

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

mélatonine

VOQUILY 1 mg/mL,

solution buvable

Inscription : primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 4 février 2026

- Insomnie
- Adolescent / Enfant (≥ 6 ans à 17 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'insomnie d'endormissement 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.

Place dans la
stratégie thé-
rapeutique

Indication d'insomnie d'endormissement 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 : VOQUILY (mélatonine à libération immédiate), 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 âgés de 6 à 17 ans, présentant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité après échec des mesures d'hygiène du sommeil seules.

Il est rappelé au regard notamment des recommandations récentes de la HAS de 2024, que les troubles du sommeil constituant une comorbidité fréquente du TDAH, l'évaluation clinique du rythme veille/sommeil fait partie intégrante de l'évaluation du TDAH.

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 Morphée¹², Institut National du Sommeil et de la Vigilance¹³) pour la gestion du sommeil, en considérant les besoins spécifiques de l'enfant et de son environnement. Plus fréquent chez l'adolescent, le syndrome de retard de phase (retard à l'endormissement associé à une difficulté à se réveiller le matin) justifie de mettre en place des mesures chronobiologiques. 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.

Le traitement par mélatonine doit être instauré par des médecins expérimentés dans le TDAH et/ou la médecine du sommeil pédiatrique. **La dose minimale**

	efficace de mélatonine doit être prise avec possibilité d'augmenter progressivement la dose jusqu'à l'obtention d'un effet suffisant. L'instauration du traitement nécessite une surveillance régulière du patient afin d'évaluer l'effet sur le sommeil et d'envisager toute potentielle adaptation de traitement. Des données limitées sont disponibles pour un traitement allant jusqu'à 3 ans maximum. Après au moins 3 mois de traitement, le médecin doit évaluer l'effet du traitement et envisager l'arrêt du traitement s'il ne donne lieu à aucun effet cliniquement pertinent. Pendant le traitement, en particulier si l'effet du traitement est incertain, des tentatives d'arrêt doivent être faites régulièrement, par exemple une fois par an. Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.
Service médical rendu (SMR)	MODERE
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible 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 issues de la littérature au cours desquelles la supériorité de la mélatonine à libération immédiate à la dose de 3 mg/j et 6 mg/j a été montrée par rapport au placebo dans une étude randomisée en double-aveugle (van der Heijden et al. 2007) chez des enfants âgés de 6 à 12 ans atteints de TDAH et insomnie avec une quantité d'effet modérée sur les paramètres du sommeil mesurés par actigraphie à 4 semaines (amélioration moyenne de 30 minutes sur l'heure d'endormissement et le temps de sommeil total chez des enfants ayant un temps de sommeil total de 8h30 à 9h environ), – des limites associées à cette étude (pourcentage de données manquantes de 30 % dont 23 % à 25% sur les données d'actigraphie, absence de donnée chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans, absence d'information sur l'échec préalable ou non à des mesures d'hygiène de sommeil, dose hors AMM de 6 mg pour 17% des patients traités, absence de précision sur la gestion de la multiplicité des analyses), – de l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie du patient ou de son entourage, – et malgré le besoin médical insuffisamment couvert uniquement par les autres spécialités à base de mélatonine à libération immédiate ou prolongée et la nécessité à disposer d'alternatives médicamenteuses chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans présentant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) étant en échec aux mesures d'hygiène du sommeil, la Commission considère que VOQUILY (mélatonine à libération immédiate) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.
Population cible	Au total, la population cible de VOQUILY (mélatonine à libération immédiate) est estimée à un maximum de 90 000 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	La Commission souligne l'intérêt d'une nouvelle formulation galénique en solution buvable adaptée à la population pédiatrique, en particulier chez les enfants ayant des difficultés de déglutition.

La Commission souligne :

- la nécessité de respecter l'indication de VOQUILY (mélatonine à libération immédiate) réservée dans l'insomnie d'endormissement 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 ;
- la nécessité de poursuite des mesures d'hygiène de facilitation du sommeil en complément de l'administration de VOQUILY (mélatonine à libération immédiate) (cf. rubrique « Place dans la stratégie thérapeutique »).

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	9
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	9
2.2 Prise en charge actuelle ¹⁰	9
2.3 Couverture du besoin médical	12
3. Synthèse des données	13
3.1 Données disponibles	13
3.2 Synthèse des données d'efficacité	14
3.2.1 Etude van der Heijden et al. 2007 ¹⁶	14
3.3 Profil de tolérance	17
3.3.1 Données issues des études cliniques	17
3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	18
3.3.3 Données issues du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)	18
3.4 Synthèse des données d'utilisation	18
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	20
5.3 Service Médical Rendu	21
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	21
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	Inscription
Précisions	Historique des indications et de la prise en charge de la mélatonine en France : – Novembre 1998 - avril 2008 : ATU nominative pédiatrique de CIRCADIN (mélatonine à libération prolongée) La spécialité CIRCADIN à base de mélatonine à libération prolongée a fait l'objet d'ATU nominatives chez les enfants souffrant d'un trouble du rythme veille-sommeil (TRVS) dès novembre 1998 jusqu'en avril 2008. – 2007 : AMM initiale de CIRCADIN (mélatonine à libération prolongée) chez l'adulte et absence de remboursement dans cette indication La spécialité CIRCADIN 2 mg, en comprimé à libération prolongée a obtenu une AMM en 2007 dans 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 2008¹, la Commission a octroyé un service médical rendu (SMR) faible à la spécialité CIRCADIN (mélatonine) et a estimé qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans l'indication de l'AMM. La spécialité CIRCADIN (mélatonine) n'ayant cependant jamais été inscrite au Journal Officiel (JO), elle n'est actuellement pas remboursable dans cette indication chez l'adulte. Il est à noter qu'en 2009, la HAS a été saisie par le ministère afin de rendre un avis sur le bienfondé de la prise en charge à titre dérogatoire de CIRCADIN (mélatonine) dans l'indication suivante chez l'adulte : « dans le traitement des troubles du rythme veille-sommeil (TRVS) de l'adulte, dont syndrome de retard 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) ont obtenu l'AMM dans l'indication concernée ultérieurement entre 2021 et 2025 (spécialités MELATONINE ARROW, MELATONINE VIATRIS, MELATONINE ZENTIVA, les trois étant commercialisées, et la spécialité MELATONINE BLUEFISH) mais n'ont à ce jour jamais été évaluées par la Commission. – 2011-2014 : Prise en charge dérogatoire de CIRCADIN (mélatonine à libération prolongée) en pédiatrie En 2009, la HAS a été saisie par le ministère afin de rendre un avis sur le bienfondé de la prise en charge à titre dérogatoire de CIRCADIN (mélatonine) dans l'indication suivante en pédiatrie : « dans le 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

¹ Avis de la Commission du 10 décembre 2008. Site HAS: https://www.has-sante.fr/jcms/c_727179/fr/circadin-melatonine-lp-hypnotique [accédé le 30/09/2025]

d'Angelman, syndrome de Rett, syndrome de Smith-Magenis...) ; la HAS 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) a ainsi été prise en charge à titre dérogatoire de 2011 à 2014 dans cette indication spécifique en pédiatrie 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 Bourneville**².

