



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

RECOMMANDATION RENDUE DANS LE CADRE DE LA PROCEDURE DE PRISE EN CHARGE DEROGATOIRE PREVUE AUX ARTICLES L.162-17-2-1 ET R.163-26 ET SUIVANTS DU CODE DE LA SECURITE SOCIALE (CSS) 19 MAI 2021

mélatonine

SLENYTO 1 mg, comprimé à libération prolongée
SLENYTO 5 mg, comprimé à libération prolongée

Prise en charge dérogatoire dans une recommandation temporaire d'utilisation

Laboratoire	BIOCODEX
Code ATC	N05CH01 (agoniste des récepteurs de la mélatonine)
Indication(s) concernée(s)	« SLENYTO est indiqué pour le traitement des enfants âgés de 2 à 18 ans, présentant un trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome d'Angelman ou la sclérose tubéreuse. »
Population concernée	Entre 1 900 et 3 000 patients (cf. paragraphe 06)
Bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire	<input checked="" type="checkbox"/> Avis favorable à la prise en charge à titre dérogatoire <input type="checkbox"/> Avis défavorable à la prise en charge à titre dérogatoire

01 RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE L'ANSM

Date du protocole	26 mars 2021
Durée de la RTU	3 ans
Protocole ¹	Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament, ainsi que les modalités de surveillance des patients traités. Il décrit également les modalités de recueil des données issues de cette surveillance notamment les données d'efficacité, de sécurité d'emploi et les conditions réelles d'utilisation du médicament. L'ensemble des données collectées par les prescripteurs sera recueilli et analysé par les laboratoires concernés et transmis périodiquement à l'ANSM. Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM, sont publiés sur son site Internet.

02 CONTEXTE

Suite à l'établissement par l'ANSM, le 26 mars 2021, d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU)² pour les spécialités SLENYTO à base de mélatonine, la Commission de la Transparence s'est autosaisie, comme le permet l'article R. 163-26 du CSS, afin de rendre une recommandation relative au bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire de ces spécialités dans les indications retenues par l'ANSM, à savoir le traitement des enfants âgés de 2 à 18 ans, présentant un trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome d'Angelman ou la sclérose tubéreuse.

CIRCADIN (mélatonine) fait également l'objet d'une RTU depuis le 8 juillet 2015, renouvelée pour 3 ans le 1^{er} octobre 2018, dans le traitement des troubles du rythme veille-sommeil liés à un syndrome de Rett, un syndrome de Smith-Magenis, un syndrome d'Angelman, une sclérose tubéreuse ou à des troubles du spectre autistique chez l'enfant de plus de 6 ans^{3,4}. Selon l'ANSM, la RTU de CIRCADIN (mélatonine) sera abrogée lorsque la RTU de SLENYTO (mélatonine) sera mise en œuvre.

Pour rappel, l'ANSM élabore des RTU qui sont des procédures dérogatoires exceptionnelles pour encadrer des prescriptions non conformes à l'AMM, sous réserve :

- qu'il existe un besoin thérapeutique
- et que le rapport bénéfice/risque du médicament soit présumé favorable, notamment à partir de données scientifiques publiées d'efficacité et de tolérance.

L'objectif est de sécuriser l'utilisation hors AMM des médicaments grâce à la mise en place d'un suivi des patients organisé par les laboratoires concernés. Les RTU ont une durée maximale de 3 ans renouvelable.

¹ En cas de suspicion de risque pour la santé publique ou en cas de manquement à l'obligation de suivi des patients et de recueil d'informations ou si le directeur général de l'ANSM estime que les conditions mentionnées à l'article L. 5121-12-1 du CSP ne sont plus remplies, il peut modifier, suspendre ou retirer la recommandation temporaire d'utilisation.

² La définition et les modalités d'élaboration des RTU sont précisées aux articles L5121-12-1 et R 5121-76-1 à 9 du code de la santé publique.

³ Décision n° 2015.0196/DC/SEM du 2 septembre 2015 du collège de la Haute Autorité de santé adoptant la recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire de CIRCADIN 2 mg, comprimés à libération prolongée (mélatonine) dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation.

