

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

mélatonine

SLENYTO 1 mg et 5 mg,

comprimé à libération prolongée

Modification des conditions de l'inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 17 décembre 2025

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

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans, présentant un trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.

Place dans la
stratégie thé-
rapeutique

SLENYTO (mélatonine à libération prolongée), en complément de la poursuite des mesures d'hygiène de facilitation du sommeil, est un traitement de deuxième intention de l'insomnie chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, présentant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité après échec des mesures d'hygiène du sommeil seules.

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

La mélatonine ne doit être utilisée qu'après avoir éliminé les autres causes traitables de l'insomnie par une investigation spécialisée appropriée et si les mesures non pharmacologiques ont été insuffisantes. En cas de troubles du sommeil, en première intention, il est recommandé de proposer des stratégies comportementales (voir réseau Morphée¹³, Institut National du Sommeil et de la Vigilance¹⁴) pour la gestion du sommeil, en considérant les besoins spécifiques de l'enfant et de son environnement. Plus fréquent chez l'adolescent, le syndrome de retard de phase (retard à l'endormissement associé à une difficulté à se réveiller le matin) justifie de mettre en place des mesures chronobiologiques. Ces mesures comprennent l'instauration d'un temps calme privilégié avant le coucher, l'arrêt des écrans une heure avant le coucher, des horaires de coucher et lever réguliers, une augmentation de l'exposition lumineuse la journée et une limitation le soir, une incitation à l'activité physique dans la première partie de la journée.

Le traitement par mélatonine doit être instauré par des médecins expérimentés dans le TDAH et/ou la médecine du sommeil pédiatrique. La dose minimale efficace de mélatonine doit être prise avec possibilité d'augmenter progressivement la dose jusqu'à l'obtention d'un effet suffisant. Le plus faible niveau de dose efficace doit être pris pendant la période la plus courte possible. 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. Après au moins 3 mois de traitement, le médecin doit évaluer l'effet du traitement et envisager l'arrêt du traitement s'il ne donne lieu à aucun effet cliniquement pertinent. Pendant le traitement, en particulier si l'effet du traitement est incertain, des tentatives d'arrêt doivent être faites régulièrement, par exemple une fois par an. Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.
Service médical rendu (SMR)	MODERE
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte-tenu : – des données initiales d'efficacité de l'inscription de SLENYTO (mélatonine LP) ayant démontré la supériorité de la mélatonine LP par rapport au placebo dans une étude de phase III, randomisée en double-aveugle uniquement chez des enfants et adolescents avec un trouble du spectre de l'autisme (TSA) ou un syndrome de Smith-Magenis, avec une quantité d'effet modérée sur l'amélioration du temps de sommeil total à 13 semaines (+32 minutes chez des patients ayant à l'inclusion un temps de sommeil total moyen de 7h30 environ), – de l'absence de donnée d'efficacité comparative robuste de la mélatonine à libération prolongée chez les patients pédiatriques atteints de TDAH et insomnie ; l'extension d'indication dans cette population ayant été extrapolée à partir de l'efficacité déjà établie chez les enfants et adolescents atteints de TSA, – et malgré le besoin médical insuffisamment couvert uniquement par les autres spécialités à base de mélatonine à libération immédiate et la nécessité à disposer d'alternatives médicamenteuses chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans présentant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) étant en échec aux mesures d'hygiène du sommeil, la Commission considère que SLENYTO (mélatonine LP) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans, présentant un trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.
Population cible	Au total, la population cible de SLENYTO (mélatonine à libération prolongée) dans l'extension d'indication concernée est estimée à un maximum de 90 000 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	La Commission souligne : – la nécessité de respecter l'indication de SLENYTO (mélatonine à libération prolongée) réservée pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans, présentant un trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes ; – la nécessité de poursuite des mesures d'hygiène de facilitation du sommeil en complément de l'administration de SLENYTO (mélatonine à libération prolongée) (cf. rubrique « Place dans la stratégie thérapeutique »).