– **2015 : Recommandation temporaire d'utilisation de CIRCADIN (mélatonine à libération prolongée) et élargissement de la prise en charge dérogatoire en pédiatrie**

Par la suite, l'ANSM a octroyé en juillet 2015 une recommandation temporaire d'utilisation (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 bienfondé de la prise en charge à titre dérogatoire de CIRCADIN dans cette indication pédiatrique retenue par l'ANSM 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 l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation. L'arrêté autorisant la prise en charge de CIRCADIN lorsque ce médicament est utilisé dans le cadre de sa RTU pédiatrique a été publié au JO du 17 juin 2016³.

Le cadre de prescription compassionnel (anciennement nommé RTU) a été renouvelé pour 3 ans le 1er octobre 2018 et a pris fin le 1er octobre 2021⁴.

– **2018 : AMM pédiatrique des spécialités SLENYTO (mélatonine à libération prolongée) et cadre de prescription compassionnel en pédiatrie**

Les spécialités SLENYTO (mélatonine LP) 1 mg et 5 mg en comprimés a 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. 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^{5,6}).

² 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

³ 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

⁴ Site ANSM. <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/circadin-2-mg-comprime-a-liberation-prolongee> [accédé le 30/09/2025]

⁵ Arrêté du 24 mars 2020 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. JORF n°0079 du 1^{er} avril 2020. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041774023?init=true&page=1&query=slenyto&searchField=ALL&tab_selection=all [accédé le 30/09/2025]

⁶ 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 1^{er} avril 2020. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041774033?init=true&page=1&query=slenyto&searchField=ALL&tab_selection=all [accédé le 30/09/2025]

Par ailleurs, SLENYTO (mélatonine LP) a fait l'objet d'un cadre de prescription compassionnel établi le 26 mars 2021 puis ayant été renouvelé le 25 octobre 2024 et 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). La HAS avait rendu le 19 mai 2021⁷ un avis favorable à la prise en charge à titre dérogatoire dans cette recommandation temporaire d'utilisation. Ce cadre de prescription compassionnel est désormais arrêté⁸.

– **2022-2025 : AMM pédiatriques dans l'indication d'insomnie chez les enfants et adolescents atteints de TDAH pour les trois spécialités ADAFLEX (mélatonine LI), VOQUILY (mélatonine LI), VOQUILY (mélatonine LI) et extension d'AMM pour SLENYTO (mélatonine LP)**

Quatre 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), ADAFLEX comprimé (AMM du 07/12/2023) et MELATONINE UNIMEDIC PHARMA (mélatonine) 1 mg/mL, solution buvable (AMM du 08/01/2025),
- les spécialités SLENYTO 1 mg et 5 mg, comprimés à libération prolongée (extension d'indication du 17/03/2025).

– **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)⁹.

Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « VOQUILY est indiqué pour : – L'insomnie d'endormissement chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans présentant un TDAH lorsque les mesures d'hygiène de sommeil ont été insuffisantes.
DCI (code ATC) Présentations concernées	mélatonine (N05CH01) VOQUILY 1 mg/mL, solution buvable – 1 flacon en verre brun avec fermeture de sécurité enfant de 150 mL avec adaptateur pour flacon avec seringue pour administration orale graduée polyéthylène basse densité (PEBD) (CIP : 34009 302 605 1 7)

⁷ Recommandation rendue dans le cadre de la procédure de prise en charge dérogatoire prévue aux articles L.162-17-2-1 et R.163-26 et suivants du code de la sécurité sociale (CSS) - 19 mai 2021 - https://www.has-sante.fr/jcms/p_3267210/fr/slenyto-melatonine [accédé le 19/11/2025]

⁸ Site ANSM : <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/slenyto> [accédé le 19/11/2025]

⁹ 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> [accédé le 17/04/2019]

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 de reconnaissance mutuelle) : 21/09/2022 Date des rectificatifs et teneur : Sans objet. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	La dose initiale recommandée est de 1 à 2 mg (1 à 2 mL), 30 à 60 minutes avant l'heure du coucher. La dose peut être ajustée au cas par cas à un maximum de 5 mg par jour, quel que soit l'âge de l'enfant. La dose minimale efficace doit être prise sur la période la plus courte. Des données limitées sont disponibles pour un traitement allant jusqu'à 3 ans maximum. Après au moins 3 mois de traitement, le médecin doit évaluer l'effet du traitement et envisager l'arrêt du traitement s'il ne donne lieu à aucun effet cliniquement pertinent. Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers (au moins tous les 6 mois) afin de vérifier que VOQUILY est toujours le traitement le plus approprié. Pendant le traitement, en particulier si l'effet du traitement est insuffisant, des tentatives d'arrêt du traitement doivent être faites régulièrement, au moins une fois par an. Si le patient a été sujet à des insomnies en étant sous traitement par médicament contre le TDAH, un ajustement de la dose ou un changement de médicament contre le TDAH doit être envisagé.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une spécialité à base de mélatonine à libération immédiate. La mélatonine est une hormone produite par l'épiphyse, structurellement proche de la sérotonine.
Mécanisme d'action	L'activité de la mélatonine sur les récepteurs MT1 et MT2 est considérée comme contribuant à son effet sur le sommeil, car ces récepteurs sont impliqués dans la régulation du rythme circadien et du sommeil.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – la spécialité VOQUILY (mélatonine) est prise en charge en Allemagne, – aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne, au Royaume-Uni et en Italie : non commercialisée.
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Rappel des évaluations précédentes	Sans objet.
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 4 février 2026. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée¹⁰

Description de la maladie

L'insomnie, le syndrome de retard de phase et les parasomnies (somnambulisme, terreurs nocturnes) sont très fréquents chez les enfants atteints de TDAH. L'évaluation clinique du rythme veille/sommeil fait ainsi partie intégrante de l'évaluation du TDAH.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Plusieurs travaux s'accordent sur une préférence circadienne vespérale (sujet du soir/chronotype du soir) chez les sujets ayant un TDAH de l'enfant à l'âge adulte ainsi qu'une association plus fréquente avec le syndrome de retard de phase (retard à l'endormissement associé à une difficulté à se réveiller le matin) en particulier chez l'adolescent.

