

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

Mélatonine

SLENYTO 1 mg et 5 mg,

comprimé à libération prolongée

Modification des conditions de l'inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 4 février 2026

- Insomnie liée à des troubles neurogénétiques
- Adolescent / Enfant (≥ 2 ans à 18 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le « traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans présentant des troubles neurogénétiques avec une sécrétion diurne atypique de mélatonine et/ou des réveils nocturnes, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes »

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

SLENYTO (mélatonine LP), en complément de la poursuite des mesures d'hygiène de facilitation du sommeil, est un traitement de deuxième intention de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans présentant des troubles neurogénétiques avec une sécrétion diurne atypique de mélatonine et/ou des réveils nocturnes, après échec des mesures d'hygiène du sommeil seules.

La mélatonine ne doit être utilisée qu'après avoir éliminé les autres causes traitables de l'insomnie par une investigation spécialisée appropriée et si les mesures non pharmacologiques ont été insuffisantes. En cas de troubles du sommeil, en première intention, il est recommandé de proposer des stratégies comportementales (voir réseau Morphée, Institut National du Sommeil et de la Vigilance¹) pour la gestion du sommeil, en considérant les besoins spécifiques de l'enfant et de son environnement. Ces mesures comprennent l'instauration d'un temps calme privilégié avant le coucher, l'arrêt des écrans une heure avant le coucher, des horaires de coucher et lever réguliers, une augmentation de l'exposition lumineuse la journée et une limitation le soir, une incitation à l'activité physique dans la première partie de la journée.

L'instauration du traitement par mélatonine nécessite une surveillance régulière du patient afin d'évaluer l'effet sur le sommeil et d'envisager toute potentielle adaptation de traitement. Des données limitées sont disponibles pour un traitement allant jusqu'à 2 ans maximum. Après au moins 3 mois de traitement, le médecin doit évaluer l'effet du traitement et envisager l'arrêt s'il ne donne lieu à aucun effet cliniquement pertinent.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) doit être respecté.

¹ <https://reseau-morphee.fr/>

Service médical rendu (SMR)	MODERE.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte-tenu : – des données initiales d'efficacité de l'inscription de SLENYTO (mélatonine) ayant démontré la supériorité de la mélatonine LP par rapport au placebo dans une étude de phase III, randomisée en double-aveugle uniquement chez des enfants et adolescents avec un trouble du spectre de l'autisme (TSA) ou un syndrome de Smith-Magenis, avec une quantité d'effet modérée sur l'amélioration du temps de sommeil total à 13 semaines (+32 minutes chez des patients ayant à l'inclusion un temps de sommeil total moyen de 7h30 environ), – de l'absence de donnée d'efficacité comparative chez les patients pédiatriques présentant des autres troubles neurogénétiques avec une sécrétion diurne atypique de mélatonine et/ou des réveils nocturnes ; l'extension d'indication pédiatrique dans l'ensemble des troubles neurogénétiques ayant été extrapolée à partir de l'efficacité déjà établie chez les enfants et adolescents de 2 à 18 ans, associée au TSA et/ou à un syndrome de Smith-Magenis, et malgré : – le besoin médical à disposer d'alternatives médicamenteuses chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans présentant des troubles neurogénétiques avec une sécrétion diurne atypique de mélatonine et/ou des réveils nocturnes et étant en échec aux mesures d'hygiène du sommeil, la Commission considère que SLENYTO (mélatonine LP) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans présentant des troubles neurogénétiques avec une sécrétion diurne atypique de mélatonine et/ou des réveils nocturnes, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.
Population cible	La population cible est estimée au maximum à 26 250 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	La Commission souligne : – la nécessité de respecter l'indication de SLENYTO (mélatonine LP) réservée dans le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans présentant des troubles neurogénétiques avec une sécrétion diurne atypique de mélatonine et/ou des réveils nocturnes, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes, – la nécessité de poursuite des mesures d'hygiène de facilitation du sommeil en complément de l'administration de SLENYTO (mélatonine LP) (cf. rubrique « Place dans la stratégie thérapeutique »). ➔ Autres demandes Conformément à son avis d'inscription du 21 juin 2019, la Commission souligne l'intérêt de la mise à disposition dans cette indication de deux nouveaux dosages

(1 et 5 mg) de mélatonine permettant l'adaptation des doses en pédiatrie. En revanche, elle regrette toujours :

- les limites de cette forme en comprimé 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,
- l'absence de dosage à 2 mg correspondant à la posologie initiale de mise sous traitement.

Ainsi, la Commission réitère la mise à disposition d'une forme galénique mieux adaptée à ces patients et d'un dosage à 2 mg.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	8
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	8
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données	12
3.2.1 Rappel des conclusions sur les données cliniques d'efficacité et de tolérance de SLENYTO (mélatonine LP) précédemment examinées par la Commission (avis du 26/06/2019)	12
3.3 Profil de tolérance	14
3.3.1 Nouvelles données de tolérance fournies	14
3.4 Synthèse des données d'utilisation	15
3.4.1 Cadre de prescription compassionnelle (CPC) de SLENYTO (mélatonine LP)	15
3.4.2 Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) de CIRCADIN (mélatonine LP)	16
3.4.3 Autorisation Temporaire d'Utilisation de 2002 à 2008 de CIRCADIN (mélatonine LP)	17
3.5 Modification du parcours de soins	18
3.6 Programme d'études	18
4. Discussion	18
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	20
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	20
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	21
5.3 Service Médical Rendu	21
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	22
5.5 Population cible	22
5.6 Demande de données	23
5.7 Autres recommandations de la Commission	23

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Février 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Précisions	SLENYTO (mélatonine LP) dispose d'une AMM européenne depuis le 20 septembre 2018 dans une indication plus restreinte que celle faisant l'objet de la présente demande d'extension d'indication, à savoir 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 <i>un syndrome de Smith-Magenis</i>, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes », pour laquelle la Commission, avait octroyé dans son avis de primo-inscription du 26 juin 2019² un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu (ASMR) IV (mineure) dans l'indication AMM. SLENYTO (mélatonine LP) est inscrit sur les listes des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. Une extension d'indication européenne a été octroyée le 26 août 2024 à SLENYTO (mélatonine LP), dans une indication plus large, à savoir dans le « traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans présentant des troubles neurogénétiques avec une sécrétion diurne atypique de mélatonine et/ou des réveils nocturnes, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes », faisant l'objet de la présente demande. Enfin, l'ANSM a établi pour la spécialité SLENYTO (mélatonine LP) en mars 2021 (avec un renouvellement en octobre 2024 puis avril 2025 pour une durée de 6 mois et arrêté ce jour) un cadre de prescription compassionnelle (CPC) (anciennement recommandation temporaire d'utilisation [RTU]) dans une indication spécifique en pédiatrie, à savoir le « traitement des enfants âgés de 2 à 18 ans du 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 de Bourneville ». La HAS a examiné le bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire de SLENYTO (mélatonine LP) dans cette indication retenue par l'ANSM et a rendu un avis favorable en mai 2021³. L'arrêté autorisant la prise en charge dérogatoire de SLENYTO (mélatonine LP) a été publié au JO du 21 octobre 2021 dans une indication plus restreinte, à savoir 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 de Bourneville <i>lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes</i> ». Aussi, la spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) disponible en comprimé à libération prolongée, a bénéficié d'un avis favorable de la HAS en 2009 pour une prise en charge à titre dérogatoire chez l'enfant dans le traitement des troubles du rythme veille-sommeil caractérisé, associé à un déficit intellectuel associé à un trouble envahissant du développement, un autisme, un syndrome de Rett, une maladie neurogénétique (telle qu'un syndrome de Smith-Magenis, un syndrome d'Angelman, ou une sclérose tubéreuse de

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité SLENYTO (mélatonine) du 26/06/2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17549_SLENYTO_PIC_INS_Avis2_CT17549.pdf (consulté en ligne le 23/09/2025).