→ Autres demandes

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

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

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

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	10
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	10
2.2 Prise en charge actuelle	10
2.3 Couverture du besoin médical	12
3. Synthèse des données	13
3.1 Données disponibles	13
3.2 Synthèse des données d'efficacité	14
3.3 Profil de tolérance	16
3.3.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées dans l'indication du 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 (avis du 26 juin 2019)	16
3.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies	16
3.4 Synthèse des données d'utilisation	17
3.4.1 Données issues du cadre de prescription compassionnel SLENYTO (mélatonine LP)	17
3.5 Modification du parcours de soins	18
3.6 Programme d'études	18
4. Discussion	18
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	19
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	19
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	20
5.3 Service Médical Rendu	20
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	21
5.5 Population cible	21
5.6 Demande de données	22
5.7 Autres recommandations de la Commission	22

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Décembre 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Précisions	Historique des indications et de la prise en charge de la mélatonine en France : – Novembre 1998 - avril 2008 : ATU nominative pédiatrique de CIRCADIN (mélatonine à libération prolongée) La spécialité CIRCADIN à base de mélatonine à libération prolongée a fait l'objet d'ATU nominatives chez les enfants souffrant d'un trouble du rythme veille-sommeil (TRVS) dès novembre 1998 jusqu'en avril 2008. – 2007 : AMM initiale de CIRCADIN (mélatonine à libération prolongée) chez l'adulte et absence de remboursement dans cette indication La spécialité CIRCADIN 2 mg, en comprimé à libération prolongée a obtenu une AMM en 2007 dans le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients adultes de 55 ans ou plus. Dans son avis d'inscription du 10 décembre 2008¹, la Commission a octroyé un service médical rendu (SMR) faible à la spécialité CIRCADIN (mélatonine) et a estimé qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans l'indication de l'AMM. La spécialité CIRCADIN (mélatonine) n'ayant cependant jamais été inscrite au Journal Officiel (JO), elle n'est actuellement pas remboursable dans cette indication chez l'adulte. Il est à noter qu'en 2009, la HAS a été saisie par le ministère afin de rendre un avis sur le bienfondé de la prise en charge à titre dérogatoire de CIRCADIN (mélatonine) dans l'indication suivante chez l'adulte : « dans le traitement des troubles du rythme veille-sommeil (TRVS) de l'adulte, dont syndrome de retard de phase, sujets non voyants, atteintes neurologiques, déficit avéré en mélatonine dont patients pinéalectomisés. » ; la HAS a rendu : – un avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire chez les adultes non voyants, – un avis défavorable pour la prise en charge à titre dérogatoire dans les autres indications (syndrome de retard de phase, atteintes neurologiques, déficit avéré en mélatonine dont patients pinéalectomisés). Des spécialités génériques de CIRCADIN (mélatonine) ont obtenu l'AMM dans l'indication concernée ultérieurement entre 2021 et 2025 (spécialités MELATONINE ARROW, MELATONINE VIATRIS, MELATONINE ZENTIVA, les trois étant commercialisées, et la spécialité MELATONINE BLUEFISH) mais n'ont à ce jour jamais été évaluées par la Commission. – 2011-2014 : Prise en charge dérogatoire de CIRCADIN (mélatonine à libération prolongée) en pédiatrie En 2009, la HAS a été saisie par le ministère afin de rendre un avis sur le bienfondé de la prise en charge à titre dérogatoire de CIRCADIN (mélatonine) dans l'indication suivante en pédiatrie : « dans le traitement des troubles du rythme veille-sommeil (TRVS) de l'enfant confirmés par enregistrement actimétrique, en particulier encéphalopathie sévère avec ou sans déficience visuelle, TRVS lors de pathologies d'origine neurogénétique (Syndrome

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

d'Angelman, syndrome de Rett, syndrome de Smith-Magenis...) » ; la HAS a rendu un avis favorable à la prise en charge dérogatoire dans cette indication.

Bien que non remboursable chez l'adulte, la spécialité CIRCADIN (mélatonine) a ainsi été prise en charge à titre dérogatoire de 2011 à 2014 dans cette indication spécifique en pédiatrie à savoir **le traitement du trouble du rythme veille-sommeil, chez l'enfant de plus de 6 ans, associé aux maladies rares** suivantes : **syndrome de Rett, syndrome de Smith-Magenis, syndrome d'Angelman, sclérose tubéreuse de Bourneville**².

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

Par la suite, l'ANSM a octroyé en juillet 2015 une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) **dans l'indication pédiatrique précitée et étendue également aux enfants de plus de 6 ans ayant des troubles du rythme veille-sommeil lié à des troubles du spectre autistique (TSA)**.

