

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Mélatonine LP

**MELATONINE ARROW LP
2 mg,****comprimé à libération prolongée****Primo-inscription****Générique****Adopté par la Commission de la transparence le 6 mai 2026**

- **Insomnie**
- **Adulte (≥ 55 ans)**
- **Secteurs : Ville et Hôpital**

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement en ville et à l'hôpital en monothérapie, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus.

Pas de progrès des nouvelles présentations des spécialités génériques MELATONINE ARROW LP (mélatonine LP) par rapport aux présentations déjà disponibles de la spécialité princeps CIRCADIN (mélatonine LP).

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 – Mai 2026

1. Contexte

DCI (code ATC) Présentations concernées	Mélatonine (N05CH01) MELATONINE ARROW LP 2 mg, comprimé à libération prolongée – plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 302 330 1 6) – plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 60 comprimé(s) (CIP : 34009 550 981 2 6)
Demandeur	ARROW GENERIQUES (Exploitant)
Motif de la demande	Inscription : primo-inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Précisions sur la nature de la demande	Cette spécialité est un médicament générique de la spécialité princeps CIRCADIN (mélatonine LP) 2 mg, comprimé à libération prolongée, pour laquelle la Commission a octroyé un service médical rendu (SMR) faible et une amélioration du service médical rendu (ASMR) V dans la stratégie thérapeutique (cf. avis CT du 04/03/2026 ¹). A noter que cette spécialité n'est pas inscrite au JO à la date du présent avis.
Précisions sur le contexte	<i>Historique des indications et de la prise en charge de la mélatonine en France</i> – Novembre 1998 - avril 2008 : ATU nominative pédiatrique de CIRCADIN (mélatonine LP) La spécialité princeps CIRCADIN (mélatonine LP) a fait l'objet d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives chez les enfants souffrant d'un trouble du rythme veille-sommeil (TRVS) de novembre 1998 jusqu'en avril 2008. – 2007 : AMM initiale de CIRCADIN (mélatonine LP) chez l'adulte ≥ 55 ans et absence de remboursement dans cette indication La spécialité princeps CIRCADIN (mélatonine LP) 2 mg, comprimé à libération prolongée, a obtenu une AMM européenne en 2007 en monothérapie, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients adultes de 55 ans ou plus. Dans son avis d'inscription du 10 décembre 2008², la Commission a octroyé un SMR faible à la spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) et a estimé qu'elle n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans l'indication de l'AMM. La spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) n'ayant cependant jamais été inscrite au Journal Officiel (JO) suite à cet avis, elle n'est actuellement pas prise en charge dans cette indication chez l'adulte de 55 ans ou plus. Il est à noter qu'en 2009, la HAS a été saisie par le ministère afin de rendre un avis sur le bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire de CIRCADIN (mélatonine LP) dans l'indication suivante chez l'adulte : « traitement des troubles du rythme veille-sommeil (TRVS) de l'adulte, dont syndrome de retard

¹ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) du 04/03/2026. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21565_CIRCADIN_PIC_INS_AvisDef_CT21565.pdf (consulté en ligne le 13/04/2026).

² Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) du 10/12/2008. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-12/circadin_-_ct-5644.pdf (consulté en ligne le 30/09/2024).

de phase, sujets non-voyants, atteintes neurologiques, déficit avéré en mélatonine dont patients pinéalectomisés. ».

La HAS a rendu :

- un avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire chez les adultes non-voyants,
- un avis défavorable pour la prise en charge à titre dérogatoire dans les autres indications (syndrome de retard de phase, atteintes neurologiques, déficit avéré en mélatonine dont patients pinéalectomisés).

Des spécialités génériques de CIRCADIN (mélatonine LP) ont obtenu l'AMM dans l'indication concernée entre 2021 et 2025 (spécialités commercialisées : MELATONINE VIATRIS LP, MELATONINE ARROW LP, MELATONINE VENIPHARMA LP et MELATONINE ZENTIVA LP, et spécialité non commercialisée : MELATONINE BLUEFISH LP) mais n'ont à ce jour jamais été évaluées par la Commission.

A noter que la Commission a de nouveau évalué la demande d'inscription de la spécialité princeps CIRCADIN (mélatonine LP) dans cette même indication le 4 mars 2026 et lui a octroyé un SMR faible et a considéré qu'elle n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique³. A ce jour, CIRCADIN (mélatonine LP) n'est pas inscrit au JO.

– 2011-2014 : prise en charge dérogatoire de CIRCADIN (mélatonine LP) en pédiatrie

En 2009, la HAS a été saisie par le ministère afin de rendre un avis sur le bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire de CIRCADIN (mélatonine LP) dans l'indication suivante en pédiatrie : « traitement des troubles du rythme veille-sommeil (TRVS) de l'enfant confirmés par enregistrement actimétrique, en particulier encéphalopathie sévère avec ou sans déficience visuelle, TRVS lors de pathologies d'origine neurogénétique (syndrome d'Angelman, syndrome de Rett, syndrome de Smith-Magenis, etc) », et a rendu un avis favorable à la prise en charge dérogatoire dans cette indication. Bien que non remboursable chez l'adulte, la spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) a ainsi été prise en charge à titre dérogatoire de 2011 à 2014 dans cette indication pédiatrique, à savoir « le traitement du trouble du rythme veille-sommeil, chez l'enfant de plus de 6 ans, associé aux maladies rares suivantes : syndrome de Rett, syndrome de Smith-Magenis, syndrome d'Angelman, sclérose tubéreuse de Bourneville⁴ ».