³ HAS. Recommandation prise en charge dérogatoire de la spécialité SLENYTO (mélatonine) du 19/05/2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-05/slenyto_rtu_reco_autosaisine_has_sem_cteval527.pdf (consulté en ligne le 26/09/2025).

	Bourneville). CIRCADIN (mélatonine LP) a également bénéficié d'une ex-RTU en juillet 2015, chez les enfants âgés de 6 à 18 ans et traités pour un trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome de Smith-Magenis, le syndrome d'Angelman, la sclérose tubéreuse de Bourneville ou des troubles du spectre autistique, qui a été abrogée en octobre 2021 lors de la mise en œuvre du CPC de SLENYTO (mélatonine LP). CIRCADIN (mélatonine LP) dispose également d'une AMM dans le traitement à court terme de l'insomnie primaire chez des patients adultes de 55 ans ou plus pour laquelle la Commission a octroyé dans son avis de primo-inscription du 10 décembre 2008⁴, un SMR conditionnel faible et une ASMR V. Cependant, la spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) n'ayant jamais été inscrite au JO, elle n'est actuellement pas prise en charge dans cette indication de l'adulte. A noter qu'une nouvelle demande de primo-inscription chez l'adulte a été déposée pour la spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) 2 mg, comprimé à libération prolongée, mais n'a pas été évaluée par la Commission à la date du présent avis.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « SLENYTO (mélatonine LP) est indiqué pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant des troubles neurogénétiques avec une sécrétion diurne atypique de mélatonine et/ou des réveils nocturnes, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	mélatonine (N05CH01) SLENYTO 1 mg, comprimé à libération prolongée – plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 60 comprimé(s) (CIP : 34009 301 622 6 2) SLENYTO 5 mg, comprimé à libération prolongée – plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 301 622 8 6)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	BIOCODEX (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 20/09/2018 (AMM spécifique pour un usage pédiatrique PUMA) Date des rectificatifs et teneur : extension d'indication aux troubles neurogénétiques (26/08/2024) (objet du présent avis) et extension d'indication à l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans, présentant un trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) (17/03/2025) (évaluation en cours faisant l'objet d'un second avis) Plan de Gestion des Risques (PGR) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I Statut particulier – Cadre de prescription compassionnelle (CPC) établi le 26 mars 2021 puis ayant été renouvelé le 25 octobre 2024 et le 25 avril 2025 dans le

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de CIRCADIN (mélatonine) du 08/12/2008. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-12/circadin_-_ct-5644.pdf (consulté en ligne le 26/09/2025).

	traitement des troubles du rythme veille-sommeil liés à un syndrome de Rett, un syndrome d'Angelman ou une sclérose tubéreuse de Bourneville, chez l'enfant de 2 à 18 ans. Ce cadre de prescription compassionnelle est désormais arrêté.
Posologie dans l'indication évaluée	« La dose initiale recommandée est de 2 mg de SLENYTO (mélatonine LP). Si une réponse inadéquate a été observée, la dose doit être augmentée à 5 mg, avec une dose maximale de 10 mg. [...] Des données sont disponibles pour un traitement allant jusqu'à 2 ans. Le patient doit être surveillé à intervalles réguliers (au moins tous les 6 mois) afin de vérifier que SLENYTO (mélatonine LP) est toujours le traitement le plus approprié. Après au moins 3 mois de traitement, 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. » Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un agoniste des récepteurs de la mélatonine.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Pour l'Europe : prise en charge au Royaume-Uni et en Allemagne, dans l'indication AMM. – Pour les Etats-Unis : pas de prise en charge.
Autres indications de l'AMM	SLENYTO (mélatonine LP) est également indiqué 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), lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes, – le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans, présentant un trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.
Rappel des évaluations précédentes	La Commission a déjà évalué SLENYTO (mélatonine LP) dans l'indication suivante : « 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 » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV (avis du 26/06/2019 ⁵).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 17 décembre 2025. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 4 février 2026. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité SLENYTO (mélatonine) du 26/06/2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17549_SLENYTO_PIC_INS_Avis2_CT17549.pdf (consulté en ligne le 23/09/2025).

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Les troubles neurogénétiques sont des maladies neurologiques rares d'origine génétique, affectant le développement et le fonctionnement du cerveau ou du système nerveux et débutant dans la période de développement. Ces troubles entraînent des difficultés dans l'acquisition et l'exécution de fonctions spécifiques intellectuelles, motrices, sensorielles, comportementales ou sociales et peuvent conduire au décès. Ce sont des affections complexes dont les facteurs de risque sont multiples et diversement associés : génétiques, épigénétiques et environnementaux. En dehors du trouble du spectre de l'autisme (TSA) et du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), ces troubles regroupent entre autres le syndrome de Smith-Magenis, le syndrome d'Angelman, le syndrome de Rett, la sclérose tubéreuse de Bourneville, syndrome de Prader-Willi, certaines épilepsies épigénétiques, etc.

L'insomnie chez l'enfant est un trouble du sommeil caractérisé par une difficulté persistante d'endormissement, une résistance au coucher, des réveils nocturnes prolongés ou un réveil trop matinal, malgré des conditions de sommeil appropriées. Son diagnostic est plus complexe que chez l'adulte, notamment en raison des variations des habitudes de sommeil normales au cours du développement. Dans la population pédiatrique, il s'agit d'un trouble pouvant persister à l'adolescence et à l'âge adulte. Jusqu'à 80% des enfants atteints de troubles neurodégénératifs présenteraient des troubles du sommeil, incluant l'insomnie, entraînant des effets délétères sur le fonctionnement diurne, la croissance ou encore le fonctionnement global des enfants⁶.

Les facteurs impliqués dans les troubles du sommeil de l'enfant avec des troubles neurogénétiques sont hétérogènes et diffèrent d'un trouble du neurodéveloppement à un autre. On observe des facteurs environnementaux, des facteurs liés au trouble, et des facteurs généraux (notamment troubles psychiatriques, troubles épileptiques, reflux gastro-œsophagien) et des dysrégulations neurobiologiques (troubles du rythme veille-sommeil, perturbation de la sécrétion de mélatonine, troubles des neurotransmetteurs).

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge de ces troubles du sommeil comprend dans un premier temps la recherche des facteurs contribuant à leur survenue ou leur maintien (dont les facteurs environnementaux) puis la mise en place d'interventions éducatives et thérapeutiques non médicamenteuses. Des règles d'hygiène de sommeil doivent être mises en place (heures de sommeil régulières, limitation des écrans le soir, instauration de rituel de coucher, etc). Cette approche peut s'avérer souvent difficile à mettre en œuvre chez l'enfant ayant des troubles du développement liés à une pathologie neurologique ou psychiatrique⁷.

