



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 novembre 2025

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 - ADAFLEX (TDAH) (CT-21411)

M. le Pr COCHAT, Président.- On va passer à ADAFLEX qui va nous être présenté par notre cheffe de projet avec le Docteur Ruppert.

(Le Dr Elisabeth Ruppert rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Madame Ruppert. Très bien, merci beaucoup. Merci de vous joindre à nous pour l'évaluation d'ADAFLEX, qui va nous être présenté par notre cheffe de projet. On aura la contribution de l'association HyperSuperTDAH France, ensuite votre expertise.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner la demande d'inscription des spécialités ADAFLEX comprimés. Il s'agit de spécialités à base de mélatonine à libération immédiate, avec une posologie de 0,5 à 2 milligrammes par jour qui peut augmenter jusqu'à un maximum de 5 milligrammes par jour. Il s'agit d'une demande d'inscription en ville et à l'hôpital.

L'indication AMM est la suivante : ADAFLEX est indiquée à la fois dans le traitement à court terme du syndrome du décalage horaire chez les adultes et également dans l'insomnie chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans présentant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes. L'AMM a été obtenue par procédure décentralisée en décembre 2023. Le laboratoire sollicite un remboursement uniquement dans la deuxième indication, correspondant à l'insomnie pédiatrique associée au TDAH, avec un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et un ISP revendiqué.

Je laisserai notre experte aborder la stratégie thérapeutique, mais je vais faire un bref rappel de la prise en charge de la mélatonine en France. Vous voyez qu'il y a une période longue, de 1998 à 2015, au cours de laquelle une seule spécialité était disponible : la spécialité CIRCADIN, à base de mélatonine LP en comprimé, qui a eu premièrement une ATU nominative de 1998 à 2008 dans les troubles du rythme veille-sommeil en pédiatrie uniquement. S'en est suivie l'obtention d'une AMM en 2007, restreinte à l'insomnie primaire chez les patients âgés de plus de 55 ans, qui a été évaluée par la commission avec un SMR faible et une ASMR V, mais n'a pas été inscrite au Journal officiel, donc n'est pas remboursée à ce stade. En 2009, il y a eu un avis favorable rendu à la HAS pour une prise en charge dérogatoire de CIRCADIN dans les troubles du rythme veille-sommeil pédiatrique, pour les patients âgés d'au moins six ans, associés à des troubles neurogénétiques rares. En 2015, une RTU a été obtenue pour CIRCADIN dans cette population précitée, en élargissant aux enfants et adolescents ayant des troubles associés à des TSA, et un cadre de prescription compassionnelle a ensuite eu lieu de 2018 à 2021.

En 2018, une nouvelle spécialité est arrivée, la spécialité SLENYTO, à base de mélatonine LP en comprimés de 1 milligramme et 5 milligrammes, et qui, cette fois-ci, a été élargie à l'insomnie pédiatrique à partir de deux ans, associée à des TSA et/ou au syndrome de Smith-Magenis. Elle a été évaluée par la commission et a obtenu un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et a été remboursée. Un cadre de prescription

compassionnelle a aussi été établi afin d'élargir à l'ensemble des troubles du rythme veille-sommeil associés aux maladies neurogénétiques rares dont je vous ai parlé, mais aux plus de deux ans.

Enfin, entre 2022 et 2025, il y a eu quatre AMM dans l'insomnie pédiatrique pour les enfants et adolescents âgés d'au moins six ans, cette fois-ci associée au TDAH, dont la spécialité ADALFLEX que vous voyez aujourd'hui. Les autres spécialités vont être vues dans les prochains mois par la commission. Il y a également des préparations magistrales ainsi que des compléments alimentaires à base de mélatonine.