⁴ Recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire de CIRCADIN (mélatonine) dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2058360/fr/decision-n-2015-0196/dc/sem-du-2-septembre-2015-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-adoptant-la-recommandation-relative-a-la-prise-en-charge-a-titre-derogatoire-de-circadin-melatonine-dans-le-cadre-d-une-recommandation-temporaire-d-utilisation [accédé le 06/04/2021]

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

3.1.1 Indications encadrées par l'ANSM dans la RTU

« Traitement des enfants âgés de 2 à 18 ans, présentant un trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome d'Angelman ou la sclérose tubéreuse. »

3.1.2 Indications de l'AMM actuellement prises en charge

Indication	SLENYTO est indiqué pour 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.
Date de l'avis CT	26/06/2019
SMR/ASMR	SMR important/ASMR IV
Prise en charge	Taux de remboursement : 65% Collectivités.

04 MODALITES D'UTILISATION

Outre le protocole de l'ANSM, il est impératif que le médecin prescrivait SLENYTO (mélatonine) dans le cadre de la RTU prenne connaissance du RCP annexé à l'AMM (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

04.1 Posologie définie par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU

« La dose recommandée de SLENYTO (mélatonine) dans le cadre de cette RTU est identique à celle du RCP de l'AMM : de 2 à 10 mg par jour. La dose initiale recommandée est de 2 mg (2 x 1mg) de SLENYTO. Si une réponse inadéquate est observée, la dose sera augmentée à 5 mg (1 x 5 mg), avec une dose maximale de 10 mg (2 x 5 mg).

SLENYTO (mélatonine) doit être pris une fois par jour, 30 minutes à 1 heure avant le coucher, pendant ou après le repas.

Le patient sera surveillé à intervalles réguliers (au moins tous les 6 mois) afin de vérifier que SLENYTO (mélatonine) est toujours le traitement le plus approprié. Après 3 mois de traitement au moins, le médecin doit évaluer son effet et envisager l'arrêt du traitement s'il ne donne lieu à aucun effet cliniquement pertinent. Si un effet amoindri du traitement est constaté après la prescription d'une dose plus élevée, le prescripteur doit d'abord envisager une diminution de la dose avant de décider d'un arrêt complet du traitement. »

04.2 Conditions particulières d'emploi, de prescription et de délivrance définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU

En dehors de l'indication, les autres mentions concernant SLENYTO (mélatonine), notamment ses contre-indications, les interactions médicamenteuses, les effets indésirables susceptibles d'être liés au médicament, sont celles décrites dans le RCP de l'AMM de SLENYTO (mélatonine). Aussi, il est nécessaire que les médecins prescrivant SLENYTO (mélatonine) dans le cadre de cette RTU prennent au préalable connaissance du RCP de SLENYTO (mélatonine) (cf. base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

« Dans le cadre de cette RTU, les patients seront suivis à partir de leur visite d'initiation pour la durée de la RTU, ou jusqu'à ce que le médecin décide de mettre fin au traitement, quelle qu'en soit la raison. Les médecins devront remplir une fiche de suivi à chaque visite du patient, avec au minimum une fiche semestrielle par patient traité (cf. Posologie).

En cas de survenue d'effet indésirable, le prescripteur doit le déclarer dès que possible au Centre régional de Pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (cf. modalités en Annexe IV du protocole de l'ANSM). »

4.2.1 Conditions de prescription et de délivrance dans le cadre de la RTU

« La prescription initiale annuelle de SLENYTO (mélatonine) sera réservée aux pédiatres, neurologues et psychiatres. Les renouvellements de prescription peuvent être faits par tout médecin. »

05 BIEN FONDE DE LA PRISE EN CHARGE A TITRE DEROGATOIRE

05.1 La maladie

Selon le protocole de l'ANSM, « le trouble du rythme veille-sommeil (TRVS) est un problème très courant en pédiatrie. D'après Mindell⁵, la prévalence (nombre de personnes rapporté à la population) du TRVS varie de 50 à 75% chez les enfants ayant une pathologie du développement neurologique ou psychiatrique. »

« La régulation inadéquate de la sécrétion de mélatonine chez des enfants ayant des troubles neurodéveloppementaux^{6,7,8} peut contribuer aux troubles des phases initiales et de maintien du sommeil. Ainsi la mélatonine, par son activité régulatrice du rythme circadien et son activité régulatrice du sommeil, serait responsable des bénéfices observés chez l'enfant. »

05.2 Stratégie thérapeutique

Selon le protocole de l'ANSM, « l'apport exogène de mélatonine pourrait être efficace contre le TRVS chez des enfants présentant des niveaux altérés de mélatonine endogène. »

Place de SLENYTO (mélatonine) dans la stratégie thérapeutique :

Selon le protocole de l'ANSM, « dans ces populations pédiatriques, la mélatonine à libération rapide a été testée⁹ et il a été démontré une amélioration de certains paramètres du sommeil

⁵ Mindell JA, Emslie, G., Blumer, et al. Pharmacologic Management of Insomnia in Children and Adolescents: Consensus Statement. *Pediatrics*. 2006; 117; e1223-e32.

⁶ Melke J, Goubran Botros H, Chaste P et al. Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry*. 2008; 13(1): 90-8.

⁷ Richdale AL. Sleep problems in autism: prevalence, cause, and intervention. *Dev Med Child Neurol*. 1999; 41(1): 60-6.

⁸ Tordjman S, Anderson GM, Pichard N, et al. Nocturnal excretion of 6- sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder. *Biol Psychiatry*. 2005; 57(2): 134-8.

⁹ Wright B, Sims D, Smart S, et al. Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: a randomised controlled crossover trial. *J Autism Dev Disord*. 2011; 41(2): 175-84.

(principalement la latence d'endormissement) mais pas d'autres (en particulier, le maintien du sommeil). La mélatonine à libération prolongée peut s'avérer avantageuse par rapport à une libération rapide puisqu'elle améliore la latence d'endormissement et le maintien du sommeil^{10,11,12}.

En France, la mélatonine à libération prolongée a été mise à disposition des adultes sous le nom de CIRCADIN en comprimés dosés à 2 mg dans l'indication de son AMM : « 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. »

Par ailleurs, CIRCADIN (mélatonine) fait également l'objet d'une RTU depuis le 8 juillet 2015, renouvelée pour 3 ans le 1^{er} octobre 2018, dans le traitement des troubles du rythme veille-sommeil liés à un syndrome de Rett, un syndrome de Smith-Magenis, un syndrome d'Angelman, une sclérose tubéreuse ou à des troubles du spectre autistique chez l'enfant de plus de 6 ans^{3,4}. Selon l'ANSM, la RTU de CIRCADIN (mélatonine) sera abrogée lorsque la RTU de SLENYTO (mélatonine) sera mise en œuvre.

Les préparations magistrales ou hospitalières à base de mélatonine sont également disponibles en France tout en étant uniquement réservées aux situations non couvertes par l'AMM ou la RTU de CIRCADIN (mélatonine)¹³ (*i.e.* concernant notamment les enfants de moins de 6 ans ne pouvant pas avaler les comprimés à libération prolongée non écrasables).

05.3 Analyse des données disponibles

05.3.1 Données d'efficacité

Selon le protocole de l'ANSM : « SLENYTO (mélatonine) est une forme pédiatrique de mélatonine à libération prolongée. Il se présente sous forme de mini-comprimés de 1mg et 5mg, faciles à avaler par des enfants âgés de 2 ans et plus. L'efficacité et l'innocuité de SLENYTO (mélatonine) ont été évaluées dans une étude randomisée contrôlée versus placebo chez des enfants présentant des TSA et des troubles neurodéveloppementaux causés par le syndrome de Smith-Magenis qui n'avaient pas montré d'amélioration après une intervention comportementale standard sur le sommeil. L'étude a démontré les effets significatifs de SLENYTO (mélatonine) 2/5 mg par rapport au placebo sur l'augmentation du Temps Total de Sommeil (TTS) moyen, la diminution de la Latence d'Endormissement (LE) moyenne et l'augmentation de la Durée Maximale de Sommeil Ininterrompu (DMSI) moyenne après 13 semaines de traitement en double aveugle^{14,15,16}. La sécurité d'emploi de SLENYTO (mélatonine) s'est avérée bonne parmi les patients sur la durée du traitement, période à long terme allant jusqu'à deux ans^{17,18}.

¹⁰ De Leersnyder H, Zisapel, N, Laudon, M. Prolonged-release melatonin for children with neurodevelopmental disorders. *Pediatr Neurol.* 2011; 45 (2011) 23-6.

¹¹ Jan J, Hamilton D, Seward N, Fast D, Freeman R, Laudon M. Clinical trials of controlled release melatonin in children with sleep-wake cycle disorders. *J Pineal Res.* 2000; 29: 34-9.

