



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 juin 2019

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

## AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

## 1. SLENYTO – Inscription

**M<sup>me</sup> GATTULLI pour la HAS.**- Personne n'a à quitter la salle.

██████████, pour la HAS.- Nous voyons SLENYTO des Laboratoires Bicodex pour une inscription sécurité sociale et collectivités. SLENYTO est à base de mélatonine à libération prolongée, sous forme de comprimés à 1 mg et 5 mg. L'indication est le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans atteints du trouble du spectre de l'autisme et/ou du syndrome de Smith-Magenis, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.

Quelques mots sur le contexte. Actuellement, dans ces troubles, les traitements disponibles sont CIRCADIN en comprimé de 2 mg en RTU à partir de l'âge de six ans. C'est de la mélatonine LP. Entre deux et cinq ans, ce sont des préparations magistrales hospitalières de mélatonine LP qui sont disponibles.

CIRCADIN 2 mg a une AMM dans les troubles de l'insomnie chez les patients adultes à partir de 55 ans. Il avait été évalué en 2008 par la Commission et avait obtenu un SMR faible chez les adultes. Il n'avait jamais été inscrit dans cette indication. Il n'est pas remboursé ni disponible chez l'adulte.

En juillet 2015, l'ANSM a octroyé à CIRCADIN une recommandation temporaire d'utilisation dans l'indication que nous voyons aujourd'hui et même dans une indication un peu plus large, puisqu'elle comprenait d'autres syndromes. Il s'agit d'une prise en charge à titre dérogatoire.

La HAS a examiné le bien-fondé de cette prise en charge à titre dérogatoire et a rendu un avis favorable à cette prise en charge en 2016 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.

La taille des comprimés de SLENYTO est de 3 mm de diamètre dans le cadre de son administration chez le jeune enfant alors que celle des comprimés de CIRCADIN est de 8 mm.

Autre point de contexte, la mélatonine est intégrée dans les recommandations HAS sur les troubles du spectre de l'autisme en absence bien sûr ou dans le cadre de l'insuffisance d'efficacité des interventions non médicamenteuses.

A l'appui de la demande d'inscription, le laboratoire a fourni une étude de phase III randomisée en double aveugle ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité de la mélatonine 2 et 5 mg par jour par rapport au placebo à 13 semaines sur les troubles du sommeil. L'étude a inclus 125 patients dont 97 % avaient un trouble du spectre autistique et 3 % un syndrome de Smith-Magenis. L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 8,7 ans, ce qui correspond déjà à des enfants d'âge

relativement avancé. Près de trois quarts des patients avaient un traitement concomitant, principalement des psychostimulants et des analgésiques.

Au cours de la période de 13 semaines en double aveugle, 30 patients sont sortis de l'étude, soit 32 % des patients du groupe placebo et 15 % des patients du groupe mélatonine. La sortie d'étude était liée au retrait du consentement des parents.

Le critère de jugement principal dans cette étude était la variation du temps de sommeil total après 13 semaines de traitement, définie par la formule décrite dans le document préparatoire, c'est-à-dire l'heure à laquelle l'enfant se réveille moins l'heure à laquelle il va au lit moins le temps d'endormissement moins la durée totale des réveils nocturnes. Ce temps de sommeil total a été calculé à partir des données de l'agenda des siestes et de sommeil complété par les parents.

Le temps de sommeil total moyen à l'inclusion était d'environ 7 heures 30. La supériorité de la mélatonine par rapport au placebo a été démontrée à 13 semaines avec une différence moyenne ajustée de 2 minutes entre les groupes, estimée sur la base d'une augmentation du temps de sommeil total moyen de 51 minutes dans le groupe mélatonine et de 19 minutes dans le groupe placebo.

À la fin de ces 13 semaines de traitement, il était possible de poursuivre l'étude dans une phase en ouvert et d'être traité pendant 91 semaines supplémentaires par la mélatonine LP. Néanmoins, les critères recueillis au cours de cette phase en ouvert sont exploratoires. De la même façon, il y avait des critères secondaires sur d'autres paramètres du sommeil, notamment le temps d'endormissement et le nombre de réveils nocturnes. Il y avait des critères sur la qualité de vie et de sommeil des enfants et des aidants. Ces critères sont également considérés comme exploratoires en l'absence de gestion de la multiplicité des tests et sont décrits à titre d'information dans l'avis.

