

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
26 juin 2019***Date d'examen par la Commission : 12 juin 2019****mélatonine*****SLENYTO 1 mg, comprimé à libération prolongée**

B/60, en plaquette thermoformée (PVC/PVDC/alu) (CIP : 3400930162262)

SLENYTO 5 mg, comprimé à libération prolongée

B/30, en plaquette thermoformée (PVC/PVDC/alu) (CIP : 3400930162286)

Laboratoire BIOCODEX

Code ATC	N05CH01 (hypnotiques et sédatifs)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Slenyto est indiqué pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou un syndrome de Smith-Magenis, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la supériorité de la mélatonine LP démontrée par rapport au placebo dans une étude de phase III, randomisée en double aveugle avec une quantité d'effet modérée sur l'amélioration du temps de sommeil total à 13 semaines (+32 minutes chez des patients ayant un temps de sommeil total de 7h30 environ), - des données exploratoires (critères secondaires non hiérarchisés) suggérant un impact de la mélatonine LP notamment sur la qualité de vie dans cette maladie pour laquelle le fardeau est important pour les patients et l'entourage, - du besoin médical à disposer d'alternatives médicamenteuses chez les patients âgés de 2 à 18 ans atteints du trouble du spectre de l'autisme et/ou du syndrome de Smith-Magenis étant en échec aux mesures d'hygiène du sommeil, <p>la Commission considère que SLENYTO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou un syndrome de Smith-Magenis, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.</p>
ISP	SLENYTO n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>SLENYTO, en complément de la poursuite des mesures d'hygiène de facilitation du sommeil, est un traitement de deuxième intention de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou un syndrome de Smith-Magenis, après échec des mesures d'hygiène du sommeil seules.</p> <p>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.</p> <p>Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.</p>
Recommandations	<p>► Autres demandes</p> <p>Compte tenu des indications spécifiques de l'AMM de SLENYTO réservées aux enfants et adolescents présentant un trouble du spectre de l'autisme et/ou un syndrome de Smith-Magenis, la Commission recommande la restriction de la prescription initiale de SLENYTO aux pédiatres, neurologues et psychiatres, conformément au protocole de la RTU de CIRCADIN¹.</p> <p>Par ailleurs, la Commission souligne l'intérêt de la mise à disposition dans cette indication, de deux nouveaux dosages (1 et 5 mg) permettant l'adaptation des doses en pédiatrie. En revanche, elle regrette :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les limites de cette forme comprimé pouvant engendrer un risque de fausse route, en particulier chez les jeunes enfants ou les enfants ayant des difficultés de déglutition et des troubles alimentaires ; - l'absence de dosage à 2 mg correspondant à la posologie initiale de mise sous traitement. <p>De plus, la Commission préconise la mise à disposition d'une forme pharmaceutique mieux adaptée à ces patients et d'un dosage à 2 mg.</p>

¹ https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/58c9957ff3346fd8dc4072da68e8a54f.pdf

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 20/09/2018 L'AMM est associée à un PGR.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	N N05 N05C N05CH N05CH01	Système nerveux Psycholeptiques Hypnotiques et sédatifs Agonistes des récepteurs de la mélatonine mélatonine

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités SLENYTO 1 et 5 mg, comprimés à libération prolongée à base de mélatonine, 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 dans les indications suivantes : « 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 mélatonine est actuellement commercialisée sous le nom de la spécialité CIRCADIN 2 mg, en comprimé à libération prolongée et a l'AMM dans le traitement à court terme de l'insomnie primaire chez des patients adultes de 55 ans ou plus. Dans son avis d'inscription du 10 décembre 2008, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de CIRCADIN était faible et qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans l'indication de l'AMM². La spécialité CIRCADIN n'ayant cependant jamais été inscrite au Journal Officiel (JO), elle n'est actuellement pas remboursable dans cette indication chez l'adulte.

Toutefois, la spécialité CIRCADIN est remboursable par dérogation depuis mai 2011 dans une 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 Bourneville³. De plus, l'ANSM a octroyé en juillet 2015⁴ une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans cette même indication pédiatrique 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). Par la suite, la HAS a examiné le bienfondé de la prise en charge à titre dérogatoire de CIRCADIN dans cette indication retenue par l'ANSM et a 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

² Avis de la Commission du 10 décembre 2008. Site HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/circadin_-_ct-5644.pdf [accédé le 15/04/2019]

³ 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.

⁴ https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/58c9957ff3346fd8dc4072da68e8a54f.pdf [accédé le 15/05/2019].

dégradation⁵. 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 2016⁶.

L'ANSM a ainsi également rappelé dans ses recommandations récentes de 2018⁷ que la réalisation de préparations magistrales ou hospitalières à base de mélatonine devait être réservée aux patients ne pouvant recevoir la spécialité CIRCADIN dans le cadre son AMM (traitement court de l'insomnie primaire chez l'adulte de plus de 55 ans) ou de la RTU (traitement des troubles du sommeil associé à des troubles du spectre de l'autisme ou à l'une des maladies neurogénétiques concernées chez l'enfant de 6 à 18 ans).

Il est à noter que la taille des comprimés de SLENYTO est de 3 mm de diamètre dans le cadre de son administration chez le jeune enfant. (cf. rubrique « 04. Posologie » de cet avis), alors que la taille des comprimés de CIRCADIN est de 8 mm.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Slenyto est indiqué pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou un syndrome de Smith-Magenis, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes. »

04 POSOLOGIE

« Posologie

La dose initiale recommandée est de 2 mg de Slenyto. Si une réponse inadéquate a été observée, la dose doit être augmentée à 5 mg, avec une dose maximale de 10 mg.

Slenyto doit être pris une fois par jour, 30 min - 1 heure avant le coucher, pendant ou après le repas.

Des données sont disponibles pour un traitement allant jusqu'à 2 ans. Le patient doit être surveillé à intervalles réguliers (au moins tous les 6 mois) afin de vérifier que Slenyto est toujours le traitement le plus approprié. Après au moins 3 mois de traitement, le médecin doit évaluer son effet et envisager l'arrêt du traitement s'il ne donne lieu à aucun effet cliniquement pertinent. Si un effet amoindri du traitement est constaté après la prescription d'une dose plus élevée, le prescripteur doit d'abord envisager une diminution de la dose avant de décider d'un arrêt complet du traitement.

En cas d'oubli d'un comprimé, il peut être pris avant le coucher du patient le soir-même. Toutefois, après ce délai, aucun autre comprimé ne doit être administré avant la prochaine dose prévue.

Populations spécifiques

Insuffisance rénale

L'effet d'une insuffisance rénale, quel que soit son degré, sur la pharmacocinétique de la mélatonine n'a pas été étudié. La prudence s'impose lors de l'administration de la mélatonine chez des patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

⁵ Recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire de CIRCADIN (mélatonine) dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-09/annexe_recommandation_circadin_rtu.pdf [accédé le 15/04/2019]

⁶ 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

⁷ <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-rappelle-le-cadre-reglementaire-concernant-la-realisation-de-preparations-a-base-de-melatonine-Point-d-Information> [accédé le 15/04/2019]

Aucune donnée n'est actuellement disponible quant à l'utilisation de mélatonine chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La mélatonine n'est donc pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique (moins de 2 ans)

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de la mélatonine chez les enfants âgés de 0 à 2 ans pour le traitement de l'insomnie.

Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers. Le comprimé ne doit pas être cassé, écrasé ou mâché, car il perdrait ses propriétés de libération prolongée.

Les comprimés peuvent être mis dans la nourriture (yaourt, jus d'orange ou glace, par exemple) pour faciliter la déglutition et améliorer l'observance. Si les comprimés sont mélangés à de la nourriture ou à des boissons, le mélange doit être pris immédiatement et ne doit pas être conservé. »

05 BESOIN MEDICAL

Le syndrome de Smith-Magenis est une maladie génétique complexe dont la prévalence est estimée à 1/25 000 naissances^{8,9}. L'étiologie est liée la survenue de novo soit d'une délétion 17p11.2 (dans 90% des cas) emportant le gène RAI1, soit d'une mutation du gène (10% des cas). Le tableau clinique se caractérise par une dysmorphie faciale, une brachydactylie, une petite taille, une hypotonie précoce et un retard moteur modéré. Le retard mental avec retard de langage est constant ; il est associé à une hyperactivité avec déficit de l'attention et auto ou hétéroagressivité. Des troubles du sommeil apparaissent chez 8 enfants sur 10 vers l'âge de deux ans avec inversion totale du rythme circadien : hypersomnie diurne, endormissement subit en cours d'activité, réveils nocturnes fréquents et réveil définitif matinal très précoce. Le retentissement des troubles du sommeil sur les apprentissages et la vie familiale est très important¹⁰. La mise en évidence d'une inversion totale du rythme circadien avec une sécrétion de mélatonine anormale pendant le jour a fait de ce syndrome le premier modèle biologique de trouble du sommeil dans une maladie génétique.

Les autres signes associés peuvent être : une voix rauque, une cardiopathie congénitale, des anomalies rénales, ORL et ophtalmologiques, une scoliose ou une neuropathie périphérique.

Le diagnostic est établi au regard des signes cliniques évoqués chez le jeune enfant et est confirmé par analyse génétique.

L'autisme est un trouble neurodéveloppemental caractérisé par des déficiences dans les domaines des interactions sociales et de la communication ainsi que par des comportements répétitifs et stéréotypés. Sa prévalence est de 9 pour 10 000 habitants¹¹. Les troubles de développement débutent généralement avant l'âge de trois ans avec un langage souvent retardé ou absent. Les sujets atteints présentent souvent un déficit intellectuel, certains peuvent avoir une épilepsie.

Les troubles du sommeil (notamment délais excessifs d'endormissement ou réveils), font partie des troubles associés¹² et ont d'importantes répercussions sur la qualité de vie de l'enfant et de leur famille. Ils peuvent représenter un signe précoce d'un trouble envahissant du développement (TED) ou d'un retard mental.

⁸ Le syndrome de Smith-Magenis. Encyclopédie Orphanet Grand Public. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Smith-Magenis-FRfrPub387.pdf> [accédé le 17/04/2019]

⁹ De Leersnyder H et Verloes A Le syndrome de Smith-Magenis. *Devenir* 2008;3 : 197- 209.

¹⁰ Poisson A, Nicolas A, Sanlaville D et al. Le syndrome de Smith-Magenis, une association unique de troubles du comportement et du cycle veille/sommeil. *Archives de Pédiatrie* 2015;22:638-45.

¹¹ https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/58c9957ff3346fd8dc4072da68e8a54f.pdf [accédé le 17/04/2019]

¹² HAS. Recommandations de bonne pratique. Trouble du spectre de l'autisme Signes d'alerte, repérage, diagnostic et évaluation chez l'enfant et l'adolescent. 2018. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-02/trouble_du_spectre_de_lautisme_de_lenfant_et_ladolescent_recommandations.pdf [accédé le 29/04/2019]

La prise en charge de ces troubles du sommeil comprend dans un premier temps la recherche des facteurs contribuant à leur survenue ou leur maintien (dont les facteurs environnementaux) puis la mise en place d'interventions éducatives et thérapeutiques non médicamenteuses. Cette approche peut s'avérer souvent difficile à mettre en œuvre chez l'enfant ayant des troubles du développement liés à une pathologie neurologique ou psychiatrique.

En cas de troubles du sommeil retentissant sévèrement sur les capacités d'apprentissage ou la qualité de vie du patient ou de son entourage, et en l'absence ou insuffisance d'efficacité des interventions alternatives non médicamenteuses, la prescription de mélatonine magistrale et hospitalière peut être envisagée sous réserve d'une surveillance médicale du rapport bénéfice-risque¹³.

La mélatonine est actuellement disponible sous forme de comprimés dosés à 2 mg dans le cadre d'une RTU chez l'enfant de plus de 6 ans et sous forme de préparations magistrales/hospitalières chez l'enfant de moins de 6 ans. 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) pour lesquels un avis a été récemment rendu par l'ANSES¹⁴.

Les hypnotiques, benzodiazépines ou apparentés, qui ne sont pas dénués d'effets indésirables, peuvent être proposés dans le traitement des insomnies transitoires ou occasionnelles pour une durée limitée, en association avec la prise en charge des facteurs favorisants, mais leur utilisation dans l'insomnie chronique n'est pas recommandée⁵. De même, les psychotropes doivent être prescrits de manière exceptionnelle chez les enfants/adolescents avec TED, et leur prescription doit être temporaire et non considérée comme définitive¹³. D'autres médicaments comme les antidépresseurs (sédatifs), les agonistes de la mélatonine et les antihistaminiques peuvent apporter un bénéfice en fonction du contexte du trouble⁵.

Compte tenu de la fréquence des troubles du sommeil chez les enfants atteints de syndrome de Smith-Magenis et/ou de troubles du spectre de l'autisme avec des répercussions sur la qualité de vie et sur l'apprentissage et du nombre limité d'alternatives médicamenteuses existantes en cas d'échec des mesures d'hygiène du sommeil, il persiste un besoin à disposer de nouvelles alternatives thérapeutiques adaptées en pédiatrie pour limiter ces troubles.

¹³ HAS/ASNESM - Autisme et autres troubles envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent. Mars 2012.

¹⁴ 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]

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de SLENYTO sont les traitements indiqués dans l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou un syndrome de Smith-Magenis, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.

A ce jour, aucune autre spécialité ne dispose d'une AMM superposable à celle de SLENYTO. La spécialité CIRCADIN (laboratoire NEURIM) est utilisée dans le cadre de la RTU chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans et est recommandée¹³ ; elle est retenue comme comparateur cliniquement pertinent de SLENYTO.

Les préparations magistrales ou hospitalières à base de mélatonine réservée aux patients ne pouvant recevoir la spécialité CIRCADIN dans le cadre de la RTU sont considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents de SLENYTO dans le traitement des troubles du sommeil associé aux maladies neurogénétiques concernées chez l'enfant de 2 à 5 ans.

A noter que la mélatonine est également disponible sous la forme de compléments alimentaires (de moins de 2 mg par prise et par jour).

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

06.2 Comparateurs non médicamenteux

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

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent de SLENYTO est la spécialité CIRCADIN, dans le cadre de sa RTU chez l'enfant de 6 à 18 ans.