En termes de données disponibles, le dossier repose, dans l'indication du TDAH, sur des données bibliographiques parmi lesquelles une étude a été retenue. Les autres études n'ont pas été détaillées, en raison de différentes limites méthodologiques. Il s'agissait de la publication Van der Heijden et al., 2017. C'était une étude de supériorité randomisée en 1 pour 1, en double aveugle, comparative, versus placebo, qui avait inclus 105 enfants âgés de 6 à 12 ans, avec une posologie de mélatonine allant de 3 milligrammes à 6 milligrammes selon un poids inférieur ou supérieur à 40 kilos, et concernant des patients atteints de TDAH et d'insomnie d'endormissement, et non traités.

Plusieurs critères de jugement principaux ont été définis par la publication, sans toutefois d'hypothèses formulées ni de calculs, nombre de sujets nécessaires, et sans précision sur la méthode afin de gérer les multiples tests établis. La mélatonine a montré sa supériorité par rapport au placebo sur les paramètres du sommeil évalués à quatre semaines par rapport à la *baseline*, avec les deux premiers paramètres évalués par actigraphie : c'était l'heure moyenne d'endormissement, avec une variation moyenne et un avancement de 27 minutes dans le groupe mélatonine versus un recul de 10 minutes dans le groupe placebo. Sur la durée totale de sommeil, il y a une variation et une durée supérieure de 19 minutes dans le groupe mélatonine versus moins de 13 minutes dans le groupe placebo. Également sur un critère subjectif, le sous-score de difficulté à s'endormir avec une variation moyenne du score de difficulté d'endormissement de -1,2 versus -0,1 sur un score allant de 1, pas de difficulté à s'endormir, à 5, difficulté à s'endormir. Il y avait également un autre critère de jugement principal mentionné : le décalage de sécrétion de la mélatonine à quatre semaines par rapport à l'inclusion, où la supériorité de la mélatonine était montrée par rapport au placebo.

Il y avait des critères de jugement secondaires, qualifiés comme exploratoires dans la publication, qui étaient des troubles du comportement, la cognition et la qualité de vie évaluée à 14 semaines par rapport à l'inclusion. La publication suggérait une absence de différences entre la mélatonine et le placebo.

En termes de tolérance, peu d'événements indésirables ont été rapportés à quatre semaines, de même ordre de pourcentage entre les deux groupes. Les principaux étaient : céphalées, hyperactivité, vertiges, douleurs abdominales.

Les principaux points de discussion sont que la portée des résultats est limitée par : une quantité d'effet modérée, avec une amélioration moyenne de l'ordre de 30 minutes pour l'heure d'endormissement et le temps de sommeil total par rapport au placebo chez des patients ayant un temps de sommeil total de 8h30 à 9h environ. Il y a un pourcentage non

négligeable de données manquantes, de l'ordre de 30 % selon les critères évalués, parmi lesquelles 23 à 25 % sur les données d'actigraphie, ce qui a pu induire un biais dans l'estimation de l'effet réel du traitement. Les données de la publication portent uniquement sur les enfants âgés de 6 à 12 ans, alors que l'AMM permet d'élargir aux adolescents jusqu'à 17 ans. Il n'y avait pas d'informations sur l'échec préalable ou non aux mesures d'hygiène de sommeil, condition requise par l'AMM. Il y avait une dose hors AMM de 6 milligrammes pour les patients de plus de 40 kilos administrée à 17 % des patients traités dans le groupe mélatonine, ce qui peut biaiser l'estimation de l'effet du traitement. On n'a pas de données d'efficacité à moyen et long terme, et ni de données de tolérance à long terme, en plus de données robustes sur la qualité de vie, qui est pourtant un critère d'intérêt particulier pour ces patients.

Les experts ont été présentés par Pierre et je vais laisser la parole aux représentants des associations de patients. Merci beaucoup.

M^{me} BARKA, membre de la CT. - (Coupure réseau 1668454_HAS_CT_051125.PM.mp3 2.54.01-2.55.14) bien et la notion d'échec scolaire.

Concernant les aidants, ils mettent en avant les relations familiales tendues, avec des tensions qui se multiplient au sein du couple et de la fratrie, un épuisement parental dû à une fatigue généralisée engendrant une perte de patience, de la nervosité, une irritabilité accrue et parfois un sentiment d'impuissance ou de honte.