– 2015 : recommandation temporaire d'utilisation (RTU) de CIRCADIN (mélatonine LP) et élargissement de la prise en charge dérogatoire en pédiatrie

Par la suite, l'ANSM a octroyé en juillet 2015 une RTU dans l'indication pédiatrique précitée et étendue également aux enfants de plus de 6 ans ayant des troubles du rythme veille-sommeil lié à des troubles du spectre autistique (TSA). La HAS a examiné le bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire de CIRCADIN (mélatonine LP) dans cette indication pédiatrique élargie et a également rendu un avis favorable à cette prise en charge dérogatoire au regard notamment des critères suivants : l'absence d'alternative appropriée et l'utilisation de cette spécialité qui semble indispensable à l'amélioration de

³ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) du 04/03/2026. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21565_CIRCADIN_PIC_INS_AvisDef_CT21565.pdf (consulté en ligne le 13/04/2026).

⁴ Arrêté du 3 mai 2011 portant inscription d'une spécialité pharmaceutique sur la liste prise en application de l'article L. 162-17-2-1 du Code de la Sécurité Sociale [...]. JORF n°0105 du 6 mai 2011 page 7772.

l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation. L'arrêté autorisant la prise en charge de CIRCADIN (mélatonine LP) lorsque ce médicament est utilisé dans le cadre de sa RTU pédiatrique a été publié au JO du 17 juin 2016⁵. Le cadre de prescription compassionnel (CPC, anciennement nommé RTU) a été renouvelé pour 3 ans le 1er octobre 2018 et a pris fin le 1er octobre 2021⁶.

– 2018 : AMM pédiatrique des spécialités SLENYTO (mélatonine LP) et CPC en pédiatrie

Les spécialités SLENYTO (mélatonine LP) 1 mg et 5 mg, comprimé ont obtenu une AMM pédiatrique en 2018 pour « le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou un syndrome de Smith-Magenis, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes ». Lors de leur inscription en 2019⁷, la Commission a octroyé à ces spécialités un SMR important et a estimé qu'elles apportaient une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique. Ces spécialités sont inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics depuis 2020 (JO du 01/04/2020^{8,9}).

Aussi, SLENYTO (mélatonine LP) fait l'objet d'un CPC depuis le 26 mars 2021, ayant été renouvelé le 25 octobre 2024 puis le 25 avril 2025 dans « le 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 (2 à 18 ans) ».

Par ailleurs, SLENYTO (mélatonine LP) a obtenu une extension d'indication 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 Commission a octroyé un SMR modéré et a considéré que SLENYTO (mélatonine LP) n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge¹⁰.

– 2022-2025 : AMM pédiatriques dans l'indication d'insomnie chez les enfants et adolescents atteints de TDAH pour les deux spécialités VOQUILY (mélatonine LI) et MELATONINE UNIMEDIC PHARMA (mélatonine LI) et extension d'AMM pour SLENYTO (mélatonine LP)

⁵ Arrêté du 13 juin 2016 relatif à la prise en charge d'une spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation et pris en application de l'article L. 162-17-2-1 du Code de la Sécurité Sociale. JORF n°0140 du 17 juin 2016.

⁶ ANSM. CIRCADIN. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/circadin-2-mg-comprime-a-liberation-prolongee> (consulté en ligne le 02/02/2026).

⁷ Avis de la Commission de la Transparence des spécialités SLENYTO (mélatonine LP) 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 02/02/2026).

⁸ Arrêté du 24 mars 2020 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. JORF n°0079 du 1er avril 2020. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041774023?init=true&page=1&query=slenyto&searchField=ALL&tab_selection=all (consulté en ligne le 02/02/2026).

⁹ Arrêté du 24 mars 2020 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. JORF n°0079 du 1er avril 2020. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041774033?init=true&page=1&query=slenyto&searchField=ALL&tab_selection=all (consulté en ligne le 02/02/2026).

¹⁰ Avis de la Commission de la Transparence des spécialités SLENYTO (mélatonine LP) du 04/02/2026. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21486_SLENYTO_troubles_neurog%C3%A9n%C3%A9tiques_PIC_EI_AvisDef_CT21486.pdf (consulté en ligne le 11/02/2026).