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les spécialités SLENYTO ont obtenu cette AMM dans l'ensemble des pays de l'Union Européenne, où à ce jour elles ne sont pas prises en charge.

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni les données issues :

- d'une étude pivot (NEU-CH-7911) de phase III ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité de la mélatonine 2 mg et 5 mg par rapport au placebo à 13 semaines sur les troubles du sommeil chez l'enfant ayant des troubles du spectre autistique ou un syndrome Smith-Magenis,
- d'études identifiées suite à une revue de la littérature ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité de la mélatonine à libération prolongée chez des patients ayant des troubles du spectre de l'autisme et/ou un syndrome de Smith Magenis^{15,16,17,18,19}. Ces études ne seront pas présentées compte-tenu du fait qu'elles n'ont pas été réalisées avec la spécialité SLENYTO et de leurs limites méthodologiques :
 - o études monocentriques^{15,16,17,18}
 - o étude en cross-over¹⁶
 - o études non comparatives^{17,18}
 - o faible nombre de patients inclus¹⁷
 - o étude rétrospective¹⁸
 - o une synthèse de 8 revues systématiques de la littérature sans analyse statistique entre les différents groupes de traitement¹⁹.

08.1 Efficacité : Etude NEU-CH-7911

Référence	Gringas et al. Efficacy and safety of pediatric prolonged—release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> 2017;56:948-957. Maras et al. Long-term efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. <i>Journal of child and adolescent psychopharmacology</i> 2018. DOI:10.1089/cap.2018.0020
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01906866
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité de la mélatonine 2 et 5 mg par rapport au placebo sur le temps de sommeil total (TST) mesuré à l'aide d'un agenda de sieste et de sommeil (ASS) à 13 semaines de traitement en double aveugle
Type de l'étude	Étude de phase 3 de supériorité, multicentrique, randomisée en groupe parallèles, comparative versus placebo, en double aveugle. Etude non stratifiée
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 06/01/2014 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 28/02/2018 Etude conduite dans 24 centres dont 14 aux Etats-Unis (73 % des patients) et 10 en Europe (2 centres en France)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - âge : de 2 à 17 ans - diagnostic confirmé de troubles du spectre autistique ou neurodéveloppementaux causés par une maladie neurogénétique (syndrome de Smith-Magenis, syndrome d'Angelman, sclérose tubéreuse de Bourneville). - troubles du sommeil : <ul style="list-style-type: none"> • ≥3 mois de sommeil non réparateur défini par ≤6 heures de sommeil

¹⁵ Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T et al. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *J Sleep Res.* 2012 ;21 :700-9.

¹⁶ Wasdell MB, Jan JE, Bomben MM et al. A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *J Pineal Res.* 2008 ; 44 :57-64

¹⁷ Giannotti F, Cortesi F, Cerquiglini A et al.. An open-label study treatment of controlled-release melatonin in treatment of sleep disorders in children with autism. *J Autism dev Disord. J Autism Dev Disord.* 2006 ;36:741-52

¹⁸ De Leersnyder H, Zisapel N., Laudon M. Prolonged-Release Melatonin for Children With Neurodevelopmental Disorders. *Pediatr Neurol.* 2011 ; 45 :23-6

¹⁹ Cuomo BM, Vaz S, Lee EAL et al. Effectiveness of Sleep-Based Interventions for Children with Autism Spectrum Disorder: A Meta-Synthesis. *Pharmacotherapy.* 2017 ; 37 :555-578.

	<p>continu et/ou $\geq 0,5$ heure de latence d'endormissement après extinction de la lumière 3 nuits sur 5.</p> <ul style="list-style-type: none"> • non dû à un effet physiologique d'un traitement concomitant • persistant après 4 semaines de mesure pour améliorer l'hygiène du sommeil (pour ceux en ayant besoin) et 2 semaines de traitement par placebo
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - traitement à base de mélatonine dans les 2 semaines précédant la visite 1. - apnée du sommeil modérée à sévère connue. - tout état médical non traité ou inefficacement traité, ou tout état psychologique qui puisse être à l'origine des troubles du sommeil. - non réponse à un premier traitement par CIRCADIN dans les 2 dernières années. - insuffisance rénale ou hépatique connue.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation.	<ul style="list-style-type: none"> - apparition d'une maladie intercurrente pouvant impacter les résultats - toute violation du protocole : prise de médicaments exclus...
Schéma de l'étude	<p>L'étude a duré au total 108 semaines et comprenait 5 phases :</p> <p>1- phase de pré-inclusion de 4 semaines</p> <p>2- phase en simple aveugle avec un placebo pendant 2 semaines</p> <p>3- randomisation en deux groupes (mélatonine et placebo) puis phase de traitement en double aveugle, pendant 13 semaines (voir infra « Traitements étudiés »)</p> <p>4- phase de traitement en ouvert : tous les patients reçoivent de la mélatonine pendant 91 semaines</p> <p>5- phase de sevrage en simple insu sous placebo pendant 2 semaines</p>
Traitements étudiés	<p><u>Phase en double aveugle</u></p> <p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir pendant 13 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe mélatonine</u>: mélatonine comprimés (3 mm de diamètre) de 1 et 5 mg : posologie initiale à 2 mg/jour pendant 3 semaines puis augmentation possible à 5 mg/jour ou maintien à 2 mg/jour (voir critères « d'augmentation de la posologie » ci-dessous) - <u>Groupe placebo</u> <p><u>Phase en ouvert</u></p> <p>A la fin de ces 13 semaines de traitement en double aveugle par mélatonine ou placebo, tous les patients étaient traités par mélatonine en ouvert pendant 91 semaines. La posologie de la mélatonine pouvait être augmentée à 5 ou 10 mg/jour (voir critères « d'augmentation de la posologie » ci-dessous)</p> <p><u>Critères d'augmentation de la posologie de la mélatonine</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - vérification de l'observance du protocole et du bon remplissage de l'agenda destiné à recueillir les variables du sommeil - ≤ 6 heures de temps de sommeil continu et/ou $\leq 0,5$ heure de temps d'endormissement pendant au moins 3 sur 5 nuits et pendant 2 semaines ou pendant moins de 2 nuits sur 5 mais sans amélioration $> 1h$ depuis le début de la phase de traitement en double aveugle.
Critère de jugement principal	<p><u>Variation du temps de sommeil total (TST) après 13 semaines de traitement</u></p> <p>Le TST est défini par la formule suivante : « l'heure à laquelle l'enfant se réveille le matin – l'heure à laquelle il va au lit – le temps d'endormissement – la durée totale des réveils nocturnes »</p> <p>Ces variables ont été recueillies par les parents dans l'Agenda de Sieste et de Sommeil (ASS)</p> <p>Le TST moyen a été calculé sur les 14 jours précédents chaque visite, avec un minimum requis d'au moins 3 nuits de remplissage de l'ASS par semaine sur deux semaines.</p>
Critères de jugement secondaires	<p><u>Principaux critères de jugement secondaires non hiérarchisés (parmi 9), considérés comme exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation de la durée moyenne d'endormissement mesurée à l'aide de l'ASS après 13 semaines de traitement - Variation de la durée moyenne de réveil mesurée à l'aide de l'ASS après 13 semaines de traitement.