D'un point de vue de la tolérance, les principaux effets indésirables rapportés étaient somnolence, fatigue, agitation et céphalée qui semblait être plus fréquentes dans le groupe mélatonine par rapport au groupe placebo.

Pour ce dossier, nous avons reçu une contribution patients qui sera détaillée après.

Les revendications du laboratoire sont un SMR important, une ASMR III et un ISP.

Pour ce dossier, nous avons demandé l'avis de M. Mercier et M. Niaudet.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Il y a une association de patients.

**M. Le P<sup>r</sup> THIERRY.**- L'association, c'est Autisme sans frontière. C'est une fédération d'associations de patients locales qui touchent toute la France. Ils ont envoyé des questionnaires et ont 30 réponses des gens concernés puisque 90 % des parents rapportent des

troubles du sommeil chez leurs enfants avec des conséquences importantes chez les aidants sur la qualité de la vie familiale, qui peuvent être d'ailleurs assez graves.

Ils sont pris en charge par l'approche comportementale, mais 57 % de ces patients prennent déjà de la mélatonine sous une forme qui n'est pas adaptée avec une efficacité constatée (de mémoire) de 65 %, mais cela ne marche pas dans 9 ou 10 %. Ils demandent en particulier une prise en charge par la sécurité sociale d'une forme de mélatonine adaptée, comme celle qui a été présentée, donc c'est un rapport positif avec une forte attente.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Je remercie [REDACTED] de m'avoir donné ce dossier il y a quelques jours seulement, ce qui m'a permis de m'investir largement dans des lectures qui m'ont tout à fait passionné.

**M. le D<sup>r</sup> BIRGE.**- Avec insomnie ?

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Tout à fait.

On appelle cela trouble du spectre de l'autisme, puisque beaucoup de pathologies s'y intègrent, notamment le syndrome de Rett, la sclérose tubéreuse de Bourneville, le syndrome d'Asperger, le syndrome d'Angelman, etc., qui ont tous des expressions phénotypiques différentes.

Il est intéressant de lire mes revues favorites, le *New England* et *Nature Medicine*, puisqu'on apprend deux choses. Dans le *New England* de 2014, a été faite une étude extraordinairement précise des cerveaux des enfants atteints de ces spectres de l'autisme, décédés pour différentes raisons, avec des sujets dits « normaux » décédés dans d'autres circonstances. Ils ont mis en évidence qu'il y avait des anomalies de l'organisation cellulaire des différentes couches, notamment des couches 4 et 5, au niveau essentiellement du contexte frontal, mais aussi d'autres zones.

J'ai devant les yeux un magnifique schéma, publié dans *Nature Medicine*, qui explique qu'au fur et à mesure chez le fœtus de la neurogenèse, différentes couches s'organisent, ce qui aboutit, si nous comparons les sujets normaux aux sujets avec TSA, qu'il y a des patches de désorganisation neuronale et notamment de connexion neuronale.

En fait, nous sommes devant un trouble neurologique organique de développement cérébral qui pendant longtemps avait des conséquences psychiatriques, ce qui fait que l'autisme était essentiellement vu par des psychiatres, car il y avait des difficultés en communication sociale, des comportements répétitifs ou restrictifs, un syndrome d'hyperactivité/déficit de l'attention et surtout des troubles du sommeil.

Sur ces troubles du sommeil, j'ai lu la dernière mise au point dans le *Lancet* de 2018. Cela ne vient qu'en 12<sup>e</sup> page. Peut-être que l'auteur n'y était pas très attentif. Nous pouvons imaginer comme tout parent voire grand parent que pour nos adolescents qui ne dorment plus la nuit à cause des écrans, nous pourrions avoir les mélatonines, ce qui permettrait de reposer les parents, les grands parents et les enfants.

Tout repose sur l'équation : est-ce que l'amélioration du trouble du sommeil va changer de façon significative l'évolution du trouble de neurodéveloppement avec hélas ces conséquences sociologiques, etc. ?

On nous présente (et vous avez bien fait [REDACTED] d'avoir discuté) cette étude randomisée en double insu contre placebo, publiée dans le *Journal of child and adolescent psychiatry*, journal avec un haut impact factor (peut-être la revue pédiatrique avec le plus haut impact factor hors de *JAMA pediatrics*). Au fond, cette étude a atteint l'objectif principal. Après 13 semaines de traitement, les enfants dormaient une heure de plus dans le groupe traité contre 9 minutes dans le groupe placebo. Cela fait une différence d'environ 32 minutes (une demi-heure). Le délai d'endormissement est passé de 35 minutes à 12 minutes pour le placebo. (différence de 25 minutes). Le pourcentage des patients avec des réponses cliniquement conséquentes tant en termes de temps de sommeil total ou de durée d'endormissement est significativement différent. Donc, c'est mieux !