En cas de troubles du sommeil retentissant sévèrement sur les capacités d'apprentissage, le comportement ou la qualité de vie du patient ou de son entourage, et en cas d'échec des interventions non

⁶ Beck Blackmer A., Feinstein J.A. Management of Sleep Disorders in Children With Neurodevelopmental Disorders: A Review. *Pharmacotherapy*. 2016;36(1):84-98.

⁷ Jan J.E., Owens J.A., Weiss M.D., et al. Sleep Hygiene for Children with Neurodevelopmental Disabilities. *Pediatrics* 2008;122(6):1343-50.

médicamenteuses, la prescription de mélatonine peut être envisagée sous réserve d'une surveillance médicale du rapport bénéfice-risque, selon plusieurs PNDS^{8,9,10,11,12,13,14,15,16}.

A noter que les PNDS de la sclérose tubéreuse de Bourneville¹⁷ et du syndrome de Williams-Beuren¹⁸ ne font pas référence à la mélatonine dans la prise en charge thérapeutique des troubles du sommeil.

La mélatonine est disponible sous forme de préparations magistrales ou hospitalières réalisées en l'absence de spécialité pharmaceutique adaptée ou disponible et faisant l'objet d'une prescription médicale préalable et d'une déclaration auprès de l'ANSM.

A noter que la mélatonine est également disponible sous la forme de compléments alimentaires (de moins de 2 mg par prise et par jour) pour lesquels l'ANSES a rendu un avis recommandant, en cas de traitement médicamenteux, de ne pas utiliser ces compléments alimentaires contenant de la mélatonine sans l'avis d'un médecin¹⁹.

Les hypnotiques, benzodiazépines ou apparentés, qui ne sont pas dénués d'effets indésirables, 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 un trouble neurodéveloppemental, et leur prescription doit être temporaire et non considérée comme définitive²⁰. D'autres médicaments comme les antidépresseurs (sédatifs), les agonistes de la mélatonine et les antihistaminiques peuvent apporter un bénéfice en fonction du contexte du trouble.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

A ce jour, aucune autre spécialité ne dispose d'une AMM superposable à celle de SLENYTO (mélatonine LP) dans l'extension d'indication pédiatrique.

⁸ PNDS. Syndrome d'Angelman. 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds_angel-man_vf_.doc.pdf (consulté en ligne le 02/12/2025).

⁹ PNDS. Syndromes de Rett et apparentés. 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir4/pnds_-_syndromes_de_rett_et_apparentes_2017-05-03_14-15-56_224.pdf (consulté en ligne le 02/12/2025).

¹⁰ PNDS. Syndrome de CHARGE. 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/pnds_syn-drome_charge-texte-septembre_2021.pdf (consulté en ligne le 02/12/2025).

¹¹ PNDS. Syndrome de Cornelia de Lange. 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/protocole_national_de_diagnostic_et_de_soins_version_sept_2022_1.pdf (consulté en ligne le 02/12/2025).

¹² PNDS. Monosomie 5p. 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-07/monosomie_5p_pnds_juillet2022.pdf (consulté en ligne le 02/12/2025).

¹³ PNDS. Syndrome de l'X fragile. 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-05/2021_02_04_pnds_x_fragile.pdf (consulté en ligne le 02/12/2025).

¹⁴ PNDS. Syndrome de Prader-Willi. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/1_texte_pnds_spw.pdf (consulté en ligne le 02/12/2025).

¹⁵ PNDS. Délétion 22q11. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-02/pnds_-_deletion_22q11_2.pdf (consulté en ligne le 02/12/2025).

¹⁶ PNDS. Syndrome de Smith-Lemli-Opitz. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-01/pnds_smith-lemli-opitz.pdf (consulté en ligne le 30/01/2026).

¹⁷ PNDS. Sclérose tubéreuse de Bourneville. 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/pnds_stb_versionfinale_30_09_2021.pdf (consulté en ligne le 02/12/2025).

¹⁸ PNDS. Syndrome de Williams-Beuren. 2014. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-02/pnds_-_syndrome_de_williams-beuren.pdf (consulté en ligne le 02/12/2025).

¹⁹ Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine. 2018. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2016SA0209.pdf> [accédé le 17/04/2019]

²⁰ HAS/ASNESM - Autisme et autres troubles envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent. 2012.

A noter que le CPC de la spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) octroyé dans le traitement des enfants âgés de 6 à 18 ans pour un trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome de Smith-Magenis, le syndrome d'Angelman, la sclérose tubéreuse de Bourneville ou des troubles du spectre autistique est arrêtée depuis le 1^{er} octobre 2021. CIRCADIN (mélatonine LP), dans le cadre de son CPC, n'est donc pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent.

La mélatonine est disponible sous forme de préparations magistrales et hospitalières.

A noter que la mélatonine est également disponible sous la forme de compléments alimentaires (de moins de 2 mg par prise et par jour) pour lesquels un avis a été rendu par l'ANSES²¹. Une revue systématique récente²² ayant eu pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité à long terme de la mélatonine exogène chez les jeunes enfants (0-6 ans) a été publiée. Au total, 12 études observationnelles (issues de données de registres nordiques ou australiens ainsi que de données sur les intoxications aux Etats-Unis et au Portugal), 6 essais interventionnels et un protocole publiés entre 2000 et 2025 ont été inclus. Les résultats ont rapporté une augmentation globale des prescriptions, de l'utilisation prolongée et des surdosages en mélatonine au cours des deux décennies observées. En termes d'efficacité, les essais ont montré une amélioration de l'endormissement chez les jeunes enfants atteints de troubles neurologiques (par exemple, troubles du spectre autistique) à court terme, mais aucun n'a examiné l'efficacité chez les enfants au développement typique, ni mesuré les résultats au-delà de 2 ans.

D'autres alternatives médicamenteuses (hypnotiques, benzodiazépines ou apparentés, psychotropes, antidépresseurs, agonistes de la mélatonine, antihistaminiques) peuvent être également proposées dans le traitement des troubles du sommeil selon le contexte mais sont réservées dans le cadre d'une utilisation exceptionnelle et temporaire de par leur accoutumance et leurs effets indésirables et ne sont de ce fait pas retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

➔ Traitements non-médicamenteux

Il n'existe pas de comparateurs non médicamenteux au stade où les mesures d'hygiène du sommeil sont insuffisantes. Celles-ci doivent néanmoins être poursuivies.

2.3 Couverture du besoin médical

Compte tenu de la fréquence des troubles du sommeil chez les enfants atteints de troubles neurogénétiques avec des répercussions sur la qualité de vie et sur l'apprentissage et de l'absence d'alternatives médicamenteuses existantes en cas d'échec des mesures d'hygiène du sommeil, il persiste un besoin à disposer de nouvelles alternatives thérapeutiques adaptées en pédiatrie pour limiter ces troubles. Le besoin médical est actuellement non couvert.