	<ul style="list-style-type: none"> - Variation du nombre de réveils nocturnes mesurés à l'aide de l'ASS après 13 semaines de traitement. - Variation de la durée maximale de sommeil ininterrompu (DMSI) mesuré à l'aide de l'ASS après 13 semaines de traitement. - Variation des paramètres du sommeil (de 1 à 4 cités ci-dessus) évalués par actigraphie après 13 semaines de traitement (une montre enregistrant les paramètres du sommeil était délivrée aux patients 3 semaines avant la dernière visite de la phase de traitement de 13 semaines en double aveugle) <p><u>Dont critères de qualité de vie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation du score de qualité du sommeil évaluée à l'aide du questionnaire CSDI²⁰ par l'investigateur après interrogatoire des parents. - Variation du score de comportement social de l'enfant à la maison, à l'école et dans la communauté, évalué par l'échelle CGAS²¹ (échelle d'évaluation globale de l'enfant) après 13 semaines de traitement. - Variation du score de comportement d'externalisation et internalisation évalué par le questionnaire SDQ²² après 13 semaines de traitement. <p><u>Autre critère de qualité de vie parmi les critères exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation du score de bien-être des aidants évalué par le questionnaire « WHO-5 well-being questionnaire²³ »
Taille de l'échantillon	Afin de mettre en évidence une variation de 0,72 h ($\pm 0,69$) dans le groupe mélatonine et de 0,27 h ($\pm 0,45$) dans le groupe placebo (basé sur les résultats d'études cliniques de CIRCADIN soit une différence attendue de 0,45 h soit 27 min), avec une puissance de 95 % et un risque alpha de 5 %, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 90.
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse du critère de jugement principal (variation du TST à 13 semaines) par analyse MMRM (Modèle à effet mixte pour mesures répétée) en considérant la valeur moyenne du TST à l'inclusion, le traitement comme effets fixes à chaque visite. - Analyse des critères secondaires par analyse MRMM mais considérés comme exploratoires en l'absence d'analyse hiérarchisée - Une analyse intermédiaire sans contrôle du risque alpha était prévue durant la phase de traitement en ouvert à la semaine 13/91 (soit la semaine 28 de l'étude et sans impact sur le test de l'analyse du critère principal, celle-ci étant antérieure) - Les analyses en sous-groupes prévues au protocole notamment en fonction de l'âge, de la présence de traitements concomitants, de la présence d'hyperactivité), de nature exploratoires, ne seront pas présentées. - Gestion des données manquantes : <ul style="list-style-type: none"> • par la méthode d'imputation multiple en ajoutant des observations imitant la réponse attendue dans le groupe placebo (modèle de simulation utilisant les valeurs absolues de la 3^{ème} et la 13^{ème} semaine de traitement en double aveugle du groupe placebo) • par imputation de la valeur observée à l'inclusion <p><u>Population d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Description des caractéristiques démographiques et de la maladie à l'inclusion sur la population en ITT modifiée (patients randomisés)

²⁰ Questionnaire CSDI (*Composite Sleep Disturbance Index*) : Le CSDI est un score d'évaluation de la perturbation du sommeil comprenant 7 items et évaluant la fréquence des difficultés d'endormissement au coucher, le délai avant endormissement, la fréquence des réveils nocturnes et la durée de ces réveils. Le score varie de 0 (moindres perturbations du sommeil) à 12 (pires perturbations).

²¹ Questionnaire CGAS (*Children Global Assessment Scale*) : Le CGAS est un score d'évaluation globale de l'enfant (émotionnel et comportemental) à la maison, à l'école et dans la communauté. Le score total varie de 1 (comportement extrêmement altéré - nécessitant une surveillance constante) à 100 (meilleur comportement).

²² Questionnaire SDQ (*Strengths and Difficulties Questionnaire*) : Le SDQ comprend 25 items divisés en 5 groupes : symptômes émotionnels, problèmes de comportement, hyperactivité/inattention, problèmes relationnels avec les pairs (points faibles), comportements sociaux (points forts). Le score total de difficultés varie de 0 (difficulté proche de la moyenne) à 40 (difficulté majeure).

²³ Questionnaire de bien être WHO-5 (*World Health Organization Well-Being Index*) : Le WHO-5 est un score d'auto-évaluation du bien être des aidants composé de 5 items et côté de 0 (pire bien-être) à 100 (meilleur bien-être).

- Analyse du critère de jugement principal : La variation du TST a été analysée sur la population ayant des données sur le TST moyen à l'inclusion et au moins une évaluation du TST sur la période de traitement en double aveugle.
- Analyse de sensibilité du critère de jugement principal et des critères secondaires sur la population per protocole

Résultats :

► Effectifs

Au total, 125 patients ont été randomisés dans l'étude : 60 patients dans le groupe mélatonine, et 65 dans le groupe placebo (voir Figure 1). Au cours de la période de 13 semaines de traitement en double aveugle, 30 patients ont arrêté le traitement, dont 21 patients sur les 65 du groupe placebo (32 %) et 9 patients sur les 60 du groupe mélatonine (15 %). Le principal motif d'arrêt pendant cette phase a été le retrait du consentement des parents (12 patients dans le groupe placebo et 2 dans le groupe mélatonine).

Soixante-treize patients ont terminé cette l'étude.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes à l'inclusion.

Près de trois quart des patients inclus étaient de sexe masculin. L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 8,7 ans ($\pm 4,2$) parmi lesquels 29 % âgés de 2 à 5 ans, 52 % âgés de 6 à 12 ans et 19 % âgés de plus de 12 ans. La majorité des patients avaient un diagnostic de trouble du spectre autistique (TSA, 97 %) ; 3 % avaient un syndrome de Smith-Magenis.

Un trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) a été diagnostiqué chez 29 % des patients avant le début de l'étude et 77 % avaient un score d'hyperactivité/inattention SDQ (≥ 7) à l'inclusion. Une épilepsie était présente chez 13 % des patients.

Pour les troubles du sommeil (caractérisés pendant les deux premières semaines de l'étude sous placebo, voir tableau 2), des mesures d'hygiène préalables avaient été mises en place chez 83 % des patients.