L'isolement et le sacrifice personnel sont dus à l'absence de relais familiaux, avec des grands-parents épuisés, un entourage incompréhensif, l'adaptation de toutes les activités de loisirs et l'impossibilité de confier l'enfant à d'autres, ce qui conduit souvent à une réduction des interactions sociales et à un sentiment d'isolement. Il y a un impact sur la fratrie, qui souffre du sommeil perturbé, d'un manque d'attention des parents et d'une adaptation permanente au quotidien.

Enfin, la vie quotidienne est désorganisée, les familles devant ajuster leurs horaires, anticiper les crises, les retards le matin avant l'école, répéter inlassablement les consignes, organiser des routines rigides pour contenir l'anxiété de l'enfant, ce qui génère un épuisement mental et physique.

Concernant les traitements actuellement disponibles, en dehors du médicament évalué : on a le CIRCADIN qui peut aider une minorité d'enfants à faciliter l'endormissement ou stabiliser la nuit sur une courte période, avec un effet positif, mais limité dans le temps. Beaucoup n'en voient pas les bénéfices réels, notamment pour les réveils nocturnes et l'insomnie profonde. L'absence de prise en charge financière, le prix et la perte d'efficacité dans le temps sont les principaux freins.

Concernant le SLENYTO, ce médicament est perçu comme une aide précieuse pour de nombreuses familles pour avancer l'endormissement et stabiliser les nuits. Toutefois, l'efficacité reste variable et souvent temporaire. L'accoutumance est l'augmentation des doses combinées et des contraintes pratiques et financières limitent la satisfaction globale.

L'expérience des prises est jugée bonne, mais pourrait être optimisée par une adaptation posologique, un accompagnement médical renforcé et un remboursement élargi.

Les génériques LP aident un certain nombre d'enfants et d'adolescents, surtout pour l'endormissement, mais restent insuffisants pour beaucoup, avec des réveils nocturnes persistants, un effet lent, une efficacité variable, un traitement non remboursé, pas d'AMM pour le TDAH, un coût quotidien non négligeable et un dosage parfois empirique.

Concernant le médicament évalué, ADALFLEX : l'association indique qu'il a un effet rapide de la mélatonine à libération immédiate, avec un endormissement facilité en 10 à 15 minutes, la possibilité d'ajuster le dosage selon l'enfant, la souplesse d'utilisation en cas de réveil nocturne, et une meilleure tolérance perçue. Les inconvénients sont une perte d'efficacité dans le temps, une possible accoutumance psychologique, la gestion du coût hors remboursement et le manque d'accompagnement médical structuré.

Les attentes sont un produit standardisé, remboursé, facile à administrer, avec un effet immédiat, stable et une prise en charge spécifique pour le TDAH.

L'association indique qu'ADALFLEX confirme un besoin non couvert. La majorité des familles exprime le souhait d'un traitement ciblé sur le sommeil, à effet immédiat, sécurisé, remboursé et reconnu pour le TDAH. La mise à disposition standardisée reste perçue comme indispensable pour améliorer la qualité de vie des enfants et de leurs familles.

Je vous remercie.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci Fathia. C'est à vous, Madame Ruppert.

M^{me} RUPPERT. - Merci beaucoup. Je suis MCU-PH, neurologue, avec une activité 100 % dédiée à la médecine du sommeil avec prise en charge de tout type des troubles du sommeil chez l'enfant et chez l'adulte. Dans ce contexte, je rencontre effectivement pas mal de jeunes patients avec TDAH et comorbidité du sommeil.

Comme on vient de voir, le TDAH est un trouble neurodéveloppemental caractérisé par l'inattention, l'hyperactivité et l'impulsivité. Il altère le fonctionnement quotidien du jeune patient dans les différents domaines scolaire, social et familial, avec un important impact également au niveau de la qualité de vie du patient, mais aussi de son entourage.