²¹ Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine – Février 2018 <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2016SA0209.pdf>

²² Kracht CL, Bolamperti G, Breeden R et al. Melatonin Use in Young Children: A Systematic Review. JAMA Netw Open. 2026 ;9(1):e2551958.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de l'extension d'indication de SLENYTO (mélatonine LP) repose sur :

- les données initiales de l'inscription de SLENYTO (mélatonine LP) dans l'indication de 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 sont insuffisantes (avis CT du 26/06/2019²³), ont reposé sur une étude de supériorité de phase III (NEU-CH-7911^{24,25}) *versus* placebo, randomisée en double-aveugle qui a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité de la mélatonine à la dose 2 mg et 5 mg par jour par rapport au placebo sur les troubles du sommeil chez l'enfant ayant des TSA ou des troubles neurodéveloppementaux liés à une maladie neurogénétique après 13 semaines de traitement,
- les données d'utilisation de SLENYTO (mélatonine LP) issues du rapport du CPC couvrant la période du 29 mars 2022 au 25 octobre 2025,
- les données d'utilisation de CIRCADIN (mélatonine LP) issues du rapport de la RTU couvrant la période du 1^{er} octobre 2015 au 1^{er} octobre 2021,
- une étude de suivi rétrospective sur les données d'utilisation de CIRCADIN (mélatonine) dans le cadre de son ATU de 2002 à 2008²⁶,
- l'actualisation des données de tolérance.

Le laboratoire a également fourni les études bibliographiques suivantes qui ne seront pas décrites dans le présent avis compte-tenu :

- de leur réalisation avec une formulation à libération immédiate de mélatonine^{27, 28, 29, 30}, SLENYTO disposant d'une formulation à libération prolongée de mélatonine,
- de leurs limites méthodologiques : schéma d'étude (enquête prospective³¹, étude en ouvert³², étude en *cross-over*³³), objectif de l'étude (étude de dose³⁴) et pertinence du critère de jugement principal (durée d'évaluation de 20 jours¹⁶).

²³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité SLENYTO (mélatonine) du 26/06/2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17549_SLENYTO_PIC_INS_Avis2_CT17549.pdf (consulté en ligne le 23/09/2025).

²⁴ Gringras P., Nir T., Breddy J et al. Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2017 ; 56 :948–57

²⁵ Maras A., Schroder C., Malow B., et al. Long-Term Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018 ; 28 : 699-710

²⁶ De Leersnyder H., Zisapel N., et Laudon M. Prolonged-Release Melatonin for Children With Neurodevelopmental Disorders. *Pediatr Neurol*. 2011;45(1):23-6.

²⁷ Braam W., Didden R., Smits M.G., et al. Melatonin for chronic insomnia in Angelman syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol*. 2008;23(6):649-54.

²⁸ McArthur A.J., Budden S.S. Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment. *Dev Med Child Neurol*. 1998;40(3):186-92.

²⁹ O'Callaghan J.F., Clarke A.A. and Hancock E. Use of melatonin to treat sleep disorders in tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol*. 1999;41:123-6.

³⁰ Appleton R.E., Jones A.P., Gamble C., et al. 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.

³¹ Martens M.A., Seyfer D.L., Andridge R.R., et al. Use and Effectiveness of Sleep Medications by Parent Report in Individuals with Williams Syndrome. *J Dev Behav Pediatr*. 2017;38(9):765-771.

³² Carr R., Wasdell M.B., Hamilton D., 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.

³³ Wasdell M.B., Jan J.E., Bomben M.M., et al. A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *J Pineal Res*. 2008;44(1):57-64.

³⁴ Jan J.E., Hamilton D., Seward N. et al. Clinical trials of controlled-release melatonin in children with sleep–wake cycle disorders. *J Pineal Res*. *J Pineal Res*. 2000;29(1):34-9.

Au total, selon l'EPAR, l'extension d'indication pédiatrique d'AMM de SLENYTO (mélatonine LP) dans les troubles neurogénétiques a été extrapolée de l'efficacité déjà établie dans les indications d'insomnie chez les enfants et adolescents de 2 à 18 ans, associée au TSA et/ou à un syndrome de Smith-Magenis, prenant en compte :

- les données de la littérature sur les troubles du sommeil chez les patients avec des troubles neurogénétiques,
- les effets connus de la mélatonine sur le sommeil et le cycle veille-sommeil,
- le mécanisme d'action de la mélatonine à libération prolongée sur les paramètres du sommeil, indépendamment du trouble neurogénétique associé,
- les résultats issues des données de l'ex-RTU de CIRCADIN (mélatonine LP) et du CPC de SLENYTO (mélatonine LP) dans le traitement de l'insomnie associée à des troubles neurogénétiques.

3.2 Synthèse des données

3.2.1 Rappel des conclusions sur les données cliniques d'efficacité et de tolérance de SLENYTO (mélatonine LP) précédemment examinées par la Commission (avis du 26/06/2019³⁵)

« A l'appui de la demande d'inscription de SLENYTO (mélatonine LP), le laboratoire a fourni une étude de phase III randomisée en double-aveugle qui a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité de la mélatonine 2 mg/jour et 5 mg/jour par rapport au placebo à 13 semaines sur les troubles du sommeil chez l'enfant ayant des troubles du spectre autistique ou des **troubles neurodéveloppementaux liés à une maladie neurogénétique**.

Les patients inclus étaient âgés de 2 à 17 ans, avaient un diagnostic confirmé de troubles du spectre autistique ou **neurodéveloppementaux causés par une maladie neurogénétique (syndrome de Smith-Magenis, syndrome d'Angelman, sclérose tubéreuse de Bourneville)** et avaient des troubles du sommeil définis par :

- ≥ 3 mois de sommeil non réparateur défini par ≤ 6 heures de sommeil continu et/ou $\geq 0,5$ heure de latence d'endormissement après extinction de la lumière 3 nuits sur 5,
- non dû à un effet physiologique d'un traitement concomitant,
- persistant après 4 semaines de mesure pour améliorer l'hygiène du sommeil (pour ceux en ayant besoin) et 2 semaines de traitement par placebo.

Les patients ont été randomisés en double-aveugle en 2 groupes de traitement (mélatonine ou placebo) puis traités pendant 13 semaines. La posologie initiale était de 2 mg/jour pendant 3 semaines puis maintien à 2 mg/jour ou augmentation possible à 5 mg/jour. A l'issue de cette période en double-aveugle, tous les patients ont reçu de la mélatonine (2, 5 ou 10 mg/jour) pendant 91 semaines.

Le critère de jugement principal a été la variation du temps de sommeil total (TST) après 13 semaines de traitement, défini par la formule suivante : « 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 (ASS) et de sommeil complété par les parents.

Au total, 125 patients ont été randomisés dans l'étude (60 dans le groupe mélatonine et 65 dans le groupe placebo). Au cours de la période de 13 semaines de traitement en double aveugle, 30 patients

³⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité SLENYTO (mélatonine) du 26/06/2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17549_SLENYTO_PIC_INS_Avis2_CT17549.pdf (consulté en ligne le 23/09/2025).

sont sortis de l'étude, dont 21/65 patients du groupe placebo (32 %) et 9/60 patients du groupe mélatonine (15 %). Le principal motif d'arrêt a été le retrait du consentement des parents (12 patients dans le groupe placebo et 2 dans le groupe mélatonine).