Puis d'une façon générale, le médicament est de la mélatonine LP présenté sous un tout petit comprimé de 3 mm de diamètre, c'est mieux que les 8 mm de diamètre, mais j'aurais quelques inquiétudes qu'un enfant particulièrement opposant puisse avaler de travers ce petit comprimé. Cela va peut-être faire du travail pour les ORL. Je ne sais, il est dit dans l'article : l'acceptation de cette nouvelle présentation pédiatrique était jugée remarquable dans cette population qui présente habituellement des troubles de déglutition.

Les résultats long terme de médicament ont été publiés récemment. C'est le *Journal of child and adolescent psychopharmacology* que l'on trouve avec contorsion sur internet. On s'aperçoit que les enfants qui terminent à la posologie de 2,5 ou 10 mg ont dormi de façon meilleure et les parents étaient globalement satisfaits avec des scores avec des scores SDQ bien meilleurs.

Comme à la Commission des affaires extraordinaires arrivent, ce matin, j'arrive, et Patrick Dufour me dit : « Est-ce que tu as vu l'article dans *Le Monde*. » Un article dans *Le Monde* rapporte un essai randomisé signé en premier auteur d'un auteur de Strasbourg, alors que l'essai princeps donné par vous, [REDACTED] est signé par Paul Gringas (Evelina Hospital), directeur de Sleep laboratory, qui a beaucoup travaillé sur les troubles du sommeil, notamment sur cette population autistique.

Au fond, c'est presque une double publication, mais pour la première fois, on présente un schéma qui montre que le comportement des enfants est peut-être amélioré avec un p value de 0,025, et que les parents et les aidants sont manifestement améliorés parce qu'on peut imaginer que d'avoir des enfants particulièrement hyperactifs, c'est compliqué à gérer. Mais ce qui est un peu embêtant, c'est que finalement, lorsqu'on va plus loin, on dit que l'étude ne peut pas donner d'évidence conclusive que ces modifications ont changé significativement la vie de ces enfants et leur comportement, la vie des aidants sûrement, mais peut-être pas la vie de ses enfants et leur comportement.

Les deux questions qui se posent sont les suivantes : est-ce que l'obtention d'une demi-heure de sommeil en plus (soyons généreux : une heure en plus) avec ces nouvelles formulations

pédiatriques de mélatonine est pertinente dans l'amélioration des troubles fonctionnels et des troubles du spectre autistique ? La réponse est : c'est ce n'est pas évident.

Deuxième question, comment valoriser la formulation pédiatrique de ce médicament qui n'est pas nouveau ? SMR important, ce qui est demandé ? Je rappelle que le CIRCADIN avait été valorisé par la Commission en 2008 avec un SMR faible. Nous pouvons peut-être faire modérer. La revendication d'une ASMR III, elle me paraît complètement disproportionnée avec l'impact marginal de cette thérapeutique sur l'évolution à long terme de cette maladie, certes souvent difficile à vivre par les parents et les soignants. Je proposerais volontiers une ASMR V par rapport au CIRCADIN. Ce n'est jamais qu'une présentation un peu différente.

On voit que les deux essais sont sponsorisés par la firme pharmaceutique. Nous pouvons nous poser des tas de questions.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.**- Nous pouvons être troublés par la lecture du *Monde de la médecine* paru hier soir où le nom du médicament est nommément cité en disant que c'est une révolution.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous sommes dans l'évaluation, Patrice, tu as le dossier, tu évalues les données cliniques.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.**- Sur les troubles du spectre autistique, j'ai lu un peu aussi, 25 % des cas sont associés à un syndrome bien défini. Les autres ne le sont pas. C'est intéressant de noter que c'est trois à quatre fois plus fréquent chez le garçon que chez la fille. La prévalence de ces troubles est augmentée dans les fratries. Dans les fratries, l'incidence est plus importante que si nous prenons la population générale. Selon les études, cette prévalence, c'est de 1 sur 40 à 1 sur 500. C'est vraiment, en fonction des définitions que nous pouvons donner, extrêmement variable.