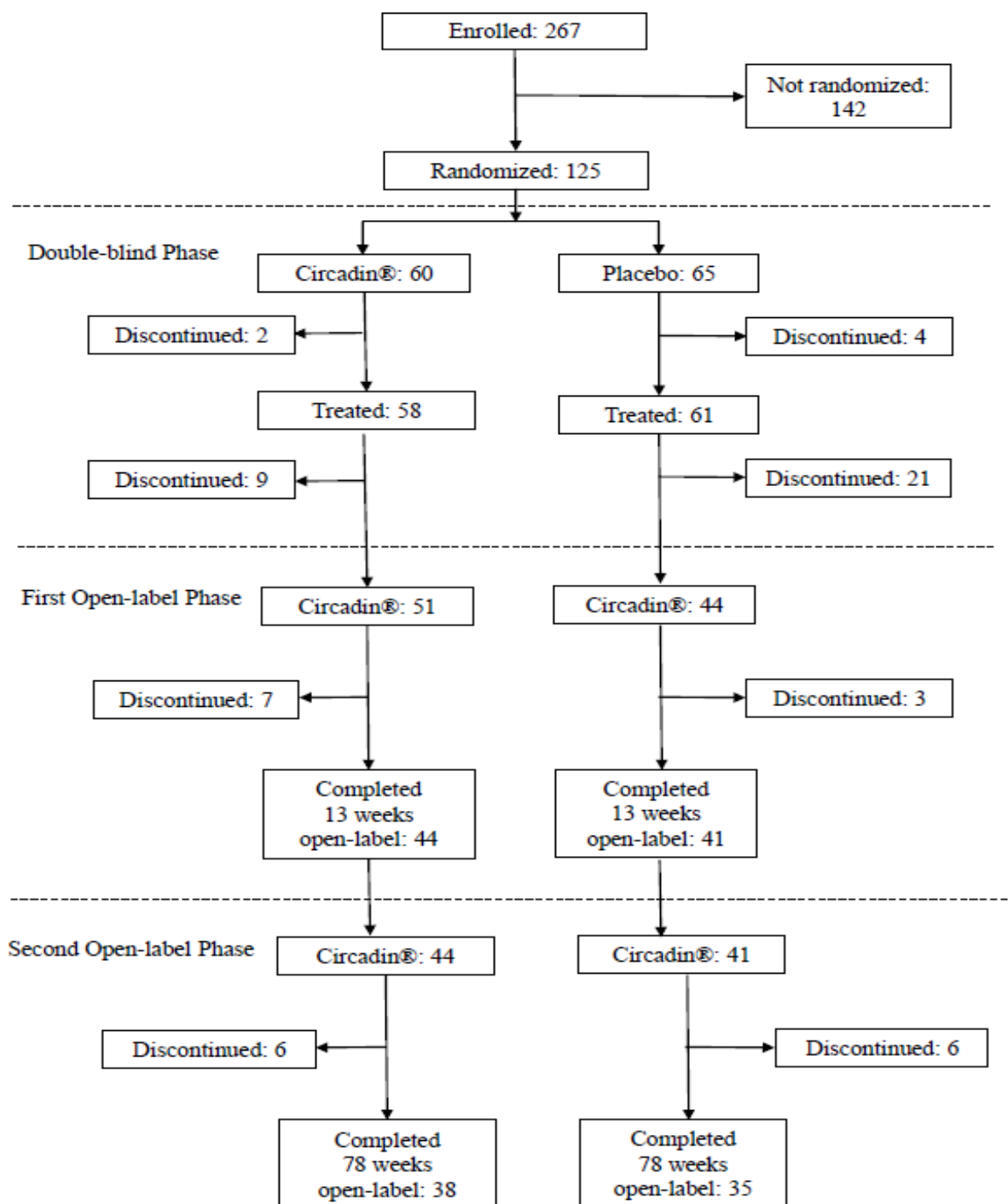
Environ 66 % des patients inclus (n=82/125) avaient reçu au moins une fois un traitement par mélatonine, principalement à libération immédiate (n=72/125). Parmi ces patients, plus des trois quarts l'avaient arrêté (n=65/125), le plus fréquemment en raison d'un manque d'efficacité (n=28/125).

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

Tableau 1. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude NEU_CH_7911

	Mélatonine (n=60)	Placebo (n=65)	Total (n=125)
Age, ans			
Moyenne \pm écart-type	9,0 \pm 4,08	8,4 \pm 4,24	8,7 \pm 4,15
Médiane			
Minimum-maximum	2-17	2-17	2-17
Sexe			
Masculin, n (%)	45 (75,0%)	47 (72,3%)	92 (73,6%)
Féminin, n (%)	15 (25,0%)	18 (27,7%)	33 (26,4%)
Diagnostic associé			
TSA, n (%)	58 (96,7%)	63 (96,9%)	121 (96,8%)
Syndrome Smith-Magenis, n (%)	2 (3,3%)	2 (3,1%)	4 (3,2%)

Figure 1. Diagramme de flux des patients au cours des différentes phases de l'étude NEU_CH_7911 (extrait du rapport clinique)²⁴ – Le nom de la molécule testée présenté dans ce diagramme (CIRCADIN) a changé en cours d'étude pour devenir SLENYTO.



► Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était le temps de sommeil total après 13 semaines de traitement calculé à partir des données de l'agenda de sieste et de sommeil complété par les parents.

L'analyse du critère de jugement principal décrite dans le tableau 2 a montré la supériorité de la mélatonine par rapport au placebo avec une différence de TST de 32 minutes ($\pm 15,1$) en moyenne entre les groupes, estimée sur la base d'une augmentation ajustée du TST moyen de 51 minutes ($\pm 10,5$) dans le groupe mélatonine et de 18,7 minutes ($\pm 10,8$) dans le groupe placebo ($p=0,04$).

²⁴ CIRCADIN mélatonine

Les analyses de sensibilité ont rapporté des résultats similaires à ceux observés lors de l'analyse principale.

Tableau 2. Résultats de l'analyse du critère de jugement principal de l'étude NEU-CH-7911

	Mélatonine (N=58)	Placebo (N=61)
Temps de sommeil total (TST) en minutes,		
Valeur initiale*, moy. (ET)	457 (±101)	460 (109)
Après 13 semaines de traitement, moy (ET)	508 (87)	488 (92)
Population d'analyse du critère principal**, n (%)	52 (90,0)	48 (79 %)
Variation ajustée du TST, moy (ET)	57 (107)	9 (80,3)
Différence intergroupe moy (ET) (analyse MMRM)	32 (15)	
p	0,035	

* estimée à la semaine 2 de l'étude soit après 2 semaines de traitement par placebo

** population ayant des données sur le TST moyen à l'inclusion et au moins une évaluation du TST sur la période de traitement en double aveugle

► Critères de jugement secondaires

Les 12 critères de jugement secondaires n'étant pas hiérarchisés, ils sont considérés comme exploratoires.

Ils suggèrent notamment qu'après 13 semaines de traitement :

- le temps d'endormissement moyen est passé de 1h35 (± 59) à 1h01 (±42) dans le groupe mélatonine et de 1h39 (± 1h14) à 1h17 (±1h23) dans le groupe placebo ;
- le nombre de réveils est passé de 0,8/jour (±0,8) à 0,4/jour (±0,6) dans le groupe mélatonine et de 0,9/jour (±0,9) à 0,7/jour (±0,9) dans le groupe placebo ;
- la durée moyenne de sommeil ininterrompu est passée de 6h24 (± 1h58) à 7h30 (±2h06) dans le groupe mélatonine et de 6h21 (± 1,58) à 6h55 (±2h06) dans le groupe placebo ;

Les paramètres du sommeil mesurés à l'aide d'un dispositif d'actigraphie ne sont pas présentés compte tenu du nombre important de données manquantes : 79 % des patients ont refusé de porter le dispositif sur une ou plusieurs périodes de l'étude.

Les critères exploratoires de qualité de vie sont décrits dans la rubrique 04.2.

Après la période de traitement de 13 semaines en double aveugle, les patients ont été inclus dans une phase en ouvert d'une durée de 91 semaines, pendant laquelle ils ont tous reçu de la mélatonine avec ajustement posologique de 2 à 10 mg/jour.