	Trois spécialités à base de mélatonine ont récemment obtenu des AMM/extensions d'AMM pédiatriques dans l'indication d'insomnie chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans présentant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) lorsque les mesures d'hygiène de sommeil ont été insuffisantes : – les spécialités à base de mélatonine à libération immédiate : VOQUILY 1 mg/mL, solution buvable (AMM du 21/09/2022), et MELATONINE UNIMEDIC PHARMA 1 mg/mL, solution buvable (AMM du 08/01/2025). Ces spécialités sont en cours d'évaluation par la Commission, – les spécialités SLENYTO (mélatonine LP) 1 mg et 5 mg, comprimé à libération prolongée (extension d'indication du 17/03/2025). La Commission a octroyé à SLENYTO (mélatonine LP) un SMR modéré et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique¹¹. – Préparation magistrales/hospitalières à base de mélatonine Des préparations magistrales ou hospitalières à base de mélatonine sont également réalisées, celles-ci étant réservées aux patients ne pouvant recevoir les spécialités à base de mélatonine (CIRCADIN et SLENYTO dans le cadre de leurs AMM ou de la RTU SLENYTO). – Compléments alimentaires à base de mélatonine La mélatonine est également disponible sous la forme de compléments alimentaires (dans les cas où la dose quotidienne de mélatonine est de moins de 2 mg par prise et par jour)¹².
Indication de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) visée par la demande	Indication de l'AMM : « MELATONINE ARROW LP (mélatonine LP) est indiqué, en monothérapie, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus ».
Périmètre de remboursement sollicité	Indication de l'AMM.
Précisions sur l'AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 01/07/2021 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 II
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation : – Date d'examen et d'adoption : 6 mai 2026.

¹¹ Avis de la Commission de la Transparence des spécialités SLENYTO (mélatonine LP) du 17/12/2025. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21487_SLENYTO_TDAH_PIC_EI_AvisDef_CT21487.pdf (consulté en ligne le 11/02/2026).

¹² ANSES. Avis de l'ANSES relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2016SA0209.pdf> (consulté en ligne le 02/02/2026).

2. Complément d'information

2.1 Synthèse des données

2.1.1 Rappel des données évaluées lors de la première demande de primo-inscription de la spécialité princeps CIRCADIN (mélatonine LP) (avis CT du 10/12/2008¹³)

« Les deux études cliniques de phase III déposées auprès du CHMP en 2005 ont montré une efficacité modeste de CIRCADIN (mélatonine LP) administré pendant 3 semaines à la posologie fixe de 2 mg/j sur la qualité du sommeil et le comportement au réveil mesurés par les scores QOS et BFW du questionnaire LSEQ chez des patients ambulatoires de plus de 55 ans ayant une insomnie primaire. La sévérité de l'insomnie des patients inclus n'a pas été précisée dans l'étude NEURIM VII.

Les variations moyennes des scores QOS ont été supérieures sous mélatonine LP à celles observées sous placebo (différence entre traitement de -4 et -6 mm). Les variations moyennes des scores BFW ont été supérieures sous mélatonine LP à celles observées sous placebo (différence entre traitement de -3 et -9 mm).

Ces variations de scores sur une échelle allant de -50 à +50 mm sont modestes et de pertinence clinique limitée.

Une amélioration d'au moins 10 mm du score QOS et du score BFW a été observée chez 26% des patients sous mélatonine LP *versus* 15% des patients sous placebo dans l'étude NEURIM IX et chez 47% *versus* 27% dans l'étude NEURIM VII.

L'analyse des données n'a pas montré de différence de variation des scores AFS relatifs à la qualité du réveil entre les deux groupes. Seule l'étude NEURIM IX a montré une différence de variation très modeste du score relatif à l'endormissement (GTS -3,3 mm) *versus* placebo.

Ces paramètres du sommeil ont évolué vers les scores initiaux après l'arrêt du traitement.

Les données cliniques de CIRCADIN (mélatonine LP) sont en faveur d'un rapport efficacité/tolérance favorable à court terme. Néanmoins, les résultats cliniques obtenus sous CIRCADIN (mélatonine LP) ne concernent pas la population gériatrique des personnes de plus de 65 ans polypathologiques ou très âgées, parfois polymédicamentées.

Les risques d'interactions médicamenteuses, cinétiques (métabolisme hépatique par le cytochrome P450 (CYP1A1/1A2)) et pharmacodynamiques, notamment avec d'autres psychotropes, peuvent être limitants. La prudence s'impose lors de l'administration de la mélatonine chez l'insuffisant rénal. CIRCADIN (mélatonine LP) est déconseillé chez l'insuffisant hépatique.

Par contre, aucun phénomène de sevrage ou d'effet rebond n'a été mis en évidence au cours du développement du produit. Le Plan de Gestion des Risques européen inclut une étude évaluant la survenue de symptômes à l'arrêt d'un traitement par CIRCADIN (mélatonine LP).

Le maintien de l'efficacité de la mélatonine LP dans l'insomnie chronique n'a pas été évalué ; il n'existe pas de données d'efficacité issues d'études contrôlées pour des durées de traitement supérieures à 3 semaines.

La Commission regrette l'absence d'études comparatives directes *versus* traitements actifs, médicamenteux et non médicamenteux ».

¹³ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) du 10/12/2008. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-12/circadin_-_ct-5644.pdf (consulté en ligne le 30/09/2024).

2.1.2 Rappel des données évaluées lors de la deuxième demande de primo-inscription de la spécialité princeps CIRCADIN (mélatonine LP) (avis CT du 04/03/2026¹⁴)

« Les nouvelles données fournies à l'appui de cette nouvelle demande de primo-inscription dans la même indication sont issues de deux études bibliographiques de Wade et al., 2010¹⁵ et 2011¹⁶, études de supériorité de phase III, comparatives en double-aveugle *versus* placebo, randomisées, en groupes parallèles et multicentriques, dont l'objectif était de démontrer chez des patients adultes atteints d'insomnie primaire après 3 semaines de traitement si l'efficacité à court terme (3 semaines) de la mélatonine LP était liée à l'âge dans un sous-groupe de patients âgés de 65 à 80 ans par rapport au placebo pour l'étude Wade et al., 2010, et de démontrer la supériorité de la mélatonine LP par rapport au placebo dans un sous-groupe de patients âgés de 55 ans ou plus dans l'étude Wade et al., 2011.

Au total, la mélatonine LP a été supérieure au placebo :

- dans le sous-groupe de patients âgés de 65 à 80 ans sur la variation de la latence d'endormissement à la 3ème semaine de traitement par rapport à la randomisation, avec une variation moyenne (ET) mélatonine LP versus placebo : -19,1 (47,3) min versus -1,7 (47,8) min, soit une différence moyenne de -15,6 min ; IC95% [-25,3 ; -6,0] (supérieure à la taille d'effet attendue de -14,0 min (40,7)),
- dans le sous-groupe de patients âgés de 55 à 80 ans sur la variation de la latence d'endormissement à la 3ème semaine de traitement par rapport à la randomisation, avec une variation moyenne (ET) mélatonine LP versus placebo : -15,4 (44,4) min versus -5,5 (43,2) min, soit une différence moyenne (ET non précisé) de -7,8 min ; IC95% [-14,1 ; -1,6].

A titre indicatif, les résultats exploratoires (en l'absence de méthode de gestion du risque alpha liée à la multiplicité des tests) ont suggéré :

- une amélioration du temps de sommeil total après 3 semaines de traitement de +8,4 minutes (IC95% [-3,4 ; 17,4]) dans le sous-groupe de patients âgés de 65 à 80 ans, et de +11,4 minutes (IC95% [0,00 ; 0,31]) dans le sous-groupe de patients âgés de 55 ans ou plus,
- des résultats comparables après 26 semaines de traitement à ceux observés après 3 semaines de traitement sur la latence d'endormissement, avec Δ : -14,5 minutes (IC95% [-21,4 ; -7,7]) dans le sous-groupe de patients âgés de 65 à 80 ans et Δ : -8,0 minutes dans le sous-groupe de patients âgés de 55 ans ou plus.

Les principaux EI observés lors des études ont été comparables à ceux connus de la mélatonine LP (céphalées, rhinopharyngite, arthralgie, diarrhées et infection du tractus respiratoire). Il n'a pas été observé de syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement dans les études. »

¹⁴ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) du 04/03/2026. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21565_CIRCADIN_PIC_INS_AvisDef_CT21565.pdf (consulté en ligne le 13/04/2026).

¹⁵ Wade A.G., Ford I., Crawford G., et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. Randomized Controlled Trial BMC Med. 2010;16:8:51.

¹⁶ Wade A.G., Crawford G., Ford I., et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. Randomized Controlled Trial Curr Med Res Opin. 2011;27(1):87-98.

2.1.3 Données disponibles pour la demande de primo-inscription de la spécialité générique MELATONINE ARROW LP (mélatonine LP)

L'évaluation de la demande de primo-inscription de la spécialité générique MELATONINE ARROW LP (mélatonine LP) repose sur :

- deux études bibliographiques^{17, 18} comparatives *versus* placebo randomisées, en double-aveugle réalisées dans un sous-groupe de patients âgés de 65 à 80 ans (étude Wade et al. 2010) et dans un sous-groupe de patients âgés de 55 ans ou plus (étude Wade et al. 2011) atteints d'insomnie primaire après 3 semaines de traitement,
- une méta-analyse en réseau¹⁹ ayant pour objectif de hiérarchiser les traitements médicamenteux de l'insomnie primaire selon leur efficacité et leur sécurité d'emploi,
- une méta-analyse²⁰ ayant pour objectif de comparer l'efficacité de la mélatonine LP, mélatonine LI ou du ramelteon (non disponible par France) par rapport au placebo chez des patients adultes atteints d'insomnie primaire, en monothérapie ou associé à une thérapie cognitivo-comportementale (TCC) ou une lumbinothérapie.

Le laboratoire a également fourni les données suivantes qui ne seront pas détaillées dans le présent avis, au vu des faiblesses méthodologiques :

- une étude de phase II (étude Luthringer et al. 2009)²¹ comparative *versus* placebo évaluant l'efficacité de la mélatonine LP pendant 3 semaines chez des patients âgés de 55 ans ou plus atteints d'insomnie primaire (caractère monocentrique de l'étude et faible nombre de patients inclus dans l'analyse (N=20 patients dans chaque groupe)),
- une étude bibliographique prospective (étude Lemoine et al. 2011)²² non comparative évaluant l'efficacité et la tolérance de la mélatonine LP de 6 à 12 mois chez des patients âgés de 20 à 80 ans atteints d'insomnie primaire (caractères non comparatif et ouvert de l'étude, statistiques descriptives, durée de l'étude ne correspondant pas à la durée d'administration de MELATONINE ARROW LP (mélatonine LP)),
- une analyse *post-hoc* (étude Lemoine et al. 2012)²³ de 4 études bibliographiques comparatives *versus* placebo, randomisées, en double-aveugle, menées dans une sous-population de patients âgés de 55 ans et plus avec une insomnie primaire, hypertendus et traités par traitement(s) hypertenseur(s) (caractère exploratoire de l'étude et sous-population de patients avec comorbidités).

¹⁷ Wade A.G., Ford I., Crawford G., et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. Randomized Controlled Trial BMC Med. 2010;16:8:51.

¹⁸ Wade A.G., Crawford G., Ford I., et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. Randomized Controlled Trial Curr Med Res Opin. 2011;27(1):87-98.

¹⁹ Yue J-L., Chang X-W., Zheng J-W., et al. Efficacy and tolerability of pharmacological treatments for insomnia in adults: A systematic review and network meta-analysis. Sleep Med Rev. 2023;68:101746.

²⁰ Maruani J., Reynaud E., Chambe J. et al. Efficacy of melatonin and ramelteon for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: A systematic review and meta-analysis. J Sleep Res. 2023;32(6):e13939.

²¹ Luthringer R., Muzet M., Zisapel N., et al. The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia. Int Clin Psychopharmacol. 2009;24(5):239-49.

²² Lemoine P., Garfinel D., Laudon M., et al. Prolonged-release melatonin for insomnia - an open-label long-term study of efficacy, safety, and withdrawal. Ther Clin Risk Manag. 2011;7:301-11.

²³ Lemoine P., Wade A.G., Katz A., et al. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin for insomnia in middle-aged and elderly patients with hypertension: a combined analysis of controlled clinical trials. Integr Blood Press Control. 2012;5:9-17.

- cinq méta-analyses évaluant l'efficacité de la mélatonine LP par rapport au placebo^{24,25,26,27} et comparateurs actifs²⁸ (résultats présentés portant sur une population plus large que la population de l'indication AMM, à savoir patients âgés de 18 à 80 ans ou un faible effectif d'études sur la population de l'indication AMM ou faible nombre d'études chez les patients âgés de 55 ans ou plus (moins de 50%)).

2.2 Synthèse des données d'efficacité

2.2.1 Etudes de phase III *versus* placebo (Wade et al, 2010²⁹ et 2011³⁰)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III de supériorité, comparative *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, multicentrique, réalisée en Ecosse dont l'objectif était de démontrer si l'efficacité à court terme (3 semaines) de la mélatonine LP était liée à de faibles niveaux de mélatonine endogène (dans un sous-groupe de patients âgés de 18 à 80 ans) ou à l'âge (dans un sous-groupe de patients âgés de 65 à 80 ans) par rapport au placebo (étude Wade et al., 2010) et dans un sous-groupe de patients âgés de 55 ans ou plus (étude Wade et al., 2011) atteints d'insomnie primaire après 3 semaines de traitement.

Cette étude comportait 4 phases :

- Une période de *run-in* en simple aveugle par placebo de 2 semaines,
- Une période de traitement randomisée en double-aveugle de 3 semaines,
- Une période d'extension randomisée en double-aveugle de 26 semaines,
- Une période de *run-out* (retrait) en simple aveugle par placebo de 2 semaines.

Traitements reçus

Un total de 791 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1:1) dans la phase de traitement de 3 semaines pour recevoir le soir 1 à 2 heures avant le coucher :

- Groupe mélatonine LP (N=395 patients) : mélatonine LP 2 mg en comprimé à libération prolongée, administrée par voie orale,
- Groupe placebo (N=396 patients) : placebo administré par voie orale.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : âge (< 65 ans ou ≥ 65 ans), taux de 6-sulphatoxymélatonine (principal métabolite urinaire de la mélatonine, faible ≤ 8 µg/nuit ou élevé > 8

²⁴ Ferracioli-Oda E., Qawasmi A., Bloch M.H. Meta-Analysis: Melatonin for the Treatment of Primary Sleep Disorders. PLoS One. 2013;17;8(5):e63773.

²⁵ Auld F., Maschauer E.L., Morrison I., et al. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. Sleep Med Rev. 2017;34:10-22.

²⁶ De Crescenzo F., Loreto d'Alo G., Ostinelli E.G. et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. Lancet. 2022. 16;400(10347):170-184.

²⁷ Choi K., Lee Y.J., Park S., et al. Efficacy of melatonin for chronic insomnia: Systematic reviews and meta-analyses. Sleep Med Rev. 2022;66:101692.

²⁸ Pan B., Ge L., Lai H., et al. The Comparative Effectiveness and Safety of Insomnia Drugs: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of 153 Randomized Trials. Drugs. 2023;83(7):587-619.

²⁹ Wade A.G., Ford I., Crawford G., et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. Randomized Controlled Trial BMC Med. 2010;16:8:51.

³⁰ Wade A.G., Crawford G., Ford I., et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. Randomized Controlled Trial Curr Med Res Opin. 2011;27(1):87-98.

µg/nuit) et centre. A noter que pour l'étude de Wade et al., 2011, le découpage de l'âge était étendu de la manière suivante : 18-80 ans, 18-54 ans et 55-80 ans.

A l'issue de la phase de traitement de 3 semaines, les patients pouvaient entrer dans une phase d'extension de 26 semaines. Les patients du groupe mélatonine LP poursuivaient leur traitement et les patients du groupe placebo étaient de nouveau randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir la mélatonine LP ou un placebo, selon le même schéma d'administration que celui de la phase de traitement.

Les traitements concomitants suivants n'étaient pas autorisés au cours de l'étude : psychotropes, neuroleptiques, antiépileptiques, barbituriques, antidépresseurs, anxiolytiques, lithium, antihistaminiques de 1ère génération, hypnotiques ou traitement utilisé comme hypnotique (benzodiazépine, zopiclone, zolpidem, buspirone et hydroxyzine).

Population de l'étude

Pour être inclus, les patients devaient être âgés de 18 à 80 ans, avoir une insomnie primaire selon les critères du DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*), et une latence d'endormissement > 20 min, sans utilisation de benzodiazépines ou molécules apparentées au cours des 2 semaines précédant l'étude ou de traitements psychotropes dans les 3 mois précédant l'étude et, ne présentant pas de troubles psychiatriques ou de troubles du sommeil secondaires.

Un total de 930 patients a été inclus dans l'étude entre octobre 2006 et décembre 2008, 791 (85,1%) ont été randomisés dans la période de traitement, et parmi eux, 711/791 (90,0%) ont poursuivi la période d'extension. La population ITT³¹ était constituée de 746 patients, 373 dans chacun des groupes de traitement.

Au total, 746/791 (94,3%) patients ont terminé la période de traitement de 3 semaines³² et 555/711 (78,1%) ont terminé la période d'extension de 6 mois. Parmi les 5,4% (43/791) de patients ayant interrompu la période de traitement de 3 semaines, 44,2% (19/43) ont retiré leur consentement, 20,9% (9/43) ont été perdus de vue et 11,6% (5/43) ont eu un ou des événement(s) indésirable(s) (EI).

Les caractéristiques démographiques de la population totale de l'étude âgée de 18 à 80 ans étaient comparables entre les 2 groupes de traitement. L'âge moyen (ET) des patients était de 61,7 (10,2) ans. Un total de 578 (73,1%) patients était âgé de 55 ans et plus, avec 294 patients dans le groupe mélatonine LP et 284 dans le groupe placebo, et un total de 281 (35,5%) patients était âgé de 65 à 80 ans, avec 137 patients dans le groupe mélatonine LP et 144 dans le groupe placebo. Un total de 11,7% (84/722) des patients utilisaient des analgésiques (codéine). La latence d'endormissement moyenne de la population totale de l'étude à la randomisation (ET) était de 76,4 (63,2) minutes dans le groupe mélatonine LP et de 71,2 (60,1) minutes dans le groupe placebo.

Le sous-groupe de patients âgés de 65 à 80 ans était constitué de 281 patients, avec 137 dans le groupe mélatonine LP et 144 dans le groupe placebo (inférieur au nombre de sujets nécessaire prévu de 179 patients dans chaque groupe). A l'inclusion, les caractéristiques démographiques du sous-groupe de patients âgés de 65 à 80 ans étaient comparables entre les deux groupes de traitement. L'âge moyen (ET) était de 71,0 (4,1) ans. La latence d'endormissement moyenne (ET) à la randomisation était de 76,7 (63,7) minutes dans le groupe mélatonine LP et 72,5 (51,4) minutes dans le groupe placebo.

³¹ La population ITT correspond à l'ensemble des patients randomisés ayant terminé la période de traitement. A noter qu'il existe une incohérence sur l'effectif de la population FAS dans les articles (722 *versus* 746).

³² Il existe une incohérence sur l'effectif de patients ayant terminé la période de traitement de 3 semaines entre les 2 articles du même auteur (746 pour Wade et al. 2010 et 722 pour Wade et al. 2011).

Le sous-groupe de patients âgés de 55 à 80 ans était constitué de 578 patients, avec 294 patients dans le groupe mélatonine LP et 284 dans le groupe placebo. Les caractéristiques démographiques de ces patients à l'inclusion n'étaient pas renseignées. La latence d'endormissement moyenne (ET) à la randomisation était de 75,1 (60,8) minutes dans le groupe mélatonine LP et 69,9 (51,2) minutes dans le groupe placebo.

Co-critère de jugement principal

Le co-critère de jugement principal était la variation de la latence d'endormissement à la 3^{ème} semaine de traitement par rapport à la randomisation, mesurée subjectivement par les patients à l'aide d'un agenda du sommeil complété au cours des 7 jours précédant la visite de suivi :

- pour Wade et al., 2010 : dans le sous-groupe de patients âgés de 65 à 80 ans et dans le sous-groupe de patients excréteurs lents âgés de 18 à 80 ans,
- pour Wade et al., 2011 : dans les sous-groupes de patients âgés de 18 à 80 ans, de 18 à 54 ans et de 55 à 80 ans.