D'un point de vue symptomatique, ceci peut se traduire par des difficultés d'endormissement et une somnolence diurne excessive.

D'un point de vue physiopathologique, il a été montré chez le sujet ayant un TDAH un décalage de sécrétion de mélatonine.

Un sommeil non réparateur peut se traduire par des symptômes d'hyperactivité, d'irritabilité, de difficultés d'attention. La somnolence diurne chez l'enfant peut s'exprimer sous forme d'une hyperactivité (pour « lutter » contre la somnolence).

Il existe une échelle, validée en français, pour le dépistage des troubles du sommeil de l'enfant : échelle de dépistage des troubles du sommeil de l'enfant (de 6 mois à 4 ans et de 4 à 16 ans)¹¹.

2.2 Prise en charge actuelle¹⁰

Il est recommandé d'évaluer systématiquement le sommeil chez le sujet ayant un TDAH.

Les recommandations HAS 2024 citent l'administration de mélatonine à libération immédiate, permettant une avance de phase du sommeil, pouvant diminuer les difficultés d'endormissement et améliorer la symptomatologie du TDAH.

En cas de troubles du sommeil, il est recommandé de proposer des stratégies comportementales (voir réseau Morphée¹², Institut National du Sommeil et de la Vigilance¹³) pour la gestion du sommeil, en considérant les besoins spécifiques de l'enfant et de son environnement.

Il faut cependant au préalable avoir éliminé un diagnostic de syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SOAS) pouvant justifier un traitement spécifique.

Il est recommandé d'orienter vers une consultation spécialisée du sommeil si ces stratégies ne sont pas suffisantes.

¹⁰ Haute Autorité de Santé. Recommandations de bonnes pratiques. Trouble du neurodéveloppement / TDAH : Diagnostic et interventions thérapeutiques auprès des enfants et adolescents. Juillet 2024

¹¹ <https://sommeilenfant.reseau-morphee.fr/2020/05/15/echelles-de-depistage-des-troubles-du-sommeil-de-lenfant/>

¹² <https://reseau-morphee.fr/>

¹³ <https://institut-sommeil-vigilance.org/>

Comparteurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Trois autres spécialités à base de mélatonine, dont deux à libération immédiate et une à libération prolongée, disposent d'une AMM dans l'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 ADAFLEX 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg et 5 mg, comprimé, ayant déjà été évaluées par la Commission,
- la spécialité MELATONINE UNIMEDIC PHARMA 1 mg/mL, solution buvable, non commercialisée et en cours d'évaluation par la Commission,
- les spécialités SLENYTO 1 mg et 5 mg, comprimés à libération prolongée, actuellement commercialisées et prises en charges dans d'autres indications et ayant déjà été évaluées par la Commission.

Elles sont considérées comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation, sous réserve des conclusions de la Commission pour les deux spécialités en cours d'évaluation concernées.

Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Spécialités à base de mélatonine à libération immédiate				
ADAFLEX 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg et 5 mg, comprimé H.A.C. Pharma	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.	05/11/2025 (Inscription)	Modéré	Compte tenu : – des données issues de la littérature au cours desquelles la supériorité de la mélatonine à libération immédiate à la dose de 3 mg/j et 6 mg/j a été montrée par rapport au placebo dans une étude randomisée en double-aveugle (van der Heijden et al. 2007) chez des enfants âgés de 6 à 12 ans atteints de TDAH et insomnie avec une quantité d'effet modérée sur les paramètres du sommeil mesurés par actigraphie à 4 semaines (amélioration moyenne de 30 minutes sur l'heure d'endormissement et le temps de sommeil total chez des enfants ayant un temps de sommeil total de 8h30 à 9h environ), – des limites associées à cette étude (pourcentage de données manquantes de 30 % dont 23 % à 25% sur les données d'actigraphie, absence de donnée chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans, absence d'information sur l'échec préalable ou non à des mesures d'hygiène de sommeil, dose hors AMM de 6 mg pour 17% des patients traités, absence de précision sur la gestion de la multiplicité des analyses), – de l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie du patient ou de son entourage ; et malgré – le besoin médical insuffisamment couvert uniquement par les autres spécialités à base de mélatonine à libération immédiate ou prolongée et la nécessité à disposer d'alternatives

				médicamenteuses chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans présentant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) étant en échec aux mesures d'hygiène du sommeil ; la Commission considère que AD AFLEX (mélatonine à libération immédiate) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle
MELATONINE UNIMEDIC PHARMA 1 mg/mL, solution buvable Effik	Insomnie d'endormissement chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans présentant un trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) lorsque les mesures d'hygiène de sommeil ont été insuffisantes.	NA	NA	NA

Spécialités à base de mélatonine à libération prolongée

SLENYTO 1 mg et 5 mg, comprimé à libération prolongée RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL	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.	17/12/2025 (extension d'indication)	Modéré	Compte-tenu : - des données initiales d'efficacité de l'inscription de SLENYTO (mélatonine LP) 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 robuste de la mélatonine à libération prolongée chez les patients pédiatriques atteints de TDAH et insomnie ; l'extension d'indication dans cette population ayant été extrapolée à partir de l'efficacité déjà établie chez les enfants et adolescents atteints de TSA, - et malgré le besoin médical insuffisamment couvert uniquement par les autres spécialités à base de mélatonine à libération immédiate et la nécessité à disposer d'alternatives médicamenteuses chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans présentant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) 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) pour 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.
---	---	---	--------	---

A noter que la mélatonine est également disponible sous la forme de compléments alimentaires (de moins de 2 mg par prise et par jour)⁹. Les compléments alimentaires à base de mélatonine ne sont pas retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents. Une revue systématique récente¹⁴ 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, correspondant à une population hors AMM de VOQUILY (mélatonine LP)) 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 options médicamenteuses (hypnotiques, benzodiazépines ou apparentés, psychotropes, antidépresseurs, antihistaminiques) peuvent être également envisagées dans le traitement des TVRS selon le contexte clinique. Cependant, leur utilisation doit rester exceptionnelle et de courte durée en raison du risque d'accoutumance et d'effets indésirables, ce qui ne permet pas de les considérer comme des comparateurs cliniquement pertinents.

➔ Traitements non-médicamenteux

En cas de troubles du sommeil, il est recommandé de proposer des stratégies comportementales (voir réseau Morphée¹⁵, Institut National du Sommeil et de la Vigilance¹⁶) pour la gestion du sommeil, en considérant les besoins spécifiques de l'enfant et de son environnement.

Plus fréquent chez l'adolescent, un syndrome de retard de phase (retard à l'endormissement associé à une difficulté à se réveiller le matin) justifie de mettre en place des mesures chronobiologiques. Ces mesures comprennent l'instauration d'un temps calme privilégié 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.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les autres spécialités à base de mélatonine (libération immédiate ou libération prolongée) disposant d'une AMM dans l'indication de VOQUILY (mélatonine à libération immédiate).

¹⁴ Kracht CL, Bolamperti G, Breeden R et al. Melatonin Use in Young Children: A Systematic Review. JAMA Netw Open . 2026 Jan 2;9(1):e2551958.

¹⁵ <https://reseau-morphee.fr/>

¹⁶ <https://institut-sommeil-vigilance.org/>

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de la spécialité VOQUILY (mélatonine à libération immédiate) repose sur des données issues de la littérature. Aucune étude clinique n'a été spécifiquement réalisée avec le médicament. Parmi les études fournies par le laboratoire^{17,18,19,20,21,22,23,24}, une étude a été retenue :

- Etude van der Heijden et al. 2007¹⁷ : étude comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif a été de démontrer la supériorité de la mélatonine à libération immédiate par rapport au placebo en termes d'efficacité sur le sommeil, le comportement, les performances cognitives et de la qualité de vie après 4 semaines de traitement chez 105 enfants âgés de 6 à 12 ans diagnostiqués avec un TDAH et une insomnie chronique d'endormissement, non traités.

A noter qu'une étude de suivi descriptive observationnelle à long terme (moyenne : 3,7 ans de suivi) des patients inclus dans l'essai randomisé précité a été fournie : étude Hoeber et al. 2009¹⁸. L'objectif a été d'évaluer l'utilisation, l'efficacité et la tolérance de la mélatonine au long terme, au travers d'un questionnaire à destination des parents, chez les enfants atteints de TDAH et d'insomnie chronique d'endormissement. Prenant en compte le caractère non comparatif de l'étude, les résultats ne seront pas détaillés.

Le laboratoire a également fourni les études évaluant la mélatonine à libération immédiate qui ne seront pas détaillées compte-tenu de leurs objectifs/différentes limites (schéma de l'étude¹⁹, faible effectif de patients¹⁹, indication hors AMM^{20,21,24}, dose de mélatonine hors AMM^{22, 24}, évaluation de la mélatonine en association au méthylphénidate²², objectif de l'étude^{23, 24}, absence de comparateur^{23,24}) :

- Weiss et al. 2006¹⁹ : une **étude en cross-over** contrôlée versus placebo, randomisée en double-aveugle, ayant eu pour objectif d'évaluer l'efficacité des mesures d'hygiène du sommeil et du traitement à la mélatonine 5 mg pour l'insomnie initiale²⁵ chez **23 enfants randomisés** âgés de 6 à 14 ans atteints de TDAH ;
- Smits et al. 2001²⁰ : une étude contrôlée versus placebo, randomisée en double-aveugle, ayant eu pour objectif d'évaluer l'efficacité de la mélatonine 5 mg sur les paramètres du sommeil chez 40 enfants d'école élémentaire âgés de 6 à 12 ans, atteints d'insomnie d'endormissement chronique (**absence de critère d'inclusion de diagnostic TDAH ; seule précision de 27% des patients traités par méthylphénidate pour un TDAH**) ;

¹⁷ van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, et al. Effect of Melatonin on Sleep, Behavior, and Cognition in ADHD and Chronic Sleep-Onset Insomnia. J. Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007 ; 46 : 233-41.

¹⁸ Hoeber M, van der Heijden KB, van Geijlswijk IM et al. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. J Pineal Res. 2009 ; 47 :1-7.

¹⁹ Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM et al. Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2006 ; 45 : 512-9

²⁰ Smits MG, Nagtegaal EE, van der Heijden J et al. Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. J Child Neurol. 2001 ; 16 : 86-92.

²¹ Smits MG, van Stel HF, van der Heijden K et al. Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2003 ; 42 : 1286-93.

²² Mohammadi MR, Mostafavi SA, Keshavarz SA et al. Melatonin effects in methylphenidate treated children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double blind clinical trial. Iran J Psychiatry. 2012 ; 7(2):87-92.

²³ Masi G, Fantozzi P, Villafranca A et al. Effects of melatonin in children with attention-deficit/hyperactivity disorder with sleep disorders after methylphenidate treatment. Neuropsychiatr Dis Treat. 2019 ; 15 : 663-7.

²⁴ Ayyash HF, Preece P, Morton R et al. Melatonin for sleep disturbance in children with neurodevelopmental disorders: prospective observational naturalistic study. Expert Rev Neurother. 2015 ; 15 : 711-7.

²⁵ Latence à l'endormissement moyenne supérieure à 60 minutes au cours de 10 nuits.

- Smits et al. 2003²¹ : une étude contrôlée versus placebo, randomisée en double-aveugle, ayant eu pour objectif d'évaluer l'efficacité de la mélatonine 5 mg sur le comportement, l'état de santé et les habitudes de sommeil chez 62 enfants âgés de 6 à 12 ans, atteints d'insomnie d'endormissement chronique (**absence de critère d'inclusion de diagnostic TDAH ; seule précision de 45 % des patients diagnostiqués ou traités par méthylphénidate pour un TDAH**) ;
- Mohammadi et al. 2012²² : une étude contrôlée, randomisée en double-aveugle ayant eu pour objectif d'évaluer l'efficacité de la **mélatonine** (3 ou 6 mg (**hors AMM, sans précision du pourcentage de patients traités à cette dose**)) **en association au méthylphénidate** par rapport au placebo en association au méthylphénidate sur les habitudes de sommeil, le déficit de l'attention et le comportement d'hyperactivité chez 60 enfants âgés de 7 à 12 ans atteints de TDAH ;
- Masi et al. 2019²³ : une **étude observationnelle** italienne réalisée sur une base de données clinique, dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité de la mélatonine chez 74 enfants et adolescents atteints de TDAH ayant développé des troubles du sommeil après avoir débuté un traitement par méthylphénidate ;
- Ayyash et al. 2015²⁴ : une étude **observationnelle** prospective anglaise ayant eu pour objectif d'évaluer l'efficacité de la mélatonine (2,5 mg à **10 mg/j (hors AMM) dont 20% traités à haute dose de 9 à 10 mg (hors AMM)**) sur les paramètres du sommeil chez 45 enfants atteints de troubles neurodéveloppementaux et de troubles du sommeil (**seuls 15 % des patients atteints de TDAH**).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude van der Heijden et al. 2007¹⁷