Le TDAH s'accompagne très fréquemment, comme on vient de voir, de troubles du sommeil dans plus de 50 % des cas. D'un côté, par une vulnérabilité de ces patients, un chronotype du soir, c'est-à-dire d'être de plus en plus couche-tard, lève-tard, jusqu'au point où on est en phase d'un syndrome de retard de phase, c'est-à-dire qu'ils n'arrivent plus à s'endormir au moment voulu, avec un retard à l'endormissement marqué, ce qui amène à une dette chronique de sommeil et va aggraver les symptômes du TDAH. Mais également, ils ont plus fréquemment un sommeil moins réparateur, davantage fragmenté, plus de difficulté à maintenir le sommeil.

Il y a ce lien bidirectionnel où, d'un côté, les problèmes de sommeil peuvent, même chez des sujets avec un développement normal, mimer quasiment un tableau de TDAH, qui font

aggraver les symptômes du TDAH. Et, de l'autre côté, le TDAH est comorbide pour les troubles du sommeil et parfois le traitement par psychostimulant du TDAH permet d'améliorer, via un meilleur contrôle de la symptomatologie du TDAH, également les troubles du sommeil. Mais parfois également, peut-être plus en cas de comorbidité anxieuse, va majorer les problèmes de sommeil et les aggraver, ce qui va générer un cercle vicieux et entraver l'efficacité du traitement psychostimulant.

Le TDAH est extrêmement fréquent et également une priorité de santé publique.

En ce qui concerne la stratégie thérapeutique, elle repose largement sur un concept thérapeutique global, multimodal, pluridisciplinaire. Ce n'est qu'après échec ou insuffisance des mesures non médicamenteuses qu'il y a une indication au traitement psychostimulant par méthylphénidate. Et, de manière conjointe, selon les recommandations françaises et européennes par la HAS et la Société française de recherche et médecine du sommeil, il convient d'optimiser également le traitement des troubles du sommeil associés au TDAH. Dans un premier temps, c'est fait par une approche non médicamenteuse, et si cette approche est insuffisante, d'adjoindre un traitement médicamenteux par mélatonine à libération immédiate.

Y a-t-il des comparateurs cliniquement pertinents ? Trois spécialités de mélatonine viennent récemment d'avoir une AMM, mais n'ont pas encore de remboursement. Sinon, dans l'insomnie de l'enfant, il y a l'hydroxyzine, l'ANARAX, et l'alimemazine, le TERALENE, qui ont une AMM, mais avec un rapport bénéfice/risque nettement moins favorable, ce qui fait qu'on évite d'avoir recours à ces thérapeutiques.

Concernant la couverture du besoin médical, à l'heure actuelle, la mélatonine à libération immédiate en tant que médicament n'est pas commercialisée en France. Elle est disponible comme complément alimentaire en France à un dosage inférieur à 2 milligrammes, ce qui peut amener un risque d'usage non adapté. Les gens prennent le complément alimentaire à ce moment à des horaires parfois inadaptés, ce qui peut aggraver la symptomatologie et générer un cercle vicieux. Sinon, sur ordonnance avec une préparation officinale. La mélatonine est déjà largement utilisée selon les recommandations, avec globalement, en pratique clinique, une bonne efficacité clinique et également une excellente tolérance.

En ce qui concerne les données disponibles, il faut savoir que de manière globale sur la mélatonine, qui est disponible en vente libre depuis longue date, on a très peu d'études de très grande envergure. Les données dans tous les domaines restent assez limitées autour de la mélatonine.

Dans le TDAH, les troubles du sommeil contre le placebo, on a une étude monocentrique avec un nombre de 105 enfants. Des évaluations sur données objectives par actimétrie dont on vient de voir les résultats, statistiquement et cliniquement, qui paraissent significatifs, avec une très bonne tolérance. Ce qui est peut-être un peu inattendu dans cette étude, c'est que le groupe placebo avait plutôt une aggravation sur les valeurs actimétriques et de DMLO, qui peuvent être dans la fourchette des fluctuations cliniques, mais dans le sommeil, souvent, on a un effet placebo qui est assez important. On aurait pu s'attendre à voir également une petite amélioration dans ce groupe.