A noter qu'aucune gestion de l'inflation du risque alpha sur le co-critère de jugement principal n'a été réalisée dans les 2 études.

En l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha, les critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur le co-critère de jugement principal exploratoire

Etude de Wade et al. 2010

Après 3 semaines de traitement, dans le sous-groupe de patients âgés de 65 à 80 ans, la latence d'endormissement moyenne (ET) à la randomisation a été de 57,6 (51,8) minutes dans le groupe mélatonine LP et 70,9 (54,0) minutes dans le groupe placebo.

La mélatonine LP a été supérieure au placebo dans le sous-groupe de patients âgés de 65 à 80 ans sur la variation de la latence d'endormissement à la 3^{ème} semaine de traitement par rapport à la randomisation, avec une variation moyenne (ET) mélatonine LP *versus* placebo : -19,1 (47,3) min *versus* -1,7 (47,8) min, soit une différence moyenne (ET non précisé) de -15,6 min ; IC95% [-25,3 ; -6,0], p=0,002 (supérieure à la taille d'effet attendue de -14,0 min (40,7)).

Etude de Wade et al. 2011

Après 3 semaines de traitement, dans le sous-groupe de patients âgés de 55 à 80 ans, la latence d'endormissement moyenne (ET) à la randomisation a été de 59,7 (NR) minutes dans le groupe mélatonine LP et 64,4 (NR) minutes dans le groupe placebo.

La mélatonine LP a été supérieure au placebo dans le sous-groupe de patients âgés de 55 à 80 ans, avec une variation moyenne (ET) mélatonine LP *versus* placebo : -15,4 (44,4) min *versus* -5,5 (43,2) min, soit une différence moyenne (ET non précisé) de -7,8 min ; IC95% [-14,1 ; -1,6].

A noter que la supériorité de la mélatonine LP n'a pas été démontrée par rapport au placebo dans le sous-groupe de patients âgés de 18 à 80 ans sur la latence d'endormissement à la 3^{ème} semaine de traitement par rapport à la randomisation, avec une variation moyenne (ET) mélatonine LP *versus* placebo : -14,6 (43,9) min *versus* -7,9 (50,9) min, soit une différence moyenne (ET non précisé) de -4,4 min ; IC95% [-10,2 ; 1,3].

Résultats exploratoires sur les critères de jugement secondaires

Etude de Wade et al. 2010

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur le temps de sommeil total à 3 semaines et la latence d'endormissement à 26 semaines (critères de jugement secondaires exploratoires) dans le sous-groupe de patients âgés de 65 à 80 ans ne sont présentés qu'à titre indicatif car exploratoires.

Après 3 semaines de traitement par rapport à l'inclusion, le temps de sommeil total moyen (ET) a été de 0,34 (0,75) heure dans le groupe mélatonine LP *versus* 0,20 (0,70) heure dans le groupe placebo, soit une différence moyenne (ET non précisé) de 0,14 heures, soit +8,4 minutes ; IC95% [-3,4 ; 17,4].

Aussi, il est suggéré après 26 semaines de traitement par rapport à la randomisation de la période d'extension des résultats comparables à ceux observés lors de la période de traitement de 3 semaines sur la latence d'endormissement dans le sous-groupe de patients âgés de 65 à 80 ans, avec une différence moyenne mélatonine LP *versus* placebo (ET non précisé) : -14,5 minutes ; IC95% [-21,4 ; -7,7].

Etude de Wade et al. 2011

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur le temps de sommeil total à 3 semaines et la latence d'endormissement à 26 semaines (critères de jugement secondaires exploratoires) dans le sous-groupe de patients âgés de 55 à 80 ans ne sont présentés qu'à titre indicatif car exploratoires.

Après 3 semaines de traitement par rapport à l'inclusion, le temps de sommeil total moyen (ET) a été de 0,61 (1,01) heure dans le groupe mélatonine LP *versus* 0,42 (0,95) heure dans le groupe placebo, soit une différence moyenne (ET non précisé) de 0,19 heures, soit +11,4 minutes ; IC95% [0,00 ; 0,31].

Aussi, il est suggéré après 26 semaines de traitement par rapport à la randomisation de la période d'extension des résultats comparables à ceux observés lors de la période de traitement de 3 semaines sur la latence d'endormissement dans le sous-groupe de patients âgés de 55 à 80 ans, avec une différence moyenne mélatonine LP *versus* placebo (ET non précisé) : -6,8 minutes ; IC95% [-10,9 ; -2,6].

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études de Wade et al, 2010³³ et 2011³⁴ dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire WHO-5³⁵. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

³³ Wade A.G., Ford I., Crawford G., et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. Randomized Controlled Trial BMC Med. 2010;16:8:51.

³⁴ Wade A.G., Crawford G., Ford I., et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. Randomized Controlled Trial Curr Med Res Opin. 2011;27(1):87-98.

³⁵ Le questionnaire *World Health Organization-Five Well-Being Index* (WHO-5) est composé de 5 items scorés de 0 à 5, évaluant la qualité de vie des patients. Plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie du patient.

* Non commercialisé en France.

