

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SLENYTO (mélatonine), hypnotique

Intérêt clinique important dans le traitement de l'insomnie chez les enfants et adolescents de 2 à 18 ans présentant un trouble du spectre de l'autisme et/ou un syndrome de Smith-Magenis, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes et progrès thérapeutique mineur dans la stratégie thérapeutique.

L'essentiel

- ▶ SLENYTO a l'AMM dans le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou un syndrome de Smith-Magenis, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.
- ▶ La supériorité de la mélatonine LP a été démontrée par rapport au placebo sur l'amélioration du temps de sommeil total à 13 semaines avec une quantité d'effet modérée : +32 minutes chez des patients ayant un temps de sommeil total de 7h30 environ.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge initiale des troubles du rythme veille-sommeil repose sur l'identification des facteurs contribuant à leur survenue ou leur maintien (dont les facteurs environnementaux) puis sur la mise en place d'interventions éducatives et thérapeutiques non médicamenteuses. En cas de troubles du sommeil retentissant sévèrement sur les capacités d'apprentissage ou la qualité de vie du patient ou de son entourage, et en l'absence ou insuffisance d'efficacité des interventions alternatives non médicamenteuses, la prescription de mélatonine peut être envisagée sous réserve d'une surveillance médicale du rapport bénéfice-risque.
- La mélatonine est actuellement disponible sous forme de comprimés dosés à 2 mg dans le cadre d'une RTU chez l'enfant de plus de 6 ans et sous forme de préparations magistrales/hospitalières chez l'enfant de moins de 6 ans.
- D'autres alternatives médicamenteuses peuvent être proposées en complément de la poursuite des mesures d'hygiène de facilitation du sommeil. Les hypnotiques, benzodiazépines ou apparentés, aux effets indésirables connus, peuvent être proposés dans le traitement des insomnies transitoires ou occasionnelles pour une durée limitée, en association avec la prise en charge des facteurs favorisants, mais leur utilisation dans l'insomnie chronique n'est pas recommandée. De même, les psychotropes doivent être prescrits de manière exceptionnelle chez les enfants/adolescents avec des troubles envahissants du développement, et leur prescription doit être temporaire et non considérée comme définitive. Les antidépresseurs (sédatifs), les agonistes de la mélatonine et les antihistaminiques peuvent également apporter un bénéfice selon le contexte du trouble.

- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**

SLENYTO, en complément de la poursuite des mesures d'hygiène de facilitation du sommeil, est un traitement de 2^e intention de l'insomnie dans son indication.

L'instauration du traitement nécessite une surveillance régulière du patient afin d'évaluer l'effet sur le sommeil et d'envisager toute potentielle adaptation de traitement.

Compte tenu de ses indications spécifiques, la prescription initiale de SLENYTO aux pédiatres, neurologues et psychiatres est recommandée.

Par ailleurs, la mise à disposition dans cette indication, de deux nouveaux dosages (1 et 5 mg) permet l'adaptation des doses en pédiatrie. En revanche, la forme comprimé peut engendrer un risque de fausse route, en particulier chez les jeunes enfants ou les enfants ayant des difficultés de déglutition et des troubles alimentaires, et il n'existe pas de dosage à 2 mg correspondant à la posologie initiale de mise sous traitement.

La Commission recommande donc la mise à disposition d'une forme pharmaceutique mieux adaptée à ces patients et d'un dosage à 2 mg.

Données cliniques

Une étude randomisée en double-aveugle a évalué l'efficacité de la mélatonine LP par rapport au placebo sur les troubles du sommeil chez l'enfant ayant des troubles du spectre autistique ou des troubles neuro-développementaux liés à une maladie neurogénétique. Le critère de jugement principal a été la variation du temps de sommeil total (TST) après 13 semaines de traitement, défini par « l'heure à laquelle l'enfant se réveille le matin – l'heure à laquelle il va au lit – le temps d'endormissement – la durée totale des réveils nocturnes » et calculé à partir des données de l'agenda de sieste et de sommeil complété par les parents.

- La supériorité de la mélatonine par rapport au placebo a été démontrée à 13 semaines avec une différence de TST de 32 minutes ($\pm 15,1$) en moyenne entre les groupes mélatonine LP et placebo, estimée sur la base d'une augmentation ajustée du TST moyen de 51 minutes ($\pm 10,5$) dans le groupe mélatonine et de 18,7 minutes ($\pm 10,8$) dans le groupe placebo ($p=0,035$) chez des patients ayant un TST moyen à l'inclusion de 460 minutes soit environ 7h30 ($\pm 1h40$).

La qualité de vie a été évaluée en tant que critère de jugement secondaire exploratoire non hiérarchisé par 4 questionnaires validés. Il a été suggéré un impact de la mélatonine LP sur la qualité de vie chez les patients et les aidants sans toutefois de démonstration robuste.

- Un événement indésirable grave a été rapporté par 25% des patients du groupe mélatonine et 20 % des patients du groupe placebo, principalement de type : agitation (10 et 5 % respectivement), fatigue (7 et 3 %), sautes d'humeur (7 et 8 %).

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par SLENYTO est important.
- SLENYTO apporte une amélioration du service médical rendu** (ASMR IV, mineure) dans la stratégie thérapeutique.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 26 juin 2019 (CT-17549) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »