- une méta-analyse étudiant la capacité à conduire une automobile le jour suivant l'administration d'une dose de benzodiazépines ou d'ARB, ou après deux jours de traitement (Verster 2006);
- une publication explorant la probabilité d'abus de différentes molécules utilisées comme hypnotiques (Griffiths 2005) selon un modèle établissant notamment que la probabilité d'abus du zolpidem est supérieure à celle du témazépam et à celle de l'oxazepam, des benzodiazépines utilisées pour le traitement de l'insomnie;
- une étude prospective de 12 mois évaluant la probabilité d'une augmentation des doses de zolpidem au cours de l'utilisation chronique (Roehrs 2011).

Seules deux études (47 patients) sur les 10 que compte la méta-analyse de Verster ont étudié la capacité de conduire une automobile à la suite de l'administration de zolpidem. L'une d'entre elles (17 patients) porte à croire que la capacité de conduire a été affectée de façon similaire, que les sujets aient reçu le placebo, 10 mg de zolpidem ou 2 mg de flunitrazépam. Or, le flunitrazépam est une benzodiazépine dont les doses recommandées sont de 0,5 mg à 1 mg, dont la demi-vie est de 15 à 35 heures et causant des amnésies antérogrades importantes. La demi-vie du zolpidem est de 2,5 heures. De surcroît, le flunitrazépam n'est pas commercialisé au Canada. Ainsi, il demeure difficile d'adhérer aux conclusions de cette étude, qui, par ailleurs, ne permettent pas de démontrer que le profil d'innocuité du zolpidem est plus favorable que celui des benzodiazépines.

Les résultats de l'étude de Roehrs montrent que l'utilisation chronique du zolpidem ne conduit pas à une augmentation des doses par rapport au groupe recevant le placebo. Toutefois, le zolpidem n'est pas indiqué pour une utilisation à long terme. L'INESSS considère qu'en raison de son mécanisme d'action, il est susceptible de faire l'objet de mésusage au même titre que les benzodiazépines.

Par ailleurs, la Food and Drug Administration (FDA 2013) et Santé Canada recommandent de réduire les doses de zolpidem en raison de l'altération possible des facultés lors d'activités qui nécessitent de la vigilance, telles que la conduite automobile. La posologie de la monographie canadienne a été modifiée à cet effet et favorise désormais la teneur de 5 mg chez une population élargie (Santé Canada 2013).

En conclusion, l'INESSS maintient la reconnaissance de la valeur thérapeutique du zolpidem. Toutefois, à la lumière des arguments fournis et des données analysées, aucun bénéfice additionnel ne peut lui être reconnu par rapport aux benzodiazépines quant à l'efficacité et à l'innocuité.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix d'un comprimé sublingual de 5 mg de zolpidem est de 1 \$ et celui d'un comprimé sublingual de 10 mg est maintenant de 1,20 \$. À la posologie de 5 mg ou 10 mg par jour, le coût de traitement pour une période de 7 à 10 jours avec le zolpidem varie désormais de 7 \$ à 12 \$. Il demeure supérieur à celui des benzodiazépines (moins de 1 \$) inscrites aux listes et utilisées pour le traitement de l'insomnie.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une publication (Dündar 2004) dont les résultats analysés sont ceux d'une étude coût-efficacité comparant le zolpidem au nitrazépam, au témazépam, ainsi qu'à l'absence de traitement. Cette analyse est fondée sur

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

l'hypothèse d'une efficacité différentielle entre les produits par rapport aux réductions des accidents de la route et des fractures de la hanche. Cette analyse comporte plusieurs limites méthodologiques et l'INESSS n'adhère pas à l'hypothèse d'efficacité différentielle du zolpidem face aux benzodiazépines. L'analyse ne peut donc être retenue.

Puisque l'INESSS juge que le zolpidem et les benzodiazépines ont une efficacité et un profil d'innocuité similaires, une analyse de minimisation des coûts comparant ces derniers est privilégiée. Il en résulte que le coût de traitement par période de 7 jours à 10 jours avec le zolpidem (7 \$ à 12 \$) demeure supérieur à celui des benzodiazépines (moins de 1 \$). Pour cette raison, le zolpidem ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Les symptômes de l'insomnie peuvent être très invalidants. Il existe cependant diverses options pharmacologiques inscrites sur les *Listes de médicaments* qui s'ajoutent aux thérapies cognitives et comportementales de l'insomnie. Le besoin de santé dans le traitement de l'insomnie réside dans la disponibilité de traitements minimisant le risque d'accoutumance ainsi que les effets résiduels diurnes pouvant avoir des conséquences importantes sur les activités nécessitant de la vigilance. Les données cliniques actuellement disponibles ne permettent pas de conclure que le zolpidem présente un bénéfice particulier à ces égards comparativement aux médicaments indiqués pour le traitement de l'insomnie actuellement inscrits sur les listes.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- L'efficacité hypnotique et le profil d'innocuité du zolpidem sont semblables à ceux du zopiclone et des benzodiazépines.
- Le coût de traitement par période de 7 jours à 10 jours avec le zolpidem (7 \$ à 12 \$) est supérieur à celui des benzodiazépines (moins de 1 \$).

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Sublinox^{MC} sur les listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Dündar Y, Boland A, Strobel J, et coll.** Newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia : a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment* 2004;8(24): 39-59.
- **Food and drug administration (FDA).** Zolpidem Containing Products: Drug Safety Communication - FDA Requires Lower Recommended Doses. 2013 [En ligne. Page consultée le 4 février 2014] www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm334738.htm
- **Griffiths RR, Johnson MW.** Relative abuse liability of hypnotic drugs: a conceptual framework and algorithm for differentiating among compounds. *J Clin Psychiatry.* 2005;66 Suppl 9:31-41.
- **Leppik IE, Roth-Schechter GB, Gray GH, et coll.** Double-blind, placebo-controlled comparison of zolpidem, triazolam, and temazepam in elderly patients with insomnia. *Drug Dev Res* 1997;40:230-8.
- **Roehrs TA, Randall S, Harris E, et coll.** Twelve months of nightly zolpidem does not lead to dose escalation: a prospective placebo-controlled study. *Sleep.* 2011;34(2):207-12.
- **Santé Canada.** Sublinox (tartrate de zolpidem) - Nouvelle posologie recommandée visant à réduire le risque d'affaiblissement des facultés le lendemain tant chez les femmes que chez les hommes - Pour

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

les professionnels de la santé 2013 [En ligne] page consultée le 4 janvier 2014. healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/37415a-fra.php

- **Staner C, Joly F, Jacquot N, et coll.** Sublingual zolpidem in early onset of sleep compared to oral zolpidem: polysomnographic study in patients with primary insomnia. *Curr Med Res Opin* 2010;26(6): 1423-31.
- **Tsutsui S.** A double-blind comparative study of zolpidem vs zopiclone in the treatment of chronic primary insomnia. *J Int Med Res* 2001;29(3):163-77.
- **Verster JC, Veldhuijzen DS, Patat A, et coll.** Hypnotics and driving safety: meta-analyses of randomized controlled trials applying the on-the-road driving test. *Curr Drug Saf.* 2006;1(1):63-71.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).