Près de trois quarts des patients inclus étaient de sexe masculin. L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 8,7 ans ($\pm 4,2$), correspondant à des enfants d'âge relativement avancé. La majorité des patients avaient un diagnostic de trouble du spectre autistique (TSA, 97 %) et **3 % avaient un syndrome de Smith-Magenis**. Un trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) a été diagnostiqué chez 29 % des patients avant le début de l'étude et 77 % avaient un score d'hyperactivité/inattention SDQ (≥ 7) à l'inclusion. Tous les patients avaient des troubles du sommeil à l'inclusion et des mesures d'hygiène préalables avaient été testées chez 83 % des patients. Le TST moyen à l'inclusion était de 457 (± 101) minutes dans le groupe mélatonine et 460 (± 109) minutes dans le groupe placebo soit environ 7h30 ($\pm 1h40$). Environ 66 % des patients inclus avaient reçu au moins une fois un traitement par mélatonine, principalement à libération immédiate. Plus des trois quarts de ces patients l'avaient arrêté, le plus fréquemment en raison d'un manque d'efficacité.

Environ 71 % des patients avaient un traitement concomitant ; il s'agissait principalement de psychostimulants (30 %) et d'analgésiques (18 %).

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, 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 ($p=0,035$).

Les données de suivi au cours de la phase en ouvert sous mélatonine ont suggéré qu'après 26 semaines de traitement (pour les 48 patients traités initialement par mélatonine), le TST moyen a été de 502 minutes (± 93) soit 8h37 min.

Au cours de la phase en double aveugle, 51 patients (85 %) du groupe mélatonine ont rapporté un total de 208 événements indésirables et 50 patients (77 %) du groupe placebo ont rapporté un total de 156 événements.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) ont été :

- somnolence rapporté par 28 % des patients du groupe mélatonine et 12 % des patients du groupe placebo,
- fatigue rapporté par 25 et 19 % des patients respectivement,
- sautes d'humeur rapportées par 17 % des patients de chaque groupe,
- infection respiratoire haute rapportée par 15 et 11 % des patients,
- agitation rapportée par 18 et 11 % des patients,
- céphalée rapportée par 13 et 6 % des patients.

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

A noter que 7 patients traités par mélatonine (12 %) ont eu une diminution de la dose de traitement en raison principalement d'une fatigue diurne jugée inacceptable.

Discussion

Il convient de prendre en compte les éléments suivants :

- aucune étude n'a comparé SLENYTO (mélatonine LP) à un comparateur actif ; le choix du placebo comme comparateur dans l'étude peut être jugé satisfaisant dans la mesure où aucune autre spécialité ne dispose d'une AMM superposable à celle de SLENYTO (mélatonine LP)

dans cette population pédiatrique et que les alternatives actuellement disponibles (hypnotiques, psychotropes...) ne sont pas adaptées à un usage à long terme et chez l'enfant,

- le faible effectif de patients âgés de moins de 6 ans dans l'étude (n=36/125, 29 %) pour lesquels les mesures d'hygiène du sommeil sont susceptibles d'être les moins efficaces, ce qui limite la transposabilité dans cette population,
- l'absence de donnée d'efficacité à moyen et long terme, et de tolérance à long terme,
- la quantité d'effet modérée, avec une amélioration de l'ordre de 30 minutes, par rapport au placebo, chez des patients ayant un temps de sommeil total de 7h30 environ,
- l'absence d'évaluation robuste (nature exploratoire sans méthode d'ajustement de l'inflation du risque alpha), de la qualité de vie, critère d'intérêt particulier.

Compte-tenu des données d'efficacité et de tolérance, SLENYTO (mélatonine LP) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la morbidité, cet impact devrait toutefois être limité. L'impact de son utilisation en termes de qualité de vie chez les patients et/ou les aidants a été suggérée mais n'a pas été formellement démontrée. En conséquence, SLENYTO (mélatonine LP) apporte une réponse très partielle au besoin médical partiellement couvert.

Il n'a pas été fourni de données relatives à un éventuel impact de SLENYTO (mélatonine LP) sur l'organisation des soins. »

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Nouvelles données de tolérance fournies

3.3.1.1 Données du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de SLENYTO (mélatonine LP) (version 3.2 du 21/01/2025) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Aucun
Risques importants potentiels	– Aucun
Informations manquantes	– Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement – Sécurité à long terme chez les enfants (> 2 ans)

Depuis la précédente évaluation par la Commission, aucun nouveau risque important n'a été identifié et le risque important potentiel « retard de développement et de maturation sexuels » a été supprimé, en étant toutefois toujours surveillé.

3.3.1.2 Données du *Periodic Safety Update Report* (PSUR)

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR couvrant la période du 29 septembre 2020 au 28 septembre 2023.

Aucun nouveau signal n'a été rapporté durant cette période.

3.3.1.3 Données du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

Depuis la précédente évaluation par la Commission, les principales modifications de RCP ont concerné les rubriques suivantes :

- Rubrique « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : concernant la somnolence, l'ajout des effets résiduels, tels que de la fatigue pendant la journée, pouvant survenir et les précautions d'emploi relatives à ces effets,

- Rubrique « 4.8. Effets indésirables » : l'ajout des effets indésirables rapportés chez des enfants présentant un TSA et des troubles neurogénétiques traités avec 2–6 mg de la formulation pour adultes dans le cadre d'un programme de recommandation temporaire d'utilisation (RTU) en France (N = 926) ; les effets indésirables supplémentaires suivants (fréquence « peu fréquent ») ont été rapportés : dépression, cauchemars, agitation et douleurs abdominales.

Pour rappel, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pour SLENYTO (mélatonine LP) lors d'études cliniques étaient : somnolence, fatigue, sautes d'humeur, céphalée, irritabilité, agressivité et obnubilation survenant chez 1/100 à 1/10 enfants. Les effets indésirables suivants (fréquence indéterminée) ont été signalés lors d'utilisation en dehors de l'AMM de la formulation pour adultes, en comprimés de 2 mg de mélatonine à libération prolongée : épilepsie, déficit visuel, dyspnée, épistaxis, constipation, perte d'appétit, gonflement du visage, lésions cutanées, sensation d'état anormal, anomalie du comportement et neutropénie.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

3.4.1 Cadre de prescription compassionnelle (CPC) de SLENYTO (mélatonine LP)

La spécialité SLENYTO (mélatonine LP) a fait l'objet d'un CPC depuis le 21 octobre 2021 dans l'indication suivante : « 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 lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes ». Ce CPC a été renouvelé à deux reprises le 25 octobre 2024, puis le 25 avril 2025 et est à ce jour arrêté.

D'après le dernier rapport (rapport final numéro 3) du 29 mars 2022 au 25 octobre 2025, 2 patients ont bénéficié de SLENYTO (mélatonine LP) dans le cadre du CPC et un patient hors cadre du CPC (neurofibromatose) :

- une jeune fille âgée de 11 ans avec un syndrome de Rett. Son poids corporel était de 24,3 kg et sa taille de 126 cm, pour un IMC à 15,3 kg/m². Le Z-score du poids était de -1,74 et le Z-score de la taille de -2,25. Elle avait des troubles du sommeil depuis plus de 3 mois et l'insomnie était considérée comme modérée et la qualité du sommeil mauvaise. Elle n'avait pas été précédemment traitée pour des troubles du sommeil et recevait concomitamment de la dépakine et du lévétiracétam. Lors de l'inclusion, la latence d'endormissement était de 30 minutes, la durée totale de sommeil de 9 heures, dont 5 heures sans interruption et le niveau d'alerte au réveil était considéré comme fatigué. La spécialité SLENYTO (mélatonine LP) a été prescrite pour des réveils nocturnes et matinaux précoces à la dose de 2 mg/jour (2 comprimés de 1 mg). A l'issue de la période de suivi de 19 mois (5 visites au total), la posologie de SLENYTO (mélatonine LP) a été progressivement augmentée jusqu'à atteindre 10 mg par jour en l'absence d'efficacité à des posologies inférieures. La prise de SLENYTO (mélatonine LP) a été jugée correcte (sans oubli) à chaque visite. La latence d'endormissement était maintenue à 30 minutes, la durée totale de sommeil a diminué à 8 heures, avec une augmentation du nombre sans interruption à 7 heures (des incohérences de mesure ont été observées au cours du suivi). La qualité du sommeil a été considérée comme bonne et le niveau d'alerte au réveil comme alerte. Le poids corporel était de 31,5 kg et la taille de 134 cm, pour un IMC à 17,5 kg/m². Le Z-score du poids était de -1,36 et le Z-score de la taille de -2,43.
- une jeune fille âgée de 11 ans avec un syndrome d'Angelman. Son poids corporel était de 42,3 kg et sa taille de 139 cm, pour un IMC à 21,9 kg/m². Le Z-score du poids était de 0,66 et le Z-score de la taille de -1,00. Elle avait des troubles du sommeil depuis plus de 3 mois et l'insomnie

était considérée comme sévère et la qualité du sommeil insuffisante. Elle était précédemment traitée pour des troubles du sommeil par CIRCADIN (mélatonine LP) et a reçu SLENYTO (mélatonine LP) avant son inclusion dans le CPC. Lors de l'inclusion, la latence d'endormissement était de 1 minute, la durée totale de sommeil de 7 heures, dont 2 heures sans interruption et le niveau d'alerte au réveil était considéré comme alerte. La patiente recevait concomitamment du lévétiracétam, du valproate de sodium et de la lévothyroxine. La spécialité SLENYTO (mélatonine LP) a été prescrite pour des troubles de l'endormissement à la dose de 5 mg/jour (1 comprimé de 5 mg). Le traitement a été arrêté 5,1 mois après son initiation pour manque d'efficacité. Le Z-score du poids était de 0,63 et le Z-score de la taille de -1,14.

Aucun effet indésirable n'a été rapporté au cours de la période.

Au total, 6 prescripteurs se sont inscrits sur le portail web du CPC de SLENYTO (mélatonine LP), dont 5 (83,3%) pédiatres et 1 (16,7%) médecin généraliste (hors cadre de prescription du CPC).

3.4.2 Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) de CIRCADIN (mélatonine LP)

La spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) disposait depuis juillet 2015 d'une ex-RTU dans l'indication suivante : « chez les enfants âgés de 6 à 18 ans et traités pour un trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome de Smith-Magenis, le syndrome d'Angelman, la sclérose tubéreuse ou des troubles du spectre autistique », qui a renouvelé pour 3 ans en octobre 2018 et arrêté en octobre 2021.

Le périmètre de l'extension d'indication de SLENYTO (mélatonine LP) diffère de l'ex-RTU de CIRCADIN (mélatonine LP) par la tranche d'âge pédiatrique concernée : 2 à 18 ans pour l'indication de SLENYTO (mélatonine LP) contre 6 à 18 ans pour l'ex-RTU de CIRCADIN (mélatonine LP).

Les conclusions du dernier rapport (rapport numéro 6) du 1^{er} octobre 2015 au 1^{er} octobre 2021 sont les suivantes :

« Sur la période étudiée allant du 1^{er} octobre 2015 au 1^{er} octobre 2021, les données collectées dans le cadre de la RTU CIRCADIN (mélatonine LP) ont montré que les médecins prescripteurs de CIRCADIN (n=399) étaient majoritairement des pédiatres (42,9%) ou des psychiatres (38,6%) exerçant en milieu hospitalier (88,7%). Sur cette période, 1100 patients ont été inclus dont 1038 ont effectivement été traités par CIRCADIN (mélatonine LP) parmi lesquels 926 (84,2%) patients font partie de la population éligible.

CIRCADIN (mélatonine LP) a été principalement prescrit à des enfants âgés de 6 à 12 ans (67,7%) essentiellement des garçons (72,1%), souffrant de troubles du rythme veille-sommeil associés à des troubles du spectre de l'autisme (90,6%, n=839). Les autres prescriptions de CIRCADIN (mélatonine LP) concernaient 35 patients atteints d'un syndrome de Smith-Magenis (3,8%), 29 patients atteints d'un syndrome d'Angelman (3,1%), 15 patients atteints d'un syndrome de Rett (1,6%) et 8 patients atteints d'une sclérose tubéreuse (0,9%).

CIRCADIN (mélatonine LP) a été prescrit pour traiter des troubles du sommeil généralement bien établis (présents depuis plus de 3 mois dans 94,1% des cas) et sévères (57,8%), chez des enfants dont la qualité du sommeil était jugée mauvaise (61,2%) ou très mauvaise (18,7%). Ces enfants avaient pour la plupart déjà reçu au moins un traitement pour leur trouble du sommeil (71,4%) et il s'agissait principalement de mélatonine LI (libération immédiate) (81,6%).

Préalablement à leur entrée dans la RTU, 31,8% des patients étaient déjà traités par CIRCADIN (mélatonine LP).

A l'initiation dans la RTU, les doses de CIRCADIN (mélatonine LP) les plus prescrites étaient 2 mg/j (66,5%) et 4 mg/j (22,0%). Elles variaient de 0,5 mg à 8 mg par jour. Le comprimé de CIRCADIN (mélatonine LP) était pris le plus souvent entier (75,6%). La majorité des patients avait au moins un traitement concomitant (57,6%). Les plus fréquents étaient des psycholeptiques (42,6%), des antiépileptiques (39,2%) ou des stimulants (17,5%).

Des données de suivi étaient disponibles pour 43,8% des patients. Sur la première période de 6 mois (P1), les doses prescrites au cours du suivi n'ont généralement pas évolué (78,2%) par rapport aux doses prescrites à l'initiation et le comprimé de CIRCADIN (mélatonine LP) était pris le plus souvent entier (79,6%). La compliance au traitement était bonne avec une prise correcte de CIRCADIN (mélatonine LP) pour 83,0% des patients.

La qualité du sommeil et de l'état de l'enfant au lever observés sur les 6 premiers mois de suivi étaient améliorés par rapport à l'initiation pour 78,3% et 64,1% des patients respectivement. La qualité du sommeil s'est améliorée pour plus de 71,4% des patients qui disposaient d'un suivi sur les périodes allant de 7 à 55 mois (P2 à P9) et l'état de l'enfant au lever s'est amélioré pour 42,9% à 86,7% des patients selon la période.

Le suivi au cours de la RTU de la taille, du poids et de l'IMC des patients sur les périodes P1 à P9 montre que les médianes des z-scores (taille, poids et de l'IMC) pour la presque totalité des patients sont comprises entre -2 et +2 déviations standards (SD). Sur la période étudiée, des fiches d'arrêt du traitement par CIRCADIN (mélatonine LP) ont été complétées pour 342 patients. Neuf patients ont arrêté le traitement par CIRCADIN (mélatonine LP) en raison d'effets indésirables.

Au total, dans la population des 926 patients suivis dans le cadre de la RTU CIRCADIN (mélatonine LP), les événements recueillis ne sont pas différents de ceux déjà rapportés au cours des essais cliniques et figurant au RCP de CIRCADIN (mélatonine LP).