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de la mélatonine à libération immédiate par rapport au placebo en termes d'efficacité sur le sommeil, le comportement, les performances cognitives et de la qualité de vie après 4 semaines de traitement chez des enfants âgés **de 6 à 12 ans** diagnostiqués avec un TDAH²⁶ et une insomnie chronique d'endormissement²⁷, **non traités**.

Les principaux critères de non-inclusion ont été un QI < 80, des troubles envahissants du développement et la prise de stimulants, neuroleptiques, benzodiazépines, clonidine, antidépresseurs, hypnotiques ou bêtabloquants dans les 4 semaines précédant l'étude.

L'étude comprenait une période d'inclusion d'une semaine suivi d'une période randomisée en double aveugle de 4 semaines²⁸. A la fin de l'étude, tous les patients se sont vu proposer un traitement à la mélatonine. Un suivi de deux ans a été réalisé à l'aide d'un questionnaire structuré élaboré

²⁶ Le diagnostic de TDAH a été établi conformément aux directives de l'American Academy of Pediatrics (2000) et de l'American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (1997) et comprenait les antécédents cliniques, le Diagnostic Interview Schedule for Children-Parent form (Shaffer et al., 1996), la Child Behavior Checklist (CBCL ; Achenbach, 1991a) et le Teacher's Report Form (TRF ; Achenbach, 1991b). Les sous-types de TDAH ont été déterminés selon le DSM-IV.

²⁷ L'insomnie d'endormissement a été définie comme (1) des plaintes de problèmes d'endormissement exprimées par les parents et/ou l'enfant, (2) une occurrence d'au moins 4 jours/semaine pendant plus d'un an, (3) un endormissement moyen plus tardif que 20h30 pour les enfants de 6 ans et pour les enfants plus âgés 15 minutes plus tard par an, et (4) une latence moyenne d'endormissement supérieure à 30 minutes. Le diagnostic reposait sur les antécédents cliniques, la mesure de l'actigraphie sur 24 heures pendant une semaine, le questionnaire néerlandais sur les troubles du sommeil Sleep Disorders Questionnaire (SDQ - Sweere et al., 1998) et l'échelle d'hygiène du sommeil pour les enfants (Harsh et al., 2002).

²⁸ Toutes les mesures ont été effectuées durant la période d'inclusion et au cours de la quatrième semaine de traitement. Les parents ont été appelés chaque semaine pour suivre les progrès et discuter d'éventuels problèmes.

spécifiquement pour cette étude, comportant des questions sur différents aspects du traitement et ses effets indésirables.

L'étude a débuté en novembre 2001 et l'analyse principale a eu lieu en juin 2005.

Traitements reçus

Un total de 105 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- Groupe mélatonine (n=53) aux doses suivantes selon le poids : 3 mg pour un poids corporel < 40 kg [n=44] ou 6 mg (**dose hors AMM** = pour un poids corporel > 40 kg [n=9]) : comprimés à libération immédiate par voie orale en une prise à 19 heures,
- Groupe placebo (n=52) : comprimés à libération immédiate par voie orale en une prise à 19 heures.

Les enfants étaient autorisés à se coucher lorsqu'ils se sentaient fatigués plutôt que d'être liés à une heure de coucher programmée.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- présence d'une comorbidité psychiatrique (trouble du comportement perturbateur [n = 59] ; trouble anxieux [n=16] ; trouble dépressif [n=1]),
- âge (6 à 9 ans [n=66] ; 10 à 12 ans [n=39]),
- poids corporel (<40 kg [n=88] ; = 40 kg [n=17]).

Population de l'étude

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. L'âge moyen (ET) des patients a été de 9,1 (2,3) ans dans le groupe mélatonine et 9,3 (1,8) ans dans le groupe placebo. La majorité des patients ont été des garçons (66 % dans le groupe mélatonine *versus* 83 % dans le groupe placebo). Le pourcentage de patients ayant rapporté des comorbidités psychiatriques a été : trouble du comportement perturbateur (59 % dans le groupe mélatonine *versus* 54 % dans le groupe placebo), troubles anxieux (13 % *versus* 17 % respectivement) et troubles dépressifs (1,9 % ; n=1) *versus* 0 % (n=0)). Le score d'insomnie moyen (ET) issu du SDQ (Sleep Disorders Questionnaire²⁹) a été de 2,6 (0,5) dans le groupe mélatonine *versus* 2,6 (0,6) dans le groupe placebo et le score CSHS moyen³⁰ (ET) d'hygiène du sommeil de l'enfant a été respectivement de 55,4 (10,2) *versus* 57,2 (10,2) dans chaque groupe.

Critères de jugement

Les critères de jugement principaux ont été :

- les paramètres du sommeil³¹ suivants évalués à 4 semaines par rapport à l'inclusion : l'heure d'endormissement, la durée totale de sommeil et la difficulté à s'endormir³² ;

²⁹ Le SDQ (Sleep Disorders Questionnaire) est un questionnaire générique évaluant les troubles du sommeil, composé de 176 items, avec une échelle de réponse comprise entre 1 (jamais) et 5 (toujours). Un score élevé indique une probabilité plus importante de présenter un trouble du sommeil.

³⁰ Le CSHS (Children's Sleep Hygiene Scale) est un questionnaire générique évaluant l'hygiène du sommeil chez l'enfant, évalué par les parents sur une échelle de 25 à 150. Un score élevé indique une hygiène du sommeil dégradée.