Sur le traitement, les troubles du sommeil sont sûrement fréquents dans cette pathologie-là. C'est un fardeau considérable pour les familles. J'ai été amené à voir quelques enfants en consultation avec des problèmes rénaux, chez lesquels, on a découvert des troubles autistiques. C'est vraiment quelque chose de terrible.

Si nous pouvons améliorer ces enfants, parce qu'une heure de sommeil en plus, ce n'est pas rien, même pour ces enfants-là, qui ont du mal à s'endormir. S'ils s'endorment plus rapidement et qu'ils dorment une heure de plus, c'est quelque chose pour eux et pour leur famille. Que ce soit un SMR important ou modéré, le tout, c'est que ce soit pris en charge par l'assurance sociale.

Voilà ce que j'avais à dire en complément de ce qui a été dit.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- Je ne suis pas grand spécialiste de cette question, mais je m'interroge sur le critère principal d'évaluation, qui est le temps de sommeil total, ce qui ne reflète pas, même dans les critères d'inclusion, la gêne ressentie par les enfants, enfin plutôt le handicap, qui est

plutôt sur le temps de sommeil continu ou les difficultés d'endormissement, ce qui est un peu différent du temps de sommeil total.

Si nous regardons les critères secondaires, nous nous demandons s'il y a une différence significative. Pour le temps d'endormissement, il y a 17 minutes de différence entre les deux groupes. Cela n'a pas été analysé, mais si cela avait été pris en critère principal, cela n'aurait probablement pas été significatif. Je suis assez dubitatif sur ces résultats et la pertinence du médicament.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Il y avait trois critères principaux analysés : le temps de sommeil total, le nombre d'éveils et la rapidité d'endormissement. Les trois sont significativement différents entre ceux qui ont de la mélatonine LP et le placebo.

La vraie question est de savoir si, oui ou non, cela change l'évolution de la maladie, la perception par les parents, probablement oui. Quand les enfants dorment plus longtemps, les parents aussi.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Je ne suis pas certain que le neurodéveloppement ou le développement de maladie soit un critère d'évaluation de ce type de médicament.

En revanche, ce que disait Patrick sur la vitesse d'endormissement, de durée du sommeil, etc., nous pouvons regretter que ce soit une demi-heure, mais c'est une vie impossible pour l'environnement.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- Il y a 16 minutes de différence avec le placebo sur le temps d'endormissement.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.**- Dans une méta-analyse de cinq essais randomisés qui ont inclus 57 patients, la durée de sommeil en plus était de 73 minutes, et le temps d'endormissement était diminué de 66 minutes. Il y a eu l'essai sur lequel cela se base, mais aussi une méta-analyse d'essais randomisés.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Je suis impressionné par les résultats notamment de l'étude à long terme où le délai d'endormissement diminue de 48 minutes, le nombre de réveils nocturnes diminue de plus de 50 %. Je pense qu'il y a un effet majeur sur la qualité de vie. On ne connaît pas bien la physiologie du sommeil. On commence juste à montrer que c'est un nettoyage de toxiques, etc. Mais je pense que ce médicament a une influence significative sur la vie des enfants et des aidants.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Oui, ce n'est pas négligeable.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> BRAGUER.**- Actuellement, la mélatonine, on la fabrique, que ce soient des solutions d'hôpital qui n'ont pas d'effet retard ou en ville. La forme galénique avec un effet retard plus adapté, cela me semble un plus. Bien sûr, il n'est pas question de la valoriser au niveau demandé, mais je pense qu'elle doit être accessible.



La question suivante, c'est : ne risque-t-il pas d'y avoir des abus, selon le circuit qui peut être assez libre ?

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Je vais dans le sens d'Aymeric, je suis très surpris par la méthode d'évaluation du critère de jugement principal et du critère secondaire.

Aujourd'hui, nous avons des moyens d'enregistrement du sommeil assez performants et efficaces qui permettraient de voir si entre le début du traitement et au bout d'un ou deux mois de traitement les enfants dorment mieux.

Nous avons des dispersions extraordinaires : le temps d'endormissement, c'est 1 heure 30 et 1 heure 14, donc la dispersion des valeurs est énorme. La capacité d'un parent de savoir si l'enfant est bien endormi, s'il se réveille la nuit ou pas, etc., cela me paraît extrêmement compliqué.