2.2.2 Autres données

Une recherche complémentaire par le laboratoire a permis d'identifier deux méta-analyses^{36,37} comparant la mélatonine LP au placebo dans la population de patients atteints d'insomnie primaire âgés d'au moins 55 ans. Compte-tenu de leurs limites méthodologiques, ces méta-analyses ne seront pas décrites dans le présent avis.

2.3 Synthèse des données de tolérance

2.3.1 Etudes de phase III versus placebo (Wade et al., 2010³⁸ et 2011³⁹)

Dans la population totale de l'étude âgée de 18 à 80 ans, la fréquence des événements indésirables (EI) a été comparable entre les groupes mélatonine LP et placebo au cours de la période de traitement de 3 semaines (35,9% *versus* 34,5%) et de la période d'extension (73,8% *versus* 76,8%). Les EI les plus fréquemment rapportés dans les 2 groupes au cours des 2 périodes ont été (fréquence non rapportée) : céphalées, rhinopharyngite, arthralgie, diarrhée et infection du tractus respiratoire.

A noter que les EI et leurs fréquences dans les sous-groupes de patients âgés de 65 à 80 ans et de 55 à 80 ans n'ont pas été rapportés.

Au cours de la période d'extension de 26 semaines, un (0,2%) EI grave (EIG) considéré comme possiblement lié au traitement de l'étude a été rapporté dans le groupe mélatonine LP (palpitations chez une femme de 68 ans ayant des antécédents de palpitations depuis 3 ans), et un EIG conduisant à un décès (0,6%) a été rapporté dans le groupe placebo (sans précision).

Il n'y a pas eu de syndrome de sevrage observé à l'issue de la période *run-out*. La proportion de patients en population totale avec des nouveaux symptômes évalués à l'aide du questionnaire de Tyrer a été comparable entre les 2 groupes de traitement (environ 28,0%). Chez les patients âgés de 65 à 80 ans, la proportion de nouveaux symptômes évalués à l'aide du questionnaire de Tyrer a été de 24,5% dans le groupe mélatonine LP *versus* 35,5% dans le groupe placebo. Les données chez les patients âgés de 55 à 80 ans n'ont pas été rapportées.

2.3.2 Données du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de MELATONINE ARROW LP (mélatonine LP) (version 1.0 du 21/10/2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Sans objet
Risques importants potentiels	Utilisation hors-AMM chez les patients pédiatriques présentant des troubles du sommeil
Informations manquantes	Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique

³⁶ Yue J-L., Chang X-W., Zheng J-W., et al. Efficacy and tolerability of pharmacological treatments for insomnia in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2023;68:101746.

³⁷ Maruani J., Reynaud E., Chambe J. et al. Efficacy of melatonin and ramelteon for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res.* 2023;32(6):e1393

³⁸ Wade A.G., Ford I., Crawford G., et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *Randomized Controlled Trial BMC Med.* 2010;16:8:51.

³⁹ Wade A.G., Crawford G., Ford I., et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Randomized Controlled Trial Curr Med Res Opin.* 2011;27(1):87-98.

3. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime :

3.1 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les mêmes que ceux identifiés pour la spécialité princeps CIRCADIN (mélatonine LP) 2 mg, comprimé à libération prolongée (cf. avis de la Commission de la Transparence du 04/03/2026⁴⁰), et la spécialité princeps CIRCADIN (mélatonine LP) elle-même.

3.2 Service Médical Rendu

- ➔ Les perturbations du sommeil et le retentissement diurne associé peuvent avoir des conséquences néfastes sur le fonctionnement quotidien et la survenue ou l'aggravation de pathologies somatiques ou psychiques. L'insomnie occasionnelle ou transitoire peut devenir chronique et peut être ainsi source de complications personnelles et sociales avec des répercussions socioprofessionnelles.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- ➔ MELATONINE ARROW LP (mélatonine LP) est un traitement de seconde intention, en monothérapie, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus, au regard des alternatives médicamenteuses disponibles.

➔ Intérêt de santé publique

MELATONINE ARROW LP (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 MELATONINE ARROW LP (mélatonine LP) 2 mg, comprimé à libération prolongée, est faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de MELATONINE ARROW LP (mélatonine LP) 2 mg, comprimé à libération prolongée, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

- ➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 15%**

⁴⁰ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) du 04/03/2026. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21565_CIRCADIN_PIC_INS_AvisDef_CT21565.pdf (consulté en ligne le 13/04/2026).

3.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un générique qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité princeps CIRCADIN (mélatonine LP) 2 mg, comprimé à libération prolongée.

3.4 Population cible

L'introduction de la spécialité générique MELATONINE ARROW LP (mélatonine LP) 2 mg, comprimé à libération prolongée, dans la stratégie thérapeutique du traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus, en monothérapie, n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 04/03/2026⁴¹ de la spécialité CIRCADIN (mélatonine LP)).

3.5 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. A noter que les comprimés doivent être avalés entiers pour préserver leurs propriétés de libération prolongée et qu'il ne faut ni les écraser, ni les mâcher pour en faciliter leur prise.

⁴¹ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) du 04/03/2026. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21565_CIRCADIN_PIC_INS_AvisDef_CT21565.pdf (consulté en ligne le 13/04/2026).