³¹ Les paramètres du sommeil ont été mesurés par actigraphie associée aux journaux de sommeil sur 7 jours consécutifs, à l'inclusion et au cours de la quatrième semaine de traitement. Ont ainsi été estimés : début du sommeil, latence d'endormissement (temps entre l'extinction des lumières et le début du sommeil), heure de réveil ; temps de sommeil total, efficacité du sommeil, temps de déplacement (pourcentage de temps passé à se déplacer pendant la période de sommeil).

³² Item du journal de sommeil - sur une moyenne sur 7 jours, sur une échelle de 1 [pas difficile] à 5 [très difficile].

- le décalage de sécrétion de mélatonine (DLMO)³³ à 4 semaines par rapport à l'inclusion.

La publication ne rapporte ni hypothèse statistique préalable ni calcul de la taille d'échantillon nécessaire à la validité de l'étude. De même, aucune précision concernant la prise en compte de la multiplicité des analyses et de l'inflation du risque alpha associée n'était rapportée dans la publication relative à cette étude.

Parmi les critères de jugement secondaires, ont été évalués les troubles du comportement, la cognition et la qualité de vie à 4 semaines par rapport à l'inclusion.

Résultats sur le critère de jugement principal

A noter que les données à l'inclusion et post-traitement ont été disponibles en moyenne ($\pm$ ET) pour 69,6 % $\pm$ 17,4 % (intervalle : 32,4 % - 86,7 %) des patients. Les données manquantes étaient principalement dues : à des problèmes techniques (actigraphie), à un volume insuffisant de salive recueillie (DLMO), à des problèmes techniques ou au refus des enfants de réaliser la tâche (performance cognitive), à des questionnaires partiellement remplis, à la perte de vue des participants et au non-respect des instructions.

Les données d'actigraphie ont ainsi été disponibles pour 41/53 (77 %) enfants dans le groupe mélatonine versus 39/52 (75 %) enfants dans le groupe placebo.

La mélatonine a montré sa supériorité par rapport au placebo sur :

- les paramètres du sommeil évalués à 4 semaines par rapport à l'inclusion :
- l'heure moyenne d'endormissement : variation moyenne ($\pm$ ET) de $-26,9 \pm 47,8$ minutes dans le groupe mélatonine versus $+10,5 \pm 37,4$ minutes dans le groupe placebo ;
- le temps de sommeil total : variation moyenne ($\pm$ ET) de $+19,8 \pm 61,9$ minutes dans le groupe mélatonine versus $-13,6 \pm 50,6$ minutes dans le groupe placebo ;
- la difficulté à s'endormir : variation du score de difficulté d'endormissement de $-1,2 \pm 1,3$ point versus $-0,1 \pm 0,8$ point dans le groupe placebo ;
- le décalage de sécrétion de mélatonine (DLMO) à 4 semaines par rapport à l'inclusion : $-44,4 \pm 67,9$ minutes dans le groupe mélatonine versus $+12,8 \pm 60,0$ minutes dans le groupe placebo.

Tableau 1 : Résultats sur les critères d'efficacité de paramètres du sommeil (étude van der Heijden et al. 2007)

Critères relatifs au sommeil mesurés par actigraphie	Mélatonine à libération immédiate			Placebo			p ^a
	Inclusion	Traitement	Variation	Inclusion	Traitement	Variation	
Heure d'endormissement, moyenne $\pm$ ET (h:min)	21:40 $\pm$ 0:59	21:13 $\pm$ 0:58	-0:27 $\pm$ 0:48	21:38 $\pm$ 0:47	21:48 $\pm$ 0:48	+0:10 $\pm$ 0:37	<,0001
Latence de sommeil, moyenne $\pm$ ET (min)	53,0 $\pm$ 22,0	31,7 $\pm$ 30,7	-21,3 $\pm$ 33,0	47,3 $\pm$ 23,2	50,4 $\pm$ 30,4	+3,0 $\pm$ 31,7	0,001
Temps de sommeil total, moyenne $\pm$ ET (min)	518,9 $\pm$ 48,3	538,7 $\pm$ 55,0	+19,8 $\pm$ 61,9	533,8 $\pm$ 47,8	520,2 $\pm$ 47,5	-13,6 $\pm$ 50,6	0,01

³³ Début de l'ascension de la sécrétion de mélatonine en lumière faible (DLMO) : le DLMO est l'heure à laquelle le taux de mélatonine endogène commence à augmenter le soir. Le DLMO a été mesurée par prélèvement salivaire à l'inclusion et le premier soir de la quatrième semaine de traitement.

Critères relatifs au sommeil mesurés par actigraphie	Mélatonine à libération immédiate			Placebo			p ^a
	Inclusion	Traitement	Variation	Inclusion	Traitement	Variation	
Efficacité du sommeil, moyenne $\pm$ ET (%)	80,1 $\pm$ 5,5	82,7 $\pm$ 7,5	+2,6 $\pm$ 8,9	82,4 $\pm$ 5,7	80,3 $\pm$ 5,9	-2,1 $\pm$ 7,1	0,011
Difficulté à s'endormir, moyenne $\pm$ ET ^b	3,4 $\pm$ 0,9	2,2 $\pm$ 0,9	-1,2 $\pm$ 1,3	3,2 $\pm$ 0,7	3,1 $\pm$ 1,0	-0,1 $\pm$ 0,8	<,0001

^a Test de mesures répétées dans un modèle linéaire général sur les différences de groupe dans les variations avant et après le traitement.

^b Difficulté moyenne à s'endormir rapportée par les parents, moyenne sur 7 jours sur une échelle de 1 (pas difficile) à 5 (très difficile).

Résultats sur les critères de jugement secondaire exploratoires

A titre indicatif, il a été suggéré une absence de différence entre la mélatonine et le placebo en termes de troubles du comportement et de cognition, évalués à 4 semaines.

Qualité de vie

La qualité de vie a été analysée dans l'étude van der Heijden et al. 2007 dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire TNO-AZL pour la qualité de vie liée à la santé des enfants (formulaire parental ; TACQOL-P³⁴). Compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats. Il a été néanmoins suggéré une absence de différence entre la mélatonine et le placebo sur ce critère évalué à 4 semaines.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études cliniques

3.3.1.1 Etude van der Heijden et al. 2007¹⁷

Les principaux événements indésirables (EI) rapportés au cours de la période randomisée de 4 semaines ont été (n > 1 patient) :

- les céphalées : 5,7 % (n=3) dans le groupe mélatonine versus 0 % dans le groupe placebo,
- l'hyperactivité : 5,7 % (n=3) versus 0 % respectivement,
- les vertiges : 3,8 % (n=2) versus 0% respectivement,
- les douleurs abdominales : 3,8 % (n=2) versus 0% respectivement,

Aucun EI n'a conduit à un arrêt de traitement.