Il faut sûrement prendre ce produit, car il doit apporter quelque chose. Le valoriser, je ne vois pas comment.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Je te rappelle que nous sommes chez des très jeunes enfants. Ce n'est pas une étude de l'apnée du sommeil chez l'adulte.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Même chez les petits, il y a des possibilités de faire des enregistrements.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Il était prévu de leur faire porter une petite machine, un holter. Pour différentes raisons, les enfants et les parents ont refusé. Ils se sont donc contentés de noter sur un cahier de sommeil par les parents. Nous sommes dans l'autodéclaratif ce qui n'est pas quelque chose d'idéal dans le cadre d'une étude. Mais voilà ! Nous pouvons imaginer qu'avec ces enfants, particulièrement à contrôler, ce n'est pas si simple.

Le premier auteur de l'étude est Paul Gringas, à Londres, alors que l'on fait remarquer que quelqu'un à Strasbourg (Cocorico !) connaît bien le sommeil.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.**- Avant de faire ma remarque, je vous demande de m'excuser. Si les patients sont randomisés, cette difficulté existe dans les deux bras. Cela n'empêche pas de mettre en évidence une différence. La remarque que je n'ose pas faire, c'est que 30 minutes sur une vie, c'est plus que deux mois et deux jours que nous avons valorisés précédemment.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Cela prouve que tu ne dors pas !

**M. le D<sup>r</sup> GARNIER.**- Je pense qu'il y a un besoin dans cette tranche d'âge de petits-enfants. Actuellement, on fabrique les gélules sous prescription magistrale sur ordonnance de médecin sous forme de gélule à libération immédiate. Là, on a une libération prolongée versus libération immédiate, sachant que Le CIRCADIN dans la RTU pouvait être écrasé, donc on perd l'intérêt de la libération prolongée.

Par contre avec la libération prolongée, ces petits comprimés, cela me fait un peu peur à ingurgiter chez les enfants et cela peut passer de travers. Est-ce qu'une forme plus adaptée aurait été mieux ?

J'avais une question au pédiatre. Est-ce que le syndrome TDAH est compris dans l'indication l'AMM ? Nous voyons souvent des enfants qui ont du méthylphénidate en prescription. Est-ce un mésusage ou est-ce que ça rentre dans cette catégorie ?

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Je ne crois pas, car le syndrome d'hyperactivité est inclus dans le spectre autistique. Il y a semble-t-il des enfants ayant un spectre autistique plus le syndrome de TDAH qui doivent relever des deux types de médicaments. Dans la revue du *Lancet*, on insiste sur la rispéridone et d'autres médicaments à comportement, et la mélatonine n'est pas du tout citée. Peut-être qu'ils ne voulaient pas insister dessus.

Par contre, j'insiste sur le fait que dans la tolérance, on rapporte que ce médicament est responsable d'une somnolence comme effet indésirable, qui est justement ce que nous cherchons.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- On cherche l'endormissement.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Nulle part ne sont signalés les troubles de déglutition et de fausse route.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Pour les préparations magistrales, [REDACTED] a des chiffres.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous avions interrogé l'ANSM sur les chiffres des prescriptions hospitalières. Ils n'avaient pas l'ensemble des prescriptions hospitalières, mais ils nous ont indiqué à titre indicatif que pour l'hôpital Robert Debré, sur la période 2014-2015 (deux ans), on avait environ 36 000 gélules préparées à des dosages variables de 1 à 5 mg sur deux ans, donc un chiffre assez conséquent.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Vous dites qu'on donne ce médicament à Robert Debré mais pas à Necker ?

[REDACTED], pour la HAS.- Je n'ai pas l'information.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- C'est une private joke !

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> GARNIER.**- En ville, comme les préparations ne sont pas remboursées, il n'y a pas de retour possible sur l'usage.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Je vais reparler de la période d'endormissement. Ce ne sont pas des nourrissons, c'est 9 ans de moyenne d'âge. Cela va de 2 à 17 ans. Le problème du sommeil des enfants est un problème très sensible. Quand c'est vraiment de la pathologie expliquée par des maladies graves comme listées là, c'est tout à fait légitime que ces parents et ces enfants puissent bénéficier du produit. Je suis inquiet, c'est admis aux collectivités et sécurité sociale : si on prend ce produit et qu'on le valorise, il faut vraiment l'encadrer. Toutes les enfants qui auront un peu de difficulté à s'endormir, parce que c'est la rentrée, vont se prendre cela. Soit

on réserve aux collectivités, soit on le laisse à des structures libellées maladie rare, centres autismes, etc. Sinon, cela va de la diffusion. Nous avons tous vécu des soirées difficiles. Je le dis avec un peu d'humour, mais c'est un produit qui a un mauvais dossier d'évaluation. Très mauvais dossier d'évaluation. Nous risquons de le voir utiliser à tort et à travers. Je suis inquiet sur la direction qu'on prend. Par contre, j'entends les pédiatres et il faut encadrer.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Pour reprendre, les abus de prescription peuvent exister pour tous les médicaments. Pour la méthodologie, c'est une phase III. C'est quand même une symptomatologie difficile à évaluer et à traiter. Et Dieu sait si ces troubles du sommeil sont ennuyeux !