Il est à noter que depuis le mois d'avril 2020, SLENYTO (mélatonine LP), nouvelle spécialité à base de mélatonine LP, est disponible en France. SLENYTO (mélatonine LP) est un médicament disposant d'une AMM Européenne. Il est indiqué dans la prise en charge 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.

SLENYTO (mélatonine LP) est la première spécialité à disposer d'une AMM dans cette indication en France. Dans ce contexte, des arrêts de CIRCADIN (mélatonine LP) ont été rapportés pour un passage sous SLENYTO (mélatonine LP).

Les observations faites dans le présent rapport sur une période de 6 ans de RTU sont similaires à celles rapportées dans les précédents rapports annuels. »

3.4.3 Autorisation Temporaire d'Utilisation de 2002 à 2008 de CIRCADIN (mélatonine LP)

La spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) a bénéficié d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) pédiatrique de 1998 à 2008 chez l'enfant ayant des troubles du rythme veille-sommeil.

Une étude rétrospective de Leersnyder et al³⁶ rapporte les résultats de l'utilisation de CIRCADIN (mélatonine LP) dans le cadre de son ATU de 2002 à 2008.

Au total, de 2002 à 2008, 88 enfants ont bénéficié de l'ATU, dont 46 garçons et 42 filles. Un total de 53,4% (47/88) avait un syndrome de Smith-Magenis, 15,9% (14/88) un retard mental, 8,0% (7/88) une

³⁶ De Leersnyder H., Zisapel N., et Laudon M. Prolonged-Release Melatonin for Children With Neurodevelopmental Disorders. *Pediatr Neurol.* 2011;45(1):23-6.

encéphalopathie ou un trouble du spectre de l'autisme, 5,7% (5/88) un syndrome de Rett ou un syndrome d'Angelman et 1,1% (1/88) un syndrome de Bourneville, une cécité ou un syndrome de retard de phase du sommeil.

La durée de suivi moyenne (ET) des patients était de 33,5 (21,2) mois.

L'âge moyen (ET) des patients lors de l'initiation du traitement était de 10,2 (4,4) ans. Un total de 70,5% (62/88) des patients poursuivaient le traitement au moment du suivi ; 29,5% (26/88) ayant arrêté le traitement (sans précision du motif d'arrêt). La durée moyenne (ET) totale d'utilisation du traitement était de 39,2 (21,3) mois.

Les résultats suivants sur les paramètres du sommeil à 3 mois par rapport à l'initiation ont été rapportés par les parents des enfants suivis (initiation *versus* 3 mois) :

- amélioration de la latence d'endormissement, en moyenne : 18,0 (12,0) minutes *versus* 10,3 (3,2) minutes, soit Δ : +8,0 minutes,
- amélioration de la durée totale de sommeil, en moyenne : 8,5 (1,2) heures *versus* 9,4 (1,3) heures, soit Δ : +0,9 heures,
- réduction du nombre de réveils nocturnes, en moyenne : 2,0 (0,9) *versus* 0,5 (0,5), soit Δ : -1,5 réveils nocturnes,
- réduction du nombre de siestes au cours de la journée par patient (N=49), en moyenne : 39 *versus* 8, soit Δ : 31 siestes.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Pour rappel, l'inscription initiale de SLENYTO (mélatonine LP) dans l'indication de 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, a reposé sur une étude de supériorité de phase III (NEU-CH-7911^{37,38}) *versus* placebo, randomisée en double-aveugle qui a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité de la mélatonine à la dose 2 mg et 5 mg par jour par rapport au placebo chez 125 enfants ayant des troubles du spectre autistique ou des **troubles neurodéveloppementaux liés à une maladie neurogénétique** après 13 semaines de traitement. La majorité des patients avait un diagnostic de TSA (97%) et **3% avaient un syndrome de Smith-Magenis**.

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, 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

³⁷ Gringras P., Nir T., Breddy J et al. Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2017 ; 56 :948–57

³⁸ Maras A., Schroder C., Malow B et al. Long-Term Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018 ; 28 : 699-710

minutes ($\pm 10,8$) dans le groupe placebo ($p=0,035$). Les données de suivi au cours de la phase en ouvert sous mélatonine ont suggéré qu'après 26 semaines de traitement (pour les 48 patients traités initialement par mélatonine), le TST moyen était de 502 minutes (± 93) soit 8h 37 min (cf. rubrique 3.2.1. Rappel des conclusions sur les données cliniques d'efficacité et de tolérance de SLENYTO (mélatonine) précédemment examinées par la Commission (avis du 26/06/2019)).

Il convient de prendre en compte les éléments suivants :

- aucune étude n'a comparé SLENYTO (mélatonine LP) à un comparateur actif ; le choix du placebo comme comparateur dans l'étude peut être jugé satisfaisant dans la mesure où aucune autre spécialité ne dispose d'une AMM superposable à celle de SLENYTO (mélatonine LP) dans cette population pédiatrique et que les alternatives actuellement disponibles (hypnotiques, psychotropes...) ne sont pas adaptées à un usage à long terme et chez l'enfant,
- le faible effectif de patients âgés de moins de 6 ans dans l'étude ($n=36/125$, 29 %) pour lesquels les mesures d'hygiène du sommeil sont susceptibles d'être les moins efficaces, ce qui limite la transposabilité dans cette population,
- l'absence de données d'efficacité comparatives à moyen et long terme, et de tolérance à long terme,
- la quantité d'effet modérée sur le temps de sommeil total, avec une amélioration de l'ordre de 30 minutes par rapport au placebo, chez des patients ayant à l'inclusion un temps de sommeil total moyen de 7h30 environ,
- l'absence d'évaluation robuste (résultats exploratoires sans méthode d'ajustement de l'inflation du risque alpha), de la qualité de vie, critère d'intérêt particulier.

La demande d'extension d'indication pédiatrique de la spécialité SLENYTO (mélatonine LP) dans l'indication d'insomnie dans les autres troubles neurogénétiques repose uniquement sur des données d'utilisation :

- les données d'utilisation de SLENYTO (mélatonine LP) issues du rapport du CPC couvrant la période du 29 mars 2022 au 1er mars 2024,
- les données d'utilisation de CIRCADIN (mélatonine LP) issues du rapport de la RTU couvrant la période du 1er octobre 2015 au 1er octobre 2021,
- une étude de suivi rétrospective³⁹ sur les données d'utilisation de CIRCADIN (mélatonine LP) dans le cadre de son ATU de 2002 à 2008,

et l'actualisation des données de tolérance.

Aucune donnée d'efficacité comparative chez les patients pédiatriques présentant des autres troubles neurogénétiques avec une sécrétion diurne atypique de mélatonine et/ou des réveils nocturnes n'a été fournie.

Au total, selon l'EPAR, l'extension d'indication pédiatrique d'AMM de SLENYTO (mélatonine LP) dans les troubles neurogénétiques a été extrapolée à partir de l'efficacité déjà établie dans les indications d'insomnie chez les enfants et adolescents de 2 à 18 ans, associée au TSA et/ou à un syndrome de Smith-Magenis, prenant en compte :

- les données de la littérature sur les troubles du sommeil chez les patients avec des troubles neurogénétiques,
- les effets connus de la mélatonine sur le sommeil et le cycle veille-sommeil,

³⁹ De Leersnyder H., Zisapel N., et Laudon M. Prolonged-Release Melatonin for Children With Neurodevelopmental Disorders. *Pediatr Neurol.* 2011;45(1):23-6.