Au cours du suivi jusqu'à 2 ans après la période randomisée sous traitement par mélatonine, 7/24 parents ayant complété le questionnaire ont rapporté au moins 1 de ces EI : énurésie nocturne (n = 2), selles anormales (n = 2), somnolence (n = 2), vertiges (n = 1), troubles du sommeil (n = 1), modifications de la pigmentation cutanée (n = 1) et baisse de l'humeur (n = 1).

³⁴ Le questionnaire TACQOL (Vogels et al., 2000) a comporté 63 questions relatives à 7 dimensions (« Fonctionnement physique général », « Fonctionnement moteur », « Autonomie », « Fonctionnement cognitif », « Fonctionnement social », « Humeur positive » et « Humeur négative ») sur la présence de problèmes spécifiques ou de sentiments au cours des dernières semaines, avec une échelle de réponse de Likert à 3 points. Le score total varie de 0 à 224 (qualité de vie la plus élevée).

3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de VOQUILY (mélatonine LI) (version 2.0 du 16 août 2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Sans objet.
Risques importants potentiels	Sans objet.
Informations manquantes	Sans objet.

3.3.3 Données issues du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

« La somnolence, les maux de tête, l'étourdissement/la désorientation et les nausées sont des effets indésirables signalés plus fréquemment lors de la prise de doses sur des périodes allant de plusieurs jours à plusieurs semaines chez les personnes en bonne santé et les patients. [...] »

Population pédiatrique

Chez la population pédiatrique, une fréquence plus basse des effets indésirables généralement modérés a été signalée. Le nombre d'effets indésirables ne variait pas de manière significative entre les enfants ayant reçu un placebo et les enfants ayant reçu de la mélatonine. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les maux de tête, l'hyperactivité, l'étourdissement et les douleurs abdominales. Aucun effet indésirable grave n'a été observé. »

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Sans objet.

4. Discussion

La demande d'inscription des spécialités VOQUILY (mélatonine à libération immédiate) repose sur des données issues de la littérature. Aucune étude clinique n'a été spécifiquement réalisée avec le médicament. Les données sont ainsi principalement issues de l'étude van der Heijden et al. 2007¹⁷, étude comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif a été de démontrer la supériorité de la mélatonine à libération immédiate par rapport au placebo en termes d'efficacité sur le sommeil, le comportement, les performances cognitives et de la qualité de vie après 4 semaines de traitement chez des enfants âgés de 6 à 12 ans diagnostiqués avec un TDAH et une insomnie chronique d'endormissement, non traités.

Un total de 105 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- Groupe mélatonine (n=53) aux doses suivantes selon le poids : 3 mg pour un poids corporel < 40 kg [n=44 ; 83 %] ou 6mg (**dose hors AMM**) pour un poids corporel > 40 kg [n=9 ; 17 %] : comprimés à libération immédiate par voie orale en une prise à 19 heures,
- Groupe placebo (n=52) : comprimés à libération immédiate par voie orale en une prise à 19 heures.

Au total, la mélatonine à libération immédiate 3 mg/j et 6 mg/j a montré sa supériorité par rapport au placebo sur :

- les paramètres du sommeil évalués à 4 semaines par rapport à l'inclusion :
- l'heure moyenne d'endormissement : variation moyenne ($\pm$ ET) de -26,9 ($\pm$ 47,8) minutes dans le groupe mélatonine *versus* +10,5 ($\pm$ 37,4) minutes dans le groupe placebo,
- la durée totale de sommeil : variation moyenne ($\pm$ ET) de +19,8 ($\pm$ 61,9) minutes dans le groupe mélatonine *versus* -13,6 ($\pm$ 50,6) minutes dans le groupe placebo,
- la difficulté à s'endormir : variation du score de difficulté d'endormissement de -1,2 ($\pm$ 1,3) point *versus* -0,1 ($\pm$ 0,8) point dans le groupe placebo,
- le décalage de sécrétion de mélatonine (DLMO) à 4 semaines par rapport à l'inclusion : - 44,4 ($\pm$ 67,9) dans le groupe mélatonine *versus* +12,8 ($\pm$ 60,0) minutes dans le groupe placebo.

Les principaux événements indésirables (EI) rapportés au cours de la période randomisée de 4 semaines ont été (n > 1 patient) :

- les céphalées : 5,7 % (n=3) dans le groupe mélatonine *versus* 0 % dans le groupe placebo,
- l'hyperactivité : 5,7 % (n=3) *versus* 0 % respectivement,
- la fatigue : 3,8 % (n=2) *versus* 0% respectivement,
- les douleurs abdominales : 3,8 % (n=2) *versus* 0% respectivement.

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- la quantité d'effet modérée, avec une amélioration moyenne de l'ordre de 30 minutes de l'heure d'endormissement et du temps de sommeil total, par rapport au placebo, chez des patients ayant un temps de sommeil total de 8h30 à 9h environ ;
- le pourcentage non négligeable de données manquantes (30 % dont 23 % à 25% sur les données d'actigraphie) pouvant induire un biais dans l'estimation de l'effet réel du traitement ;
- les données portant uniquement sur la population d'enfants âgés de 6 à 12 ans là où l'AMM inclus également les adolescents âgés jusqu'à 17 ans ;
- l'absence d'information sur l'échec préalable ou non à des mesures d'hygiène de sommeil, condition requise de l'AMM ;
- seule la dose de mélatonine libération immédiate 3 mg/j autorisée dans le cadre de l'AMM de VOQUILY (mélatonine à libération immédiate) a été évaluée là où celle-ci autorise une dose initiale recommandée de 0,5 mg/j à 2 mg/j jusqu'à une dose de 5 mg/j ; il est à noter qu'une dose hors AMM (6 mg) a été administrée pour 17% des patients traités dans le groupe mélatonine pouvant également induire un biais dans l'estimation de l'effet réel du traitement ;
- l'absence de donnée d'efficacité comparative à moyen et long terme, et de tolérance à long terme ;
- l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie, critère d'intérêt particulier.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de VOQUILY (mélatonine à libération immédiate) sur la morbi-mortalité.