La HAS a examiné le bienfondé de la prise en charge à titre dérogatoire de CIRCADIN dans cette indication pédiatrique retenue par l'ANSM et a également rendu un avis favorable à cette prise en charge dérogatoire au regard notamment des critères suivants : l'absence d'alternative appropriée et l'utilisation de cette spécialité qui semble indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation. L'arrêté autorisant la prise en charge de CIRCADIN lorsque ce médicament est utilisé dans le cadre de sa RTU pédiatrique a été publié au JO du 17 juin 2016³.

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

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

Les spécialités SLENYTO (mélatonine LP) 1 mg et 5 mg en comprimés a obtenu une AMM pédiatrique en 2018 pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant un **trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou un syndrome de Smith-Magenis**, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes. La Commission a octroyé à ces spécialités un SMR important et a estimé qu'elles apportaient une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique. Ces spécialités sont inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics depuis 2020 (JO du 01/04/2020^{5,6}).

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

³ Arrêté du 13 juin 2016 relatif à la prise en charge d'une spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation et pris en application de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale. JORF n°0140 du 17 juin 2016

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

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

⁶ Arrêté du 24 mars 2020 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. JORF n°0079 du 1^{er} avril 2020. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041774033?init=true&page=1&query=slenyto&searchField=ALL&tab_selection=all [accédé le 30/09/2025]

Par ailleurs, SLENYTO (mélatonine LP) a fait l'objet d'un cadre de prescription compassionnel établi le 26 mars 2021 puis ayant été renouvelé le 25 octobre 2024 et le 25 avril 2025 dans le traitement des troubles du rythme veille-sommeil liés à **un syndrome de Rett, un syndrome d'Angelman ou une sclérose tubéreuse de Bourneville**, chez l'enfant (2 à 18 ans). La HAS avait rendu le 19 mai 2021⁷ un avis favorable à la prise en charge à titre dérogatoire dans cette recommandation temporaire d'utilisation. Ce cadre de prescription compassionnel est désormais arrêté⁸.

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

Quatre spécialités à base de mélatonine ont récemment obtenu des AMM/extensions d'AMM pédiatriques dans l'indication d'insomnie chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans présentant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) lorsque les mesures d'hygiène de sommeil ont été insuffisantes :

- les spécialités à base de mélatonine à libération immédiate VOQUILY 1 mg/mL, solution buvable (AMM du 21/09/2022), ADAFLEX comprimé (AMM du 07/12/2023) et MELATONINE UNIMEDIC PHARMA (mélatonine) 1 mg/mL, solution buvable (AMM du 08/01/2025),
- les spécialités SLENYTO 1 mg et 5 mg, comprimés à libération prolongée (extension d'indication du 17/03/2025).

– **Préparation magistrales/hospitalières à base de mélatonine :**

Des préparations magistrales ou hospitalières à base de mélatonine sont également réalisées, celles-ci étant réservées aux patients ne pouvant recevoir les spécialités à base de mélatonine CIRCADIN et SLENYTO dans le cadre de leurs AMM ou de la RTU SLENYTO.

– **Compléments alimentaires à base de mélatonine**

La mélatonine est également disponible sous la forme de compléments alimentaires (dans les cas où la dose quotidienne de mélatonine est de moins de 2 mg par prise et par jour)⁹.

Indication concernée par l'évaluation

Indication de l'AMM : « Slenyto est indiqué pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans, présentant un trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes. »

A noter qu'une seconde extension d'indication est également évaluée en parallèle par la Commission et fait l'objet d'un second avis : « Slenyto est indiqué pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant **des troubles neurogénétiques** avec une

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

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

⁹ Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine – Février 2018 - <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2016SA0209.pdf> [accédé le 17/04/2019]