¹² Carr R, Wasdell MB, Hamilton D, Weiss MD, Freeman RD, Tai J, et al. Long-term effectiveness outcome of melatonin therapy in children with treatment-resistant circadian rhythm sleep disorders. *J Pineal Res.* 2007; 43(4): 351-9.

¹³ <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-rappelle-le-cadre-reglementaire-concernant-la-realisation-de-preparations-a-base-de-melatonine> [accédé le 06/04/2021]

¹⁴ Assessment Report for Slenyto (EPAR): EMA; 2018

¹⁵ Gringras P, Nir T, Breddy J, Frydman-Marom A, Findling RL. Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2017 Nov;56(11):948-957.

¹⁶ Schroder CM, Malow BA, Maras A, Melmed RD, Findling RL, Breddy J, Nir T, Shahmoon S, Zisapel N, Gringras P. Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder: Impact on Child Behavior and Caregiver's Quality of Life. *J Autism Dev Disord.* 2019 Aug;49(8):3218-3230.

¹⁷ Maras A, Schroder CM, Malow BA, Findling RL, Breddy J, Nir T, Shahmoon S, Zisapel N, Gringras P. Long-Term Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2018 Dec; 28(10): 699-710.

¹⁸ 5. Malow BA, Findling RL, Schroder CM, Maras A, Breddy J, Nir T, Zisapel N, Gringras P. Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged-Release Melatonin in Children With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2020 Jan 23:S0890-8567(20)30034-4.

Suite à ces résultats, SLENYTO (mélatonine) a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché européenne en septembre 2018 pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant un trouble du spectre de l'autisme et/ou un syndrome de Smith-Magenis. Néanmoins, cette indication ne concerne pas les enfants ayant une autre pathologie du neurodéveloppement ou neurogénétique liée à un TRVS, notamment ceux atteints d'un syndrome de Rett, d'un syndrome d'Angelman ou bien d'une sclérose tubéreuse.

Une présomption d'efficacité de SLENYTO (mélatonine) peut être extrapolée pour ces pathologies associées à un TRVS. En effet, plusieurs études cliniques montrent l'efficacité d'un apport exogène de mélatonine sur le sommeil de patients présentant soit un syndrome de Rett, un syndrome d'Angelman ou une sclérose tubéreuse de Bourneville¹⁹. De plus, les données collectées au cours de la RTU CIRCADIN (mélatonine) entre le mois d'octobre 2015 et juillet 2020 montrent, qu'après initiation d'un traitement par CIRCADIN (mélatonine), ces patients présentent en majorité une amélioration durable de leur qualité de sommeil et de leur état au lever. »

05.3.2 Données de tolérance

En dehors de l'indication, les autres mentions concernant SLENYTO (mélatonine), notamment les effets indésirables susceptibles d'être liés au médicament, sont celles décrites dans le RCP de l'AMM de SLENYTO (mélatonine). Aussi, il est nécessaire que les médecins prescrivant SLENYTO (mélatonine) dans le cadre de cette RTU prennent au préalable connaissance du RCP de SLENYTO (mélatonine) (cf. base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

« En cas de survenue d'un effet indésirable, le prescripteur doit le signaler sur la fiche de suivi (cf. Annexe I du protocole de l'ANSM) et le déclarer dès que possible au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (cf. modalités de déclaration d'effet indésirable en Annexe IV du protocole de l'ANSM) »

05.4 Intérêt de la spécialité pour les patients

Selon l'ANSM, « suite à la précédente RTU CIRCADIN (mélatonine) mise en place en octobre 2015 et aux rapports de synthèse de sécurité publiés, la présente RTU vise à offrir la possibilité d'utiliser SLENYTO (mélatonine), chez des enfants de 2 à 18 ans, présentant un trouble du rythme veille-sommeil lié à un syndrome de Rett, un syndrome d'Angelman ou à une sclérose tubéreuse via la mise en place d'un protocole de suivi, établi par l'ANSM en concertation avec le laboratoire. »

Selon l'ANSM, la RTU de CIRCADIN (mélatonine) sera abrogée lorsque la RTU de SLENYTO (mélatonine) sera mise en œuvre.

Compte tenu de ces données, la Commission estime que SLENYTO (mélatonine) contribue à l'amélioration ou à l'absence de dégradation de l'état de santé du patient dans « le traitement des enfants âgés de 2 à 18 ans, présentant un trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome d'Angelman ou la sclérose tubéreuse » et que l'intérêt de l'utilisation de SLENYTO (mélatonine) dans cette indication est établi.