Par la suite, cette cohorte a été suivie en ouvert par une deuxième publication par Hoeber et al., en 2009. Il montre que 94 enfants poursuivent l'étude avec un suivi moyen autour de presque quatre ans, 65 poursuivant quotidiennement le traitement, 11 % occasionnellement, moins d'un quart l'ont complètement arrêté, dont un tiers pour une amélioration totale de l'insomnie. Dans l'étude, il avait été prévu de l'arrêter une fois par an pendant une durée d'une semaine pour faire une fenêtre thérapeutique et voir si l'insomnie persistait ou si cela justifiait la poursuite du traitement. La tolérance au long cours était très bonne.

Il y avait également deux autres études supplémentaires pour montrer la bonne efficacité et tolérance, mais moins bien contrôlées que la première étude qui vous a été présentée plus en détail.

En ce qui concerne l'apport thérapeutique du médicament, il répond à un besoin médical réel selon les recommandations françaises et européennes, où nous n'avons actuellement pas d'alternative commercialisée. Les patients utilisent les compléments alimentaires, sinon, c'est sur préparation officinale. L'optimisation avec une approche médicamenteuse par mélatonine du traitement des troubles du sommeil est très importante, après échec, bien sûr, des mesures non médicamenteuses, afin de chercher à stabiliser au mieux la symptomatologie, ce qui va permettre à l'enfant un meilleur développement, également améliorer sa qualité de vie et celle de son entourage.

En ce qui concerne l'impact sur l'organisation des soins, il s'agit d'un médicament non psychostimulant qui pourra, suite à l'amélioration du sommeil, contribuer également à stabiliser les symptômes en lien avec le TDAH et ainsi, en cas d'effet secondaire du psychostimulant, améliorer la tolérance de ce dernier. Cela peut permettre peut-être de réduire un peu la posologie si nécessaire.

Finalement, sa place dans la stratégie thérapeutique, c'est après échec des mesures non médicamenteuses, soit en adjonction ou non d'un traitement psychostimulant si un traitement médicamenteux est requis par ailleurs pour le TDAH.

La population cible, telle qu'elle a été estimée par le laboratoire ADAFLEX, correspond à celle de l'indication médicamenteuse d'ADAFLEX et a été évaluée en 2024 à 38 700 enfants, ce qui paraît correspondre globalement aux données de la littérature et cliniquement cohérent.

Globalement, on a une bonne tolérance de la mélatonine LI, même à long terme, selon les données disponibles, mais également selon l'expérience clinique, étant un produit déjà largement utilisé en pratique clinique avec un rapport bénéfice-risque qui est très bon.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci beaucoup. Y a-t-il des questions parmi les membres de la CT ? Jean-Christophe Lega.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Bonjour, merci beaucoup pour votre expertise. J'avais une question. On a vu les mesures de différence d'effet autour de 20 à 30 minutes sur le temps d'endormissement et le temps de sommeil complet. J'ai vu aussi la quantité de données manquantes, qui est de 30 %. Je considère que les données manquantes ne sont pas liées au

hasard, que cela peut influencer les estimations, notamment parfois les surestimer. Qu'en pensez-vous ? Cela pourrait-il infléchir votre jugement ?

M^{me} RUPPERT.- Les données manquantes sont sur l'actimétrie. L'actimétrie, c'est un bras qui contient un accéléromètre porté au poignet du patient. Chez ces jeunes patients très actifs, c'est une contrainte. On s'attend à avoir des données manquantes dans une telle population pédiatrique. Ils l'enlèvent, les parents essayent constamment de le remettre. Cela va en partie avec les difficultés de cette population.