	sécrétion diurne atypique de mélatonine et/ou des réveils nocturnes, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	mélatonine (N05CH01) SLENYTO 1 mg, comprimé à libération prolongée – plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 60 comprimé(s) (CIP : 34009 301 622 6 2) SLENYTO 5 mg, comprimé à libération prolongée – plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 301 622 8 6)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	BIOCODEX (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 20/09/2018 (AMM spécifique pour un usage pédiatrique PUMA) Date des rectificatifs et teneur : – extension d'indication chez les patients présentant des troubles neurogénéti-ques : 26/08/2024 (évaluation en cours faisant l'objet d'un second avis) – extension d'indication chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, présentant un trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) : 17/03/2025 (objet de la présent évaluation) L'AMM est associée à un PGR. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I Statuts particuliers – Cadre de prescription compassionnel établi le 26 mars 2021 puis ayant été renouvelé le 25 octobre 2024 et le 25 avril 2025 dans le traitement des troubles du rythme veille-sommeil liés à un syndrome de Rett, un syndrome d'Angelman ou une sclérose tubéreuse de Bourneville, chez l'enfant (2 à 18 ans) ; ce cadre de prescription compassionnel est désormais arrêté⁸.
Posologie dans l'indication évaluée	Insomnie chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans, présentant un TDAH La dose initiale recommandée est de 1 à 2 mg. La dose peut être ajustée au cas par cas à 5 mg par jour, quel que soit l'âge de l'enfant. En cas de besoin sur le plan clinique, la dose maximale par jour peut être augmentée à 10 mg. Le plus faible niveau de dose efficace doit être pris pendant la période la plus courte possible. Slenyto doit être pris une fois par jour, 30 min-1 heure avant le coucher, pendant ou après le repas. Après environ 3 mois de traitement, le médecin doit évaluer l'effet du traitement et envisager l'arrêt du traitement si aucun effet de traitement cliniquement pertinent n'est observé. 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. Pendant la prise du traitement, en particulier si l'effet du traitement est incertain, des tentatives d'arrêt du traitement doivent être faites régulièrement, au moins une fois par an.

	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.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une spécialité à base de mélatonine à libération prolongée. La mélatonine est une hormone produite par l'épiphyse, structurellement proche de la sérotonine.
Mécanisme d'action	L'activité de la mélatonine sur les récepteurs de la mélatonine (MT1, MT2 et MT3) est réputée contribuer à ses propriétés de facilitation du sommeil, puisque ces récepteurs (principalement MT1 et MT2) sont impliqués dans la régulation des rythmes circadiens et du sommeil.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Union Européenne : prise en charge en Allemagne et au Royaume-Uni (AMM), absence de prise en charge en Espagne et en Italie (absence de demande) ainsi qu'au Pays-Bas et en Belgique (non disponible)
Autres indications de l'AMM	SLENYTO (mélatonine) est également 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 (cf. ci-dessous « rappel des précédentes évaluations »), – présentant des troubles neurogénétiques avec une sécrétion diurne atypique de mélatonine et/ou des réveils nocturnes, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes (évaluation en cours faisant l'objet d'un second avis).
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué SLENYTO (mélatonine) dans l'indication suivante « 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 » et lui a octroyé un service médical rendu (SMR important) et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique (Avis du 26/06/2019 ¹⁰).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 17 décembre 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite : HyperSupers TDAH France) – Expertise externe : Oui

¹⁰ Avis de la Commission du 26 juin 2019. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3080473/fr/slenyto-melatonine [accédé le 30/09/2025]

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée¹¹

Description de la maladie

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

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

Plusieurs travaux s'accordent sur une préférence circadienne vespérale (sujet du soir/chronotype du soir) chez les sujets ayant un TDAH de l'enfant à l'âge adulte ainsi qu'une association plus fréquente avec le syndrome de retard de phase (retard à l'endormissement associé à une difficulté à se réveiller le matin) en particulier chez l'adolescent. D'un point de vue symptomatique, ceci peut se traduire par des difficultés d'endormissement et une somnolence diurne excessive. D'un point de vue physiopathologique, il a été montré chez le sujet ayant un TDAH un décalage de sécrétion de mélatonine. Un sommeil non réparateur peut se traduire par des symptômes d'hyperactivité, d'irritabilité, de difficultés d'attention. La somnolence diurne chez l'enfant peut s'exprimer sous forme d'une hyperactivité (pour « lutter » contre la somnolence) Il existe une échelle, validée en français, pour le dépistage des troubles du sommeil de l'enfant : échelle de dépistage des troubles du sommeil de l'enfant (de 6 mois à 4 ans et de 4 à 16 ans)¹².

2.2 Prise en charge actuelle

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

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

En cas de troubles du sommeil, il est recommandé de proposer des stratégies comportementales (voir réseau Morphée¹³, Institut National du Sommeil et de la Vigilance¹⁴) pour la gestion du sommeil, en considérant les besoins spécifiques de l'enfant et de son environnement.