- le mécanisme d'action de la mélatonine à libération prolongée sur les paramètres du sommeil, indépendamment du trouble neurogénétique associé,
- les résultats issus des données de l'ex-RTU de CIRCADIN (mélatonine LP) et du CPC de SLENYTO (mélatonine LP) dans le traitement de l'insomnie associée à des troubles neurogénétiques.

Le profil de tolérance de SLENYTO (mélatonine LP) reste inchangé avec comme principaux effets indésirables : somnolence, fatigue, sautes d'humeur, céphalée, irritabilité, agressivité et obnubilation.

Compte tenu des données d'efficacité, de tolérance et d'utilisation, il est attendu un impact sur la morbidité et la qualité de vie mais toutefois non démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

SLENYTO (mélatonine LP), en complément de la poursuite des mesures d'hygiène de facilitation du sommeil, est un traitement de deuxième intention de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans présentant des troubles neurogénétiques avec une sécrétion diurne atypique de mélatonine et/ou des réveils nocturnes, après échec des mesures d'hygiène du sommeil seules.

La mélatonine ne doit être utilisée qu'après avoir éliminé les autres causes traitables de l'insomnie par une investigation spécialisée appropriée et si les mesures non pharmacologiques ont été insuffisantes. En cas de troubles du sommeil, en première intention, il est recommandé de proposer des stratégies comportementales (voir réseau Morphée, Institut National du Sommeil et de la Vigilance⁴⁰) pour la gestion du sommeil, en considérant les besoins spécifiques de l'enfant et de son environnement. Ces mesures comprennent l'instauration d'un temps calme privilégié avant le coucher, l'arrêt des écrans une heure avant le coucher, des horaires de coucher et lever réguliers, une augmentation de l'exposition lumineuse la journée et une limitation le soir, une incitation à l'activité physique dans la première partie de la journée.

L'instauration du traitement par mélatonine nécessite une surveillance régulière du patient afin d'évaluer l'effet sur le sommeil et d'envisager toute potentielle adaptation de traitement. Des données limitées sont disponibles pour un traitement allant jusqu'à 2 ans maximum. Après au moins 3 mois de traitement, le médecin doit évaluer l'effet du traitement et envisager l'arrêt s'il ne donne lieu à aucun effet cliniquement pertinent.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) doit être respecté.

⁴⁰ <https://reseau-morphee.fr/>

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre retenu.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Les troubles du rythme veille-sommeil sont fréquents chez l'enfant ayant une pathologie du développement neurologique ou psychiatrique et peut être associée à d'importantes répercussions sur la qualité de vie de l'enfant et de l'entourage.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.
- ➔ SLENYTO (mélatonine LP), en complément de la poursuite des mesures d'hygiène de facilitation du sommeil, est un traitement de deuxième intention en cas d'échec des mesures d'hygiène du sommeil seules.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie avec d'importantes répercussions sur la qualité de vie de l'enfant et de l'entourage,
- de sa prévalence,
- du besoin médical non couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - de l'impact attendu sur la morbidité et la qualité de vie mais non démontré en l'absence de données cliniques,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

SLENYTO (mélatonine LP) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SLENYTO (mélatonine LP) est modéré dans l'indication du traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans présentant des troubles neurogénétiques avec une sécrétion diurne atypique de mélatonine et/ou des réveils nocturnes, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de SLENYTO (mélatonine LP) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans présentant des troubles neurogénétiques avec une sécrétion diurne atypique de mélatonine et/ou des réveils nocturnes, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes et aux posologies de l'AMM.

- ➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30%**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- des données initiales d'efficacité de l'inscription de SLENYTO (mélatonine) ayant démontré la supériorité de la mélatonine LP par rapport au placebo dans une étude de phase III, randomisée en double-aveugle uniquement chez des enfants et adolescents avec un trouble du spectre de l'autisme (TSA) ou un syndrome de Smith-Magenis, avec une quantité d'effet modérée sur l'amélioration du temps de sommeil total à 13 semaines (+32 minutes chez des patients ayant à l'inclusion un temps de sommeil total moyen de 7h30 environ),
- de l'absence de donnée d'efficacité comparative chez les patients pédiatriques présentant des autres troubles neurogénétiques avec une sécrétion diurne atypique de mélatonine et/ou des réveils nocturnes ; l'extension d'indication pédiatrique dans l'ensemble des troubles neurogénétiques ayant été extrapolée à partir de l'efficacité déjà établie chez les enfants et adolescents de 2 à 18 ans, associée au TSA et/ou à un syndrome de Smith-Magenis,

et malgré :

- le besoin médical à disposer d'alternatives médicamenteuses chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans présentant des troubles neurogénétiques avec une sécrétion diurne atypique de mélatonine et/ou des réveils nocturnes et étant en échec aux mesures d'hygiène du sommeil,

la Commission considère que SLENYTO (mélatonine LP) 1 mg et 5 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans présentant des troubles neurogénétiques avec une sécrétion diurne atypique de mélatonine et/ou des réveils nocturnes, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.

5.5 Population cible

La population cible correspond aux enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans traités pour une insomnie et présentant des troubles neurogénétiques avec une sécrétion diurne atypique de mélatonine et/ou des réveils nocturnes, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.

En France, les troubles neurodéveloppementaux touchent 5% de la population, soit environ 35 000 naissances par an⁴¹.

D'après Mindell et al.⁴², la prévalence de l'insomnie pédiatrique varie entre 50 à 75% chez les enfants ayant un trouble neurodéveloppemental ou psychiatrique.

La population cible pourrait alors être estimée entre 17 500 et 26 250 patients pédiatriques.

Cependant, nous ne disposons pas de données épidémiologiques françaises précises permettant d'estimer la proportion de patients pédiatriques avec des troubles neurogénétiques, en échec des mesures d'hygiène du sommeil.

La population cible est estimée au maximum à 26 250 patients.

⁴¹ HAS. Troubles du neurodéveloppement. Repérage et orientation des enfants à risque. 2020.

⁴² Mindell J.A., Emslie, G., Blumer J., et al. Pharmacologic Management of Insomnia in Children and Adolescents: Consensus Statement. Pediatrics. 2006; 117; e1223-e32.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

La Commission souligne :

- la nécessité de respecter l'indication de SLENYTO (mélatonine LP) réservée dans le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans présentant des troubles neurogénétiques avec une sécrétion diurne atypique de mélatonine et/ou des réveils nocturnes, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisante,
- la nécessité de poursuite des mesures d'hygiène de facilitation du sommeil en complément de l'administration de SLENYTO (mélatonine LP) (cf. rubrique « Place dans la stratégie thérapeutique »).

→ Autres demandes

Conformément à son avis d'inscription du 21 juin 2019, la Commission souligne l'intérêt de la mise à disposition dans cette indication de deux nouveaux dosages (1 et 5 mg) de mélatonine permettant l'adaptation des doses en pédiatrie. En revanche, elle regrette toujours :

- les limites de cette forme en comprimé 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,
- l'absence de dosage à 2 mg correspondant à la posologie initiale de mise sous traitement.

Ainsi, la Commission réitère la mise à disposition d'une forme galénique mieux adaptée à ces patients et d'un dosage à 2 mg.