En ce qui concerne l'amplitude de l'effet, 20 à 30 minutes, cela peut être cliniquement tout à fait significatif chez un enfant ou chez un adulte d'ailleurs. Quand on a une privation chronique d'une demi-heure de sommeil, l'enfant va être davantage agité en journée, fatigué, avoir davantage de difficultés attentionnelles. C'est quelque chose qui paraît cliniquement significatif. Après, là où je partage votre avis, c'est que ces données restent d'une envergure relativement faible. C'est monocentrique, le nombre de patients n'est pas très important. Effectivement, on a la difficulté de données manquantes.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Sylvie Viaux.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVEYRON, membre de la CT.- C'était pour des précisions. En tant que pédopsychiatre, je vais tout de même dire qu'on attendait depuis longtemps d'avoir de la mélatonine LI. Dès qu'on a eu accès à la mélatonine, on a d'abord prescrit les préparations magistrales. Comme les LP étaient sur le marché, on les a utilisées comme on pouvait pour le remboursement. Nous avons toujours préféré le LI pour les enfants. Je vous vois approuver.

Après, j'interpréterais aussi l'aspect moyen sur la variabilité de réponse. On a des enfants sur lesquels ça répond très bien et d'autres pas du tout. On arrête assez rapidement parce qu'il n'y a pas d'effet. Mais la tolérance reste bonne. Je n'ai pas les chiffres en tête, mais c'est presque un sur deux. Finalement, ça marche ou ça ne marche pas, on est un peu sur ces profils.

Je peux préciser que c'est peut-être aussi pour ça que c'est un effet moyen. Je ne sais pas ce que vous en pensez, Docteur Ruppert.

M^{me} RUPPERT. Merci pour ce commentaire que je partage à 100 %. Les enfants ne réagissent pas de manière équivalente au produit. La libération immédiate est très importante parce qu'elle a le double effet : l'effet chronobiotique qui permet de synchroniser l'horloge biologique, avec des posologies faibles de type 0,5 milligramme à 1 milligramme. Comme avec le TDAH, on a ces retards de phase, on s'attend à une meilleure efficacité avec la libération immédiate sur ce décalage de phase pour mieux synchroniser l'horloge. Le deuxième effet est plus soporifique, facilitant l'endormissement.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'ai la notion que c'est pareil en dehors de l'enfant et en dehors du TDAH. Les effets de la mélatonine sur le sommeil sont évidemment variables d'un individu adulte à l'autre, non ?

M^{me} RUPPERT.- Oui, chez l'adulte, c'est très hétérogène parce que l'insomnie est une entité très hétérogène en fonction de comorbidités ou pas. Par rapport aussi aux mesures non

médicamenteuses, et les possibilités du patient à suivre tout ce qui est hygiène du sommeil ou pas. Effectivement, on a régulièrement recours à la mélatonine, que ce soit en libération immédiate ou en libération prolongée. On ne va pas rentrer dans les pratiques du pourquoi plutôt l'un, plutôt l'autre, chez l'un, chez l'autre.

Il y a tout de même une efficacité clinique qui est réelle, avec un bon rapport bénéfices/risques. Même si je dis toujours à mes patients que ce n'est pas un coup de baguette magique. Cette mélatonine ne va pas tout régler, mais on s'en sert énormément en médecine du sommeil, avec une efficacité clinique présente. La difficulté pour la LI, c'est qu'elle n'est pas disponible commercialisée. Le recours aux compléments alimentaires est parfois un usage qui n'est pas adapté, parce que les patients l'utilisent pour une sieste ou lors d'un réveil en plein milieu de la nuit. Cela va davantage dérégler leur horloge biologique et aggraver le sommeil.

M. le Pr COCHAT, Président. - Tout à fait. Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - J'ai vu qu'il y avait l'air d'y avoir une dissociation entre le fait que l'endormissement est plus rapide et le fait que le score de satisfaction par rapport à l'endormissement a l'air beaucoup moins impacté. Le score de difficulté d'endormissement a l'air beaucoup moins modifié que le délai d'endormissement.