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

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

Compareurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Trois autres spécialités à base de mélatonine à **libération immédiate** disposent d'une AMM dans l'insomnie chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans présentant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) lorsque les mesures d'hygiène de sommeil ont été insuffisantes :

- les spécialités ADALFLEX comprimé, ayant déjà été évaluées par la Commission,

¹¹ Haute Autorité de Santé. Recommandations de bonnes pratiques. Trouble du neurodéveloppement / TDAH : Diagnostic et interventions thérapeutiques auprès des enfants et adolescents. Juillet 2024

¹² <https://sommeilenfant.reseau-morphee.fr/2020/05/15/echelles-de-depistage-des-troubles-du-sommeil-de-lenfant/>

¹³ <https://reseau-morphee.fr/>

¹⁴ <https://institut-sommeil-vigilance.org/>

- la spécialité MELATONINE UNIMEDIC PHARMA 1 mg/mL (mélatonine), solution buvable, non commercialisée et en cours d'évaluation par la Commission,
- la spécialité VOQUILY 1 mg/mL (mélatonine), solution buvable, non commercialisée et en cours d'évaluation par la Commission,

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

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

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

VOQUILY 1 mg/mL, solution buvable <i>Clinigen Healthcare B.V</i>	Insomnie d'endormissement chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans présentant un trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) lorsque les mesures d'hygiène de sommeil ont été insuffisantes.	NA	NA	NA
---	---	----	----	----

A noter que la mélatonine est également disponible sous la forme de compléments alimentaires (de moins de 2 mg par prise et par jour). Une revue systématique récente¹⁵ ayant eu pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité à long terme de la mélatonine exogène chez les jeunes enfants (0-6 ans) a été publiée. Au total, 12 études observationnelles (issues de données de registres nordiques ou australiens ainsi que de données sur les intoxications aux Etats-Unis et au Portugal), 6 essais interventionnels et un protocole publiés entre 2000 et 2025 ont été inclus. Les résultats ont rapporté une augmentation globale des prescriptions, de l'utilisation prolongée et des surdosages en mélatonine au cours des deux décennies observées. En termes d'efficacité, les essais ont montré une amélioration de l'endormissement chez les jeunes enfants atteints de troubles neurologiques (par exemple, troubles du spectre autistique) à court terme, mais aucun n'a examiné l'efficacité chez les enfants au développement typique, ni mesuré les résultats au-delà de 2 ans.

D'autres options médicamenteuses (hypnotiques, benzodiazépines ou apparentés, psychotropes, antidépresseurs, antihistaminiques) peuvent être également envisagées dans le traitement des troubles du rythme veille-sommeil selon le contexte clinique. Cependant, leur utilisation doit rester exceptionnelle et de courte durée en raison du risque d'accoutumance et d'effets indésirables, ce qui ne permet pas de les considérer comme des comparateurs cliniquement pertinents.

➔ Traitements non-médicamenteux

En cas de troubles du sommeil, il est recommandé de proposer des stratégies comportementales (voir réseau Morphée¹³, Institut National du Sommeil et de la Vigilance¹⁴) pour la gestion du sommeil, en considérant les besoins spécifiques de l'enfant et de son environnement.

Plus fréquent chez l'adolescent, un syndrome de retard de phase (retard à l'endormissement associé à une difficulté à se réveiller le matin) justifie de mettre en place des mesures chronobiologiques. Ces mesures comprennent l'instauration d'un temps calme privilégié avant le coucher, des horaires de coucher et lever réguliers, une augmentation de l'exposition lumineuse la journée et une limitation le soir, une incitation à l'activité physique dans la première partie de la journée.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les autres spécialités à base de mélatonine à libération immédiate disposant d'une AMM dans l'extension d'indication de SLENYTO (mélatonine à libération prolongée) concernée par la présente évaluation.