Les données étaient disponibles à 26 semaines de traitement pour 48 des 58 patients (83 %) initialement inclus dans le groupe mélatonine et pour 43 des 61 patients (70 %) initialement inclus dans le groupe placebo.

Ces données de nature exploratoire suggèrent qu'après 26 semaines de traitement (pour les 48 patients traités initialement par mélatonine), le TST moyen a été de 502 minutes (±93). Les données d'efficacité au-delà de 26 semaines ainsi que celles du groupe initialement traité par placebo, de faible intérêt et sur un échantillon limité (≥30 % de données manquantes) ne sont pas présentées.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des enfants et de leurs parents a été analysée dans l'étude NEU-CH-7911 à l'aide de 5 questionnaires de validité établie, dont 3 destinés aux enfants, après 13 semaines de traitement en double aveugle.

Ces analyses, non hiérarchisées, sont considérées comme exploratoires et suggèrent qu'après 13 semaines de traitement :

- le score moyen de qualité du sommeil évaluée à l'aide du questionnaire CSDI²⁰ par l'investigateur après interrogatoire des parents est passé de 7,7 (±2,4) à 5,4 (±2,9) dans le groupe mélatonine et de 8,2 (±2,6) à 6,2 (± 2,5) dans le groupe placebo ;

- le score de comportement social de l'enfant évalué par l'échelle CGAS²¹ est passé de 45,5 ($\pm 19,4$) à 48,3 ($\pm 17,9$) dans le groupe mélatonine et de 47,5 ($\pm 18,4$) à 51,5 ($\pm 18,0$) dans le groupe placebo ;
- le score de comportement d'externalisation et internalisation évalué par le questionnaire SDQ²² est passé de 20,2 ($\pm 5,3$) à 19,6 ($\pm 5,1$) dans le groupe mélatonine et de 21,1 ($\pm 5,9$) à 20,7 ($\pm 6,1$) dans le groupe placebo,
- le score de bien-être des aidants évalués par le questionnaire WHO-5²³ est passé de 12,0 ($\pm 4,7$) à 13,5 ($\pm 4,6$) dans le groupe mélatonine et de 11,3 ($\pm 5,0$) à 11,6 ($\pm 6,0$) dans le groupe placebo,

A noter une hétérogénéité dans le nombre de données manquantes entre les groupes avec des données disponibles pour 94 % des patients du groupe mélatonine et 79 % des patients du groupe placebo.

Compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Etude NEU_CH_7911

Au total, 58 patients ont reçu au moins une dose de mélatonine durant la phase en double aveugle, et 44 patients supplémentaires (initialement sous placebo) ont reçu au moins une dose au cours de la phase suivante en ouvert.

Au cours de la phase en double aveugle, la durée médiane de traitement a été d'environ 90 jours dans chaque groupe (maximum de 149 jours dans le groupe mélatonine et 112 jours dans le groupe placebo).

Au cours des 3 premières semaines de la phase en double aveugle, les patients du groupe mélatonine recevaient 2 mg / jour. Après ces 3 semaines, 57 % des patients du groupe mélatonine ont eu une augmentation de la dose de mélatonine à 5 mg.

Après 26 semaines de traitement, 18 patients traités par 5 mg de mélatonine ont eu une augmentation de leur dose journalière à 10 mg/jour (31 %).

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

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

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

L'événement indésirable a été imputé au traitement pour 20 % des patients du groupe mélatonine et 17 % des patients du groupe placebo. Les événements indésirables imputés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été :

- somnolence rapporté par 12 % des patients du groupe mélatonine et 3 % des patients du groupe placebo
- fatigue rapporté par 3 et 5 % des patients respectivement ;
- sautes d'humeur rapportées par 2 et 6% des patients respectivement.

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

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

Le profil de tolérance durant la phase en ouvert a été similaire à celui de la phase en double-aveugle. La durée médiane de traitement durant cette phase a été de 1,7 ans.

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

Les spécialités SLENYTO font l'objet d'un plan de gestion des risques définissant les risques liés à l'utilisation de la mélatonine qui sont :

- Risques identifiés importants : aucun
- Risques potentiels importants : retard de développement et de maturation sexuels
- Information manquante : utilisation lors de la grossesse ou de l'allaitement, tolérance à long terme (> 2 ans)

8.3.3 Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pour Slenyto lors d'études cliniques étaient : somnolence, fatigue, sautes d'humeur, céphalée, irritabilité, agressivité et obnubilation survenant chez 1/100-1/10 enfants.

Les effets indésirables suivants (fréquence indéterminée) ont été signalés avec lors d'utilisation en dehors de l'AMM de la formulation pour adultes, en comprimés de 2 mg de mélatonine à libération prolongée : épilepsie, défauts visuels, dyspnée, épistaxis, constipation, perte d'appétit, gonflement du visage, lésions cutanées, sensation d'état anormal, anomalie du comportement et neutropénie. »

08.4 Autres données : RTU CIRCADIN

Pour rappel, le périmètre de l'indication de SLENYTO diffère de la RTU de CIRCADIN par :

- la tranche d'âge pédiatrique concernée : 2 à 18 ans pour l'indication de SLENYTO et 6 à 18 ans pour la RTU CIRCADIN
- les pathologies associées aux troubles du rythme veille-sommeil : trouble du spectre de l'autisme (TSA) et du syndrome de Smith-Magenis pour les deux spécialités et syndrome de Rett, syndrome d'Angelman et sclérose tubéreuse de Bourneville uniquement pour la spécialité CIRCADIN dans sa RTU

Les conclusions du second rapport annuel de la RTU CIRCADIN²⁵ sur la période du 1^{er} octobre 2015 au 1^{er} juillet 2017 sont les suivantes :

« Au total 278 patients ont été inclus dans la RTU dont 268 traités par CIRCADIN. Parmi eux, 241 patients répondaient aux critères d'initiation de la RTU (âge et pathologies ciblées).[...]

CIRCADIN a été prescrit principalement à des enfants âgés de 6 à 12 ans (66,8%), essentiellement des garçons (75%). Les 241 patients analysés dans le cadre de la RTU CIRCADIN souffraient des pathologies suivantes :

- 220 patients présentaient des troubles du spectre autistique (TSA) (91,3%),
- 8 patients présentaient un syndrome de Smith-Magenis,

²⁵<https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/Liste-des-specialites-faisant-l-objet-d-une-RTU/CIRCADIN-2-mg-comprime-a-liberation-prolongee> [accédé le 15/05/2019]

- 7 patients un syndrome d'Angelman,
- 5 patients un syndrome de Rett (associé à un trouble du spectre autistique pour 1 patient)
- et 1 patient était atteint d'une sclérose tubéreuse associée à un trouble du spectre autistique.

Pour la majorité de ces patients (n=225 soit 93,4%), CIRCADIN a été prescrit pour traiter des troubles du sommeil présents depuis plus de 3 mois et pour 60,4% d'entre eux (n=145), l'insomnie était considérée comme « sévère ». Pour 143 patients (59,3%), la qualité de sommeil était jugée « mauvaise » et pour 43 patients (17,8%), elle était jugée « très mauvaise ».

A la visite d'instauration, ces enfants avaient pour la plupart déjà reçu au moins un traitement pour leur trouble du sommeil (73,2%) et il s'agissait le plus souvent de mélatonine (82%). [...]