M^{me} RUPPERT. - Je n'ai plus le détail de l'échelle en cours, mais c'était moins marqué. Avec ce résultat un peu inattendu : pourquoi le groupe placebo a-t-il allongé sa latence d'endormissement ? Je n'ai pas trouvé dans l'article d'explication par rapport à cet effet. Généralement, dans le sommeil et l'insomnie, l'effet placebo est assez marqué. Il y a des fluctuations cliniques et on est dans cette moyenne, mais on se serait peut-être attendu tout de même à un effet placebo.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci. Albert Trinh Duc.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT. - Oui, merci. Première question : j'imagine que dans cette étude de la littérature, c'était bien la libération immédiate, la mélatonine ?

M^{me} RUPPERT. - Oui.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT. - D'accord. La deuxième question concerne les comparateurs qu'on vient de voir, qui sont en cours de développement. Ils sont aussi sur des données de la littérature ou y a-t-il des essais en cours un peu plus récents sur VOQUILY, MELATONINE UNIMEDIC ? Sait-on si le plan de développement est vraiment différent et avec un niveau de preuve meilleur que celui-là ?

M^{me} RUPPERT. - Je n'ai pas connaissance d'études en cours concernant ces produits. C'est de la mélatonine LI qui doit avoir la même efficacité globalement qu'ADAFLEX. Je ne pense pas que l'excipient fasse de gros changements.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT. - En pratique, les laboratoires ne font pas d'effort pour faire des études plus récentes avec une méthodologie plus adaptée, plus contemporaine. Vous n'y participez pas, de votre côté ?

M^{me} RUPPERT.- Non, de mon côté, je n'ai pas connaissance de telles études. De manière globale, l'impression qu'on a, c'est que comme c'est un produit qui est disponible, même à forte posologie, par Internet en vente libre, cela intéresse relativement peu les laboratoires pharmaceutiques de financer des études contrôlées avec comparateur actif et placebo. Ce sont tout de même des études assez chères dans leur réalisation, par rapport peut-être à l'enjeu financier derrière. Je ne sais pas, c'est une hypothèse que je formule, mais je n'ai pas connaissance, effectivement, d'études de plus grande envergure en cours, ce qui manque effectivement.

M. le Pr COCHAT, Président.- La cheffe de projet.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Déjà, pour répondre à la question, pour les autres dossiers que vous allez voir, on sera sur des revues bibliographiques avec le même type de données que celles qu'on a vues aujourd'hui pour les AMM ayant été obtenues.

J'avais deux questions à notre experte et à Sylvie Viaux. Premièrement, pour les comparateurs cliniquement pertinents qu'on va devoir définir dans toute alternative médicamenteuse ou non qui a la même place dans la stratégie thérapeutique que le médicament et pour la même population, finalement, on aurait tendance à retenir que les spécialités à base de mélatonine ayant l'AMM dans le TDAH. Puisque les alternatives qu'on peut utiliser chez l'enfant, que ce soit les hypnotiques ou psychotropes, notamment les antihistaminiques, ce sont des médicaments indiqués pour des traitements de courte durée et avec tout de même une moins bonne tolérance. Ces antihistaminiques avaient eu notamment des SMR faibles. On aurait donc tendance à n'identifier que les spécialités à base de mélatonine. Je voulais avoir votre avis sur cela.

Une deuxième question va être pour les conditions de prescription et de délivrance du médicament, puisqu'il est uniquement restreint à la liste 2, comme l'était le SLENYTO. Lorsqu'on avait évalué le SLENYTO en 2019, la Commission avait formulé une recommandation de restreindre la prescription initiale aux pédiatres, neurologues et psychiatres, qui étaient alignés au protocole de la RTU de CIRCADIN. Je voulais votre avis également par rapport à ce point étant donné les indications spécifiques.

M^{me} RUPPERT.- Pour répondre à la première question, la prescription de psychotropes dans l'insomnie chez l'enfant, on est plus sur des tableaux particuliers, avec des courtes durées, peut-être plus dans des contextes environnemental ou circonstanciel un peu différents. Je ne suis pas convaincue que ce soit effectivement un bon comparateur actif par rapport à l'insomnie, les troubles du sommeil comorbides du TDAH, qui persistent généralement au long cours.