L'impact sur la qualité de vie n'a pas été 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

VOQUILY (mélatonine à libération immédiate), 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 âgés de 6 à 17 ans, présentant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité après échec des mesures d'hygiène du sommeil seules.

Il est rappelé au regard notamment des recommandations récentes de la HAS de 2024, que les troubles du sommeil constituant une comorbidité fréquente du TDAH, l'évaluation clinique du rythme veille/sommeil fait partie intégrante de l'évaluation du TDAH.

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 Morphée¹², Institut National du Sommeil et de la Vigilance¹³) pour la gestion du sommeil, en considérant les besoins spécifiques de l'enfant et de son environnement. Plus fréquent chez l'adolescent, le syndrome de retard de phase (retard à l'endormissement associé à une difficulté à se réveiller le matin) justifie de mettre en place des mesures chronobiologiques. 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.

Le traitement par mélatonine doit être instauré par des médecins expérimentés dans le TDAH et/ou la médecine du sommeil pédiatrique. **La dose minimale efficace de mélatonine doit être prise** avec possibilité d'augmenter progressivement la dose jusqu'à l'obtention d'un effet suffisant. L'instauration du traitement nécessite une surveillance régulière du patient afin d'évaluer l'effet sur le sommeil et d'envisager toute potentielle adaptation de traitement. Des données limitées sont disponibles pour un traitement allant jusqu'à 3 ans maximum. Après au moins 3 mois de traitement, le médecin doit évaluer l'effet du traitement et envisager l'arrêt du traitement s'il ne donne lieu à aucun effet cliniquement pertinent. Pendant le traitement, en particulier si l'effet du traitement est incertain, des tentatives d'arrêt doivent être faites régulièrement, par exemple une fois par an.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

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), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Les troubles du rythme veille-sommeil (TRSV) sont fréquents chez l'enfant ayant un TDAH et peuvent être associés 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 moyen.
- ➔ VOQUILY (mélatonine à libération immédiate), en complément de la poursuite des mesures d'hygiène de facilitation du sommeil, est un traitement de deuxième intention de l'insomnie d'endormissement chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, présentant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité après échec des mesures d'hygiène du sommeil seules.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical non couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité,
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

VOQUILY (mélatonine à libération immédiate) 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 VOQUILY (mélatonine à libération immédiate) est modéré dans l'indication « insomnie d'endormissement 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 ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de VOQUILY (mélatonine à libération immédiate) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « insomnie d'endormissement 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 » 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 issues de la littérature au cours desquelles la supériorité de la mélatonine à libération immédiate à la dose de 3 mg/j et 6 mg/j a été montrée par rapport au placebo dans une étude randomisée en double-aveugle (van der Heijden et al. 2007) chez des enfants âgés de

du sommeil mesurés par actigraphie à 4 semaines (amélioration moyenne de 30 minutes sur l'heure d'endormissement et le temps de sommeil total chez des enfants ayant un temps de sommeil total de 8h30 à 9h environ),

- des limites associées à cette étude (pourcentage de données manquantes de 30 % dont 23 % à 25 % sur les données d'actigraphie, absence de donnée chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans, absence d'information sur l'échec préalable ou non à des mesures d'hygiène de sommeil, dose hors AMM de 6 mg pour 17% des patients traités, absence de précision sur la gestion de la multiplicité des analyses),
- de l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie du patient ou de son entourage,
- et malgré le besoin médical insuffisamment couvert uniquement par les autres spécialités à base de mélatonine à libération immédiate ou prolongée et la nécessité à disposer d'alternatives médicamenteuses chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans présentant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) et une insomnie en échec aux mesures d'hygiène du sommeil,

la Commission considère que VOQUILY (mélatonine à libération immédiate) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.

5.5 Population cible

La population cible de VOQUILY (mélatonine à libération immédiate) correspond aux enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints de TDAH présentant une insomnie et étant en échec des mesures d'hygiène de sommeil.

Selon les études épidémiologiques dans la population générale au niveau international, la prévalence chez les enfants et adolescents est estimée autour de 5 %¹⁰.

En France au 1er janvier 2025, le nombre d'enfants et d'adolescents âgés de 6 à 17 ans est estimé à 9 962 000 (données de l'INSEE³⁵) soit 498 100 enfants et adolescents atteints de TDAH.

Les troubles du sommeil sévères sont retrouvés chez environ 50 % des enfants atteints de TDAH^{36, 10} soit 250 000 patients environ.

Peu de données épidémiologiques sont disponibles pour estimer le pourcentage de patients en échec des mesures comportementales d'hygiène du sommeil et éligibles à la mélatonine. Une étude randomisée comparative chez 361 enfants âgés de 5 à 13 ans, atteints de TDAH et présentant des troubles du sommeil modérés à sévères a rapporté un pourcentage de 35,8% des enfants présentant toujours des troubles du sommeil modérés à sévères après une thérapie comportementale et l'utilisation de mesures d'hygiène du sommeil. Malgré l'incertitude sur la représentativité des patients inclus dans cette étude, il est estimé que 90 000 enfants et adolescents atteints de TDAH seraient en échec des mesures d'hygiène du sommeil. Compte tenu de l'absence de données chez les patients de 14 à 17 ans pour lesquels les mesures d'hygiène du sommeil sont théoriquement plus efficaces que pour les plus jeunes patients, et du fait de l'application d'un pourcentage élevé d'échecs à cette population, il s'agit d'une surestimation.

Au total, la population cible de VOQUILY (mélatonine à libération immédiate) est estimée à un maximum de 90 000 patients.

³⁵ <https://www.insee.fr/fr/statistiques/8327319> [accédé le 07/11/2020]

³⁶ Sung V, Hiscock H, Sciberras E et al. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: prevalence and the effect on the child and family. Arch Pediatr Adolesc Med 2008;162 : 336-42

Au total, la population cible de VOQUILY (mélatonine à libération immédiate) est estimée à un maximum de 90 000 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Autres recommandations

La Commission souligne l'intérêt d'une nouvelle formulation galénique en solution buvable adaptée à la population pédiatrique, en particulier chez les enfants ayant des difficultés de déglutition.

La Commission souligne également :

- la nécessité de respecter l'indication VOQUILY (mélatonine à libération immédiate) réservée dans l'insomnie d'endormissement 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 ;
- la nécessité de poursuite des mesures d'hygiène de facilitation du sommeil en complément de l'administration de VOQUILY (mélatonine à libération immédiate)) (cf. rubrique « Place dans la stratégie thérapeutique »).