A l'entrée dans la RTU, les doses de CIRCADIN les plus prescrites étaient de 2 mg/j (68,2%) et 4 mg/j (23%) et variaient de 0,5 mg à 8 mg par jour. Le comprimé de CIRCADIN était pris le plus souvent entier (72,2%), cependant pour 19,7% des patients le comprimé était administré écrasé. En dehors de la prise en charge du trouble veille/sommeil, la majorité des patients recevait au moins un traitement concomitant (62,1%). Le plus souvent, il s'agissait de psycholéptiques (47,9%), d'antiépileptiques (37%) ou de psychostimulants (16,4%).

Des données de suivi sont disponibles pour 78 patients. Elles ont été collectées pour 92,3% d'entre elles au cours des 6 premiers mois suivant l'inclusion du patient dans la RTU. Au cours de cette période de suivi [0 à 7 mois], la compliance au traitement par CIRCADIN était bonne : 88,2% des patients n'ont oublié aucune prise, 10,3% ont eu des oublis occasionnels et 1,5% des oublis fréquents. Une stabilité de la dose prise au cours des 6 premiers mois a été constatée chez 86,6% des patients, une augmentation chez 11,9% et une diminution chez 1,7% d'entre eux.

En termes d'efficacité, au cours des 6 premiers mois de suivi, une amélioration de la qualité de sommeil a été constatée chez 83,8% des patients et une amélioration de l'état au lever a été retrouvée chez 72,1% des patients. 63,2% des patients prenaient une dose de 2 mg/j de CIRCADIN et 27,9% des patients recevaient 4 mg/j.

En termes de tolérance, entre le 1^{er} octobre 2015 et le 1^{er} juillet 2017, il a été observé 26 arrêts de traitement par CIRCADIN. Tous les patients ayant arrêté le traitement souffraient de TSA. Les raisons d'arrêt de CIRCADIN ont été les suivantes : résolution des troubles (3 patients), souhait du patient ou des parents (5 patients), manque d'efficacité (9 patients), autre raison (5 patients) ou effet indésirable susceptible d'être lié à un médicament (4 patients). Concernant les effets indésirables susceptibles d'être liés à CIRCADIN, il s'agissait de trois cas de somnolence et un cas d'aggravation de constipation. »

08.5 Résumé & discussion

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

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

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

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

Le critère de jugement principal a été la variation du temps de sommeil total (TST) après 13 semaines de traitement, défini par la formule suivante : « l'heure à laquelle l'enfant se réveille le matin – l'heure à laquelle il va au lit – le temps d'endormissement – la durée totale des réveils nocturnes » et calculé à partir des données de l'agenda de sieste (ASS) et de sommeil complété par les parents.

Au total, 125 patients ont été randomisés dans l'étude (60 dans le groupe mélatonine et 65 dans le groupe placebo). Au cours de la période de 13 semaines de traitement en double aveugle, 30 patients sont sortis de l'étude, dont 21/65 patients du groupe placebo (32 %) et 9/60 patients du groupe mélatonine (15 %). Le principal motif d'arrêt a été le retrait du consentement des parents (12 patients dans le groupe placebo et 2 dans le groupe mélatonine).

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

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

La supériorité de la mélatonine par rapport au placebo a été démontrée à 13 semaines avec une différence de TST de 32 minutes ($\pm 15,1$) en moyenne entre les groupes, estimée sur la base d'une augmentation ajustée du TST moyen de 51 minutes ($\pm 10,5$) dans le groupe mélatonine et de 18,7 minutes ($\pm 10,8$) dans le groupe placebo ($p=0,035$).

Les données de suivi au cours de la phase en ouvert sous mélatonine ont suggéré qu'après 26 semaines de traitement (pour les 48 patients traités initialement par mélatonine), le TST moyen a été de 502 minutes (± 93) soit 8h 37 min.

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

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

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

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

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

Discussion

Il convient de prendre en compte les éléments suivants :

- aucune étude n'a comparé SLENYTO à un comparateur actif ; le choix du placebo comme comparateur dans l'étude peut être jugé satisfaisant dans la mesure où aucune autre spécialité ne dispose d'une AMM superposable à celle de SLENYTO dans cette population pédiatrique et que les alternatives actuellement disponibles (hypnotiques, psychotropes...) ne sont pas adaptées à un usage à long terme et chez l'enfant ;

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

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

08.6 Programme d'études

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge initiale des troubles du rythme veille-sommeil (TRSV) repose sur l'identification des facteurs contribuant à leur survenue ou leur maintien (dont les facteurs environnementaux) puis sur la mise en place d'interventions éducatives et thérapeutiques non médicamenteuses.

En cas de troubles du sommeil retentissant sévèrement sur les capacités d'apprentissage ou la qualité de vie du patient ou de son entourage, et en l'absence ou insuffisance d'efficacité des interventions alternatives non médicamenteuses, la prescription de mélatonine peut être envisagée sous réserve d'une surveillance médicale du rapport bénéfice-risque²⁶.

La mélatonine est actuellement disponible sous forme de comprimés dosés à 2 mg dans le cadre d'une RTU chez l'enfant de plus de 6 ans et sous forme de préparations magistrales/hospitalières chez l'enfant de moins de 6 ans. Chez les patients présentant des TRSV associés à un syndrome de Smith-Magenis, l'association de la prise matinale de bêta-bloquant (acebutolol) empêchant la sécrétion de mélatonine la journée et de la prise de mélatonine, le soir, est envisagée en l'absence de contre-indication à la prise de bêta-bloquants et après réalisation d'un bilan cardiologique²⁷.

D'autres alternatives médicamenteuses peuvent être également proposées en complément de la poursuite des mesures d'hygiène de facilitation du sommeil. Les hypnotiques, benzodiazépines ou apparentés, qui ne sont pas dénués d'effets indésirables, peuvent être proposés dans le traitement des insomnies transitoires ou occasionnelles pour une durée limitée, en association avec la prise en charge des facteurs favorisants, mais leur utilisation dans l'insomnie chronique n'est pas recommandée²⁸. De même, les psychotropes doivent être prescrits de manière exceptionnelle chez les enfants/adolescents avec TED, et leur prescription doit être temporaire et non considérée comme définitive²⁶. Les antidépresseurs (sédatifs), les agonistes de la mélatonine et les antihistaminiques peuvent également apporter un bénéfice en fonction du contexte du trouble²⁸.

²⁶ HAS/ASNESM - Autisme et autres troubles envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent. Mars 2012.

²⁷ Le syndrome de Smith-Magenis. Encyclopédie Orphanet Grand Public. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Smith-Magenis-FRfrPub387.pdf> [accédé le 17/04/2019]

²⁸ Recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire de CIRCADIN (mélatonine) dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-09/annexe_recommandation_circadin_rtu.pdf [accédé le 15/04/2019]

Place de SLENYTO dans la stratégie thérapeutique :

SLENYTO, en complément de la poursuite des mesures d'hygiène de facilitation du sommeil, est un traitement de deuxième intention de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou un syndrome de Smith-Magenis, après échec des mesures d'hygiène du sommeil seules.