En ce qui concerne la deuxième question, je ne suis pas convaincue qu'il faudra limiter la prescription seulement aux spécialistes, de mon point de vue. C'est avant tout effectivement les pédiatres, psychiatres et neurologues qui vont prescrire. On a de plus en plus de médecins généralistes qui se forment à la médecine du sommeil, qui vont peut-être pouvoir poser l'indication de ce traitement et en faire le suivi. Ce serait dommage de priver le patient de pouvoir passer d'emblée à une prescription, d'avoir à attendre qu'un nouveau rendez-vous

chez un spécialiste puisse avoir lieu pour initier la prescription, et que le suivi, par la suite, soit fait par le médecin généraliste.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis assez d'accord, d'autant que l'accès à tous ces spécialistes est difficile, qu'il n'y a pas trop de problèmes de tolérance et que c'est un médicament qui ne doit pas être bien cher non plus. Je sais que c'est un critère à ne pas prendre en ligne de compte, mais dans ce choix, ça me paraît tout de même pertinent.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVEY, membre de la CT.- Juste pour compléter, je suis assez d'accord avec tout ce qui a été dit, à la fois sur le comparateur pertinent, puisqu'on est vraiment sur une deuxième ligne pour les autres traitements évoqués. D'abord, on essaye la mélatonine.

Il faut peut-être bien insister sur l'association avec les recommandations d'hygiène du sommeil, parce qu'on sait très bien qu'on a beau donner de la mélatonine, si ils regardent leurs écrans le soir, ça ne fera rien. C'est très important de l'indiquer.

Sur la question de la restriction, si on reste restreint, c'est ce que l'on discute avec notre cheffe de projet avant le dossier : peut-être ajouter les pédopsychiatres, parce que maintenant, dans la maquette de psychiatrie, **(inaudible 1668454_HAS_CT_051125.PM.mp3 3.21.55)** se sépare la psychiatrie adulte et la pédopsychiatrie avec des changements sur les autorisations. La question va venir assez rapidement, même si ce n'était pas le cas pour la grosse majorité des pédopsychiatres actuellement. On est d'abord psychiatre ensuite pédopsychiatre, mais ils sont en train d'arriver, donc ce sera une question.

Cela dit, je vous rejoins sur la question de la mélatonine : là où on a tellement peu d'effets secondaires, c'est bien toléré, et on est tout de même sur 5 % de la population de TDAH. C'est énorme et on n'arrive pas à tous les voir. C'est bien de permettre aux médecins généralistes de le faire, peut-être en précisant bien les indications, les dosages, parce qu'ils sont un peu perdus, et il faut que ce soit très clair par rapport à ces points.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup, Madame Ruppert, pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci et bonne fin de journée.

(Le Dr Elisabeth Ruppert quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous d'autres commentaires ? Je propose qu'on vote. Le Bureau attendait effectivement l'avis de l'expert. Étant donné la quantité d'effets, on proposait un SMR suffisant, mais pas forcément important. Pour l'ASMR, on hésitait entre IV ou V, je vous laisse choisir dans ces deux critères d'hésitation dans votre vote, ou autre, d'ailleurs, évidemment.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Une dernière précision : il faut voter dans les deux indications de l'AMM comme ça, c'est sûr. On avait oublié de le mentionner.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est vrai. Il n'y a pas de demande de **(inaudible 1668454_HAS_CT_051125.PM.mp3 3.24.14)**.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Pas de données, mais on est obligé.

M. le Pr COCHAT, Président.- On est obligé de voter un SMRI en miroir. L'autre indication, c'était le traitement à court terme du décalage horaire chez l'adulte.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant l'ISP, j'ai 20 voix contre, 2 voix pour. Pour le SMR, 22 voix pour modéré. Pour l'ASMR, 13 voix pour V, 9 voix pour IV. Pour le miroir, SMRI à 22 voix.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est donc pas d'ISP, modéré, V. Merci.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Pouvez nous faire valider l'adoption sur table de ADAFLEX ? Quelqu'un s'y oppose-t-il ? Merci.

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