**[REDACTÉ], pour la HAS.**- Pour une précision, actuellement, les conditions de prescription et délivrance, c'est uniquement la liste I. Nous avons présenté les données de CIRCADIN. Le protocole de la RTU précisait que la prescription initiale était réservée aux pédiatres, neurologues et psychiatres, avec un renouvellement qui pouvait être fait par tout médecin. Nous avons vu dans les données collectées que parmi les médecins prescripteurs, 45 % étaient psychiatres, 40 % pédiatres, et 84 % de ces praticiens exercent en milieu hospitalier. Le protocole de RTU prévoyait d'encadrer la prescription initiale.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous le ferons et dans une indication très précise et parfaitement définie.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- L'AMM est précise. Cela n'empêche pas d'avoir des doutes et de l'encadrer, mais l'AMM n'est pas les troubles du sommeil de l'enfant.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Si l'AMM est strictement respectée, nous serons tous ravis.

**M. le D<sup>r</sup> BIRGE.**- Je suis très favorable à un encadrement plus strict, ne pas le laisser aux pédiatres standards.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous aurions parlé de « médecin généraliste standard », tu aurais réagi.

**M. le D<sup>r</sup> BIRGE.**- Pourquoi pas en faire un médicament d'exception ?

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.**- Aux États-Unis, c'est en vente libre dans les supermarchés.

**M. Le P<sup>r</sup> THIERRY.**- Les familles se fournissent en mélatonine peut-être auprès de préparations magistrales mais aussi très certainement sur internet dans des mélanges que l'on ne connaît pas bien et ne le font pas pour le plaisir. Même si c'est un petit échantillon, on a un retour de gens qui voient un effet. C'est corroboré vers une étude méthodologiquement correcte. Nous allons dans une situation qui n'est pas du tout sous contrôle avec un impact sur les familles vers quelque chose de mieux qui sera mieux régulé.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Cela vaut la peine d'être précisé. Ce sera la dernière réflexion. Il est entendu que nous préciserons ces notions en termes d'encadrement de prescriptions, comme la RTU. Cela paraît raisonnable et suffisamment restrictif, comme prescription.

Il faut souligner les avantages que présente le produit par rapport à CIRCADIN. Les patients le soulignent, mais la taille de 3 mm est plus adaptée que le 8 mm, même s'il nous revient probablement de préciser que l'on pourrait améliorer la présentation pour que les enfants jeunes le prennent plus facilement.

Sur l'étude, c'est quand même une étude de phase III. C'est vraiment un fardeau. Ce n'est pas trois heures de sommeil gagné, mais un temps d'endormissement et une durée de sommeil augmentée dans des proportions non négligeables qui dans le dossier sont inférieurs à ce qui a signalé Patrick dans les méta-analyses. Je pense que cela vaut la peine de prendre et valoriser le produit. Mais c'est un avis personnel.

Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III et un ISP. Nous allons le faire progressivement. Qui est pour un SMR important ?

*(Il est procédé au vote.)*

SMR important : 15 voix

SMR modéré : 4 voix

SMR faible : 2 voix

L'ASMR revendiquée est de niveau III, qui est pour ?

*(Il est procédé au vote.)*

ASMR III : 0 voix

ASMR IV : 11 voix

ASMR V : 10 voix

Ils demandent un ISP. Qui est favorable ?

*(Il est procédé au vote.)*

Contre l'ISP, unanimité.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Cela fait important, IV sans ISP. Nous proposons d'ajouter la restriction de prescription conformément à ce qui est pratiqué pour la RTU de CIRCADIN et de souligner que, certes la forme comprimé présente un avantage, mais elle n'est pas adaptée à l'administration chez les tout petits à partir de deux ans, ceci ayant été également souligné par la contribution de l'association de patients.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Merci beaucoup.