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.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

Compte tenu des indications spécifiques de l'AMM de SLENYTO réservées aux enfants et adolescents présentant un trouble du spectre de l'autisme et/ou un syndrome de Smith-Magenis, la Commission recommande la restriction de la prescription initiale de SLENYTO aux pédiatres, neurologues et psychiatres, conformément au protocole de la RTU de CIRCADIN²⁹.

Par ailleurs, la Commission souligne l'intérêt de la mise à disposition dans cette indication, de deux nouveaux dosages (1 et 5 mg) permettant l'adaptation des doses en pédiatrie. En revanche, elle regrette :

- les limites de cette forme comprimé pouvant engendrer un risque de fausse route, en particulier chez les jeunes enfants ou les enfants ayant des difficultés de déglutition et des troubles alimentaires ;**
- l'absence de dosage à 2 mg correspondant à la posologie initiale de mise sous traitement.**

La Commission recommande donc également la mise à disposition d'une forme pharmaceutique mieux adaptée à ces patients et d'un dosage à 2 mg.

²⁹ https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/58c9957ff3346fd8dc4072da68e8a54f.pdf

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► Les troubles du rythme veille-sommeil (TRSV) sont fréquents chez l'enfant ayant une pathologie du développement neurologique ou psychiatrique et peut être associée à d'importantes répercussions sur la qualité de vie de l'enfant et de l'entourage.

► SLENYTO est un traitement à visée symptomatique.

► Compte tenu de la quantité d'effet modérée observée, avec une amélioration du temps de sommeil total de l'ordre de 30 minutes, par rapport au placebo, chez des patients ayant un temps de sommeil total de 7h30 environ, le rapport efficacité/effets indésirables de SLENYTO est modéré.

► Chez les enfants de 6 à 18 ans atteints de ces troubles, l'alternative est la spécialité CIRCADIN, dans le cadre de sa RTU.

Chez les enfants de 2 à 5 ans, il n'existe que les préparations magistrales à base de mélatonine.

► SLENYTO, en complément de la poursuite des mesures d'hygiène de facilitation du sommeil, est un traitement de deuxième intention en cas d'échec des mesures d'hygiène du sommeil seules.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie avec d'importantes répercussions sur la qualité de vie de l'enfant et de l'entourage,
 - sa prévalence,
 - du besoin médical partiellement couvert chez l'enfant de 6 à 18 ans et non couvert chez le jeune enfant (2 à 6 ans),
 - de la réponse très partielle au besoin médical partiellement couvert,
 - les données suggérant un impact sur la qualité de vie avec SLENYTO mais non formellement démontré,
 - l'absence de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins,
- SLENYTO n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SLENYTO est important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la supériorité de la mélatonine LP démontrée par rapport au placebo dans une étude de phase III, randomisée en double aveugle avec une quantité d'effet modérée sur l'amélioration du temps de sommeil total à 13 semaines (+32 minutes chez des patients ayant un temps de sommeil total de 7h30 environ),
- des données exploratoires (critères secondaires non hiérarchisés) suggérant un impact de la mélatonine LP notamment sur la qualité de vie dans cette maladie pour laquelle le fardeau est important pour les patients et l'entourage,

- **du besoin médical à disposer d'alternatives médicamenteuses chez les patients âgés de 2 à 18 ans atteints du trouble du spectre de l'autisme et/ou du syndrome de Smith-Magenis étant en échec aux mesures d'hygiène du sommeil, la Commission considère que SLENYTO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou un syndrome de Smith-Magenis, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.**

010.3 Population cible

La population cible de SLENYTO correspond au nombre d'enfants et d'adolescents âgés de 2 à 18 ans, présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou un syndrome de Smith-Magenis, et ayant des troubles du sommeil associés, en échec des mesures d'hygiène du sommeil.

A l'occasion de la publication de recommandations de bonnes pratiques dans les TSA, la HAS a procédé à une revue de la littérature sur la prévalence de ces troubles et a identifié les données suivantes¹². La plus récente métaanalyse de Baxter *et al.*, incluant 41 études dans 18 pays, a estimé la prévalence mondiale des TSA (chez les moins de 27 ans) à 7,2/1000 en 2010, soit 1/132 personnes. Dans une autre revue de littérature qualitative d'Elsabbagh *et al.* qui comportait 30 études publiées après 1999, la prévalence médiane des TSA en Europe était estimée à 6,2/1000 enfants (<18 ans).

Ainsi, après extrapolation à la population française (données INSEE au 1^{er} janvier 2019), environ 81 000 enfants âgés de 2 à 18 ans.

D'après la revue de la littérature de Deliens *et al.* publiée en 2015, les études réalisées sur de grands échantillons de patients retrouvent une prévalence de troubles du sommeil entre 32 et 72 % d'enfants et adolescents avec TSA³⁰. Ainsi nous considérons qu'au maximum 58 000 enfants et adolescents ont un TSA avec troubles du sommeil associés.

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 clinique randomisée italienne a comparé à 12 semaines l'efficacité de la mélatonine et des thérapies cognitivo-comportementales (TCC) seules ou combinées chez 160 enfants de 4 à 10 ans ayant des troubles du sommeil associés à un TSA³¹. Cette étude a suggéré que les paramètres du sommeil étaient significativement améliorés pour 10 % des patients du groupe traité par TCC seules.

Malgré l'incertitude sur la représentativité des patients inclus dans cette étude, il est estimé que 52 000 enfants et adolescents atteints de TSA seraient en échec des mesures d'hygiène du sommeil.

Compte tenu de l'absence de données chez les patients de 11 à 18 ans pour lesquels les mesures d'hygiène du sommeil sont théoriquement plus efficaces, et du fait de l'application d'un pourcentage élevé d'échecs à cette population, il s'agit d'une surestimation.

A noter que cette fourchette haute de l'estimation comprend les patients atteints du syndrome de Smith-Magenis, de prévalence estimée à environ 500 enfants ou adolescents⁵.

Au total, la population cible de SLENYTO est estimée à un maximum de 52 000 patients.

³⁰ Deliens G, Leproult R, Schmitz R et al. Sleep Disturbances in Autism Spectrum Disorders. *Rev J Autism Dev Disord* 2015;2:343-56.

³¹ Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T et al. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *J Sleep Res* 2012;21:700-9.

► Autres demandes

Compte tenu des indications spécifiques de l'AMM de SLENYTO réservées aux enfants et adolescents présentant un trouble du spectre de l'autisme et/ou un syndrome de Smith-Magenis, la Commission recommande la restriction de la prescription initiale de SLENYTO aux pédiatres, neurologues et psychiatres, conformément au protocole de la RTU de CIRCADIN³².

Par ailleurs, la Commission souligne l'intérêt de la mise à disposition dans cette indication, de deux nouveaux dosages (1 et 5 mg) permettant l'adaptation des doses en pédiatrie. En revanche, elle regrette :

- les limites de cette forme comprimé pouvant engendrer un risque de fausse route, en particulier chez les jeunes enfants ou les enfants ayant des difficultés de déglutition et des troubles alimentaires ;
- l'absence de dosage à 2 mg correspondant à la posologie initiale de mise sous traitement.

De plus, la Commission préconise la mise à disposition d'une forme pharmaceutique mieux adaptée à ces patients et d'un dosage à 2 mg.

³² https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/58c9957ff3346fd8dc4072da68e8a54f.pdf