¹⁹ Appleton RE, Jones AP, Gamble C, Williamson PR, Wiggs L, Montgomery P, Sutcliffe A, Barker C, Gringras P. The use of MELatonin in children with neurodevelopmental disorders and impaired sleep: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study (MENDS). *Health Technol Assess.* 2012;16(40):i-239.

06 POPULATION CONCERNEE

La population cible correspond aux enfants âgés de 2 à 18 ans, avec un trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome d'Angelman ou la sclérose tubéreuse.

Selon le protocole de l'ANSM, le trouble du rythme veille-sommeil (TRVS) est un problème très courant en pédiatrie. D'après Mindell⁵, la prévalence (nombre de personnes rapporté à la population) du TRVS varie de 50 à 75% chez les enfants ayant une pathologie du développement neurologique ou psychiatrique.

Selon l'Insee²⁰, le nombre de naissances vivantes était de 736 000 en 2020.

Selon les données Orphanet 2021²¹, les prévalences à la naissance estimées des trois maladies rares concernées sont les suivantes :

- Syndrome de Rett : 5/100 000 naissances (soit environ 37 naissances en France)
- Syndrome d'Angelman : 1,3/100 000 naissances (soit environ 10 naissances en France)
- Sclérose tubéreuse : 10/100 000 naissances (soit environ 74 naissances en France)

Par conséquent, un total de 121 naissances par an est affecté par ces maladies en France.

Selon l'Insee²², la population française estimée au 1^{er} janvier 2021 âgée entre 2 et 18 ans inclus est d'environ 13 886 000 enfants et adolescents.

Selon les données Orphanet 2021²³, les prévalences estimées des trois maladies rares concernées sont les suivantes :

- Syndrome de Rett : 10/100 000 (soit environ 1 400 enfants ou adolescents en France)
- Syndrome d'Angelman : 7,5/100 000 (soit environ 1 100 enfants ou adolescents en France)
- Sclérose tubéreuse : 10/100 000 (soit environ 1 400 enfants ou adolescents en France)

Par conséquent, un total de 3 900 enfants ou adolescents est affecté par ces maladies en France, parmi lesquels 1 950 à 2 930 auraient une insomnie⁵.

Compte tenu de ces données, la population concernée par l'utilisation de SLENYTO (mélatonine) dans l'indication de la RTU peut être estimée entre 1 900 et 3 000 patients.

07 CONCLUSIONS

Considérant l'ensemble des informations suivantes :

► le trouble du rythme veille-sommeil (TRVS) est un problème très courant en pédiatrie. La régulation inadéquate de la sécrétion de mélatonine chez des enfants ayant des troubles neurodéveloppementaux peut contribuer aux troubles des phases initiales et de maintien du sommeil,

► la place de la spécialité SLENYTO (mélatonine) dans la stratégie thérapeutique,

► l'analyse des données d'efficacité et de tolérance disponibles,

²⁰ Données INSEE. Naissances vivantes du 1er janvier 2020 au 31 décembre 2020 <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381380#tableau-figure1> [accédé le 19/04/2021]

²¹ Les Cahiers d'Orphanet – Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques – Janvier 2021 – Numéro 2. https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf

²² Source INSEE. Disponible en ligne sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5012724#consulter> [accédé le 19 avril 2021].

²³ Les Cahiers d'Orphanet – Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques – Janvier 2021 – Numéro 2. https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf

- ▶ le fait que l'utilisation de ce médicament ait un intérêt pour les patients,
- ▶ le besoin médical à disposer d'alternatives médicamenteuses chez les patients âgés de 2 à 18 ans atteints de ces troubles étant en échec aux mesures d'hygiène du sommeil,

la Commission de la Transparence estime bien fondée la prise en charge à titre dérogatoire des spécialités SLENYTO (mélatonine) dans l'indication « traitement des enfants âgés de 2 à 18 ans, présentant un trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome d'Angelman ou la sclérose tubéreuse ».

▶ **Autres demandes**

Comme dans son avis d'inscription en date du 26 juin 2019 dans l'indication de son AMM²⁴, la Commission souligne les limites de la forme comprimé de SLENYTO (mélatonine) pouvant engendrer un risque de fausse route, en particulier chez les jeunes enfants ou les enfants ayant des difficultés de déglutition et des troubles alimentaires.

²⁴ Indication de l'AMM de SLENYTO (mélatonine) : 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.