¹⁵ Kracht CL, Bolamperti G, Breeden R et al. Melatonin Use in Young Children: A Systematic Review. JAMA Netw Open. 2026 Jan 2;9(1):e2551958.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de la spécialité SLENYTO (mélatonine LP) dans l'extension d'indication concernée repose principalement sur **une analyse en sous-groupe exploratoire prévue au protocole** de l'étude pivot de phase III (NEU-CH-7911^{16,17}) sur laquelle a reposé la primo-inscription de SLENYTO (mélatonine LP) (avis CT du 26 juin 2019¹⁰) ; pour rappel, cette étude a eu 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 125 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans et ayant des troubles du spectre autistique ou un syndrome Smith-Magenis ; l'analyse en sous-groupe a porté sur les patients inclus ayant également rapporté **un diagnostic de trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) associé à l'inclusion (29 % des patients inclus) ; les principaux résultats de cette étude déjà examinés dans l'avis du 26 juin 2019 et les résultats issus de cette analyse en sous-groupe exploratoire sont rappelés ci-après.**

Le laboratoire a également fourni des données issues de la littérature^{18,19,20,21,22,23} correspondant à des études ayant évalué l'efficacité de la mélatonine **à libération immédiate** sur les paramètres du sommeil chez des enfants et adolescents atteints de TDAH. Ces études portant uniquement sur la mélatonine à libération immédiate, et non la mélatonine à libération prolongée correspondant à SLENYTO, les résultats ne seront pas détaillés dans le présent avis. Elles ont néanmoins été prises en compte pour l'obtention de l'AMM (cf. mention de l'EPAR ci-dessous) avec notamment les résultats de l'étude principale van der Heijden et al. 2007¹⁸ comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif a été de démontrer la supériorité de la mélatonine à libération immédiate par rapport au placebo en termes d'efficacité sur le sommeil après 4 semaines de traitement chez 105 enfants âgés de 6 à 12 ans diagnostiqués avec un TDAH et une insomnie chronique d'endormissement, non traités. Au cours de cette étude la mélatonine à libération immédiate 3 mg/j et 6 mg/j a montré sa supériorité par rapport au placebo sur les paramètres du sommeil évalués à 4 semaines par rapport à l'inclusion en termes d'heure moyenne d'endormissement (variation moyenne ($\pm$ ET) de -26,9 ($\pm$ 47,8) minutes dans le groupe mélatonine versus +10,5 ($\pm$ 37,4) minutes dans le groupe placebo) et de temps de sommeil total (variation moyenne ($\pm$ ET) de +19,8 ($\pm$ 61,9) minutes dans le groupe mélatonine versus -13,6 ($\pm$ 50,6) minutes dans le groupe placebo).

Parmi les six études précitées, une seule²² a comparé l'efficacité de la mélatonine LP (CIRCADIN) par rapport à la mélatonine LI chez 42 enfants et adolescents âgés de 4 à 21 ans atteints de troubles neurodéveloppementaux et avec insomnie. Un faible effectif de patients atteints de TDAH

¹⁶ Gringras P., Nir T, Breddy J et al. Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2017 ; 56 :948–57

¹⁷ Maras A., Schroder C, Malow B et al. Long-Term Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2018 ; 28 : 699-710

¹⁸ van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, et al. Effect of Melatonin on Sleep, Behavior, and Cognition in ADHD and Chronic Sleep-Onset Insomnia. J. Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007 ; 46 : 233-41

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

²⁰ Mohammadi MR, Mostafavi SA, Keshavarz SA et al. Melatonin effects in methylphenidate treated children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double blind clinical trial. Iran J Psychiatry. 2012 Spring;7 :87-92.

²¹ Mostafavi S-A, Mohammadi MR, Hosseinzadeh P et al. Dietary intake, growth and development of children with ADHD in a randomized clinical trial of Ritalin and Melatonin co-administration : Through circadian cycle modification or appetite enhancement ? Iran J Psychiatry. 2012 ;7 : 114-9.

²² Jan JE, Hamilton D, Seward N et al. Clinical trials of controlled-release melatonin in children with sleep-wake cycle disorders. J Pineal Res. 2000 ; 29 :34-9.

²³ Hoeber M, van der Heijden KB, van Geijlswijk IM et al. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. J Pineal Res. 2009 ; 47 :1-7

(n=7/42 patients ; 16 %) a été cependant inclus dans cette étude ; par conséquent, les résultats ne seront pas présentés.

Une revue systématique récente²⁴ a également été fournie portant sur l'utilisation de la mélatonine LP et a conclu que la mélatonine LP constituait une option thérapeutique efficace pour la restauration du rythme veille-sommeil chez les patients atteints d'insomnie, cette efficacité pouvant potentiellement s'étendre aux troubles du sommeil associés aux troubles de l'humeur, du neurodéveloppement (incluant le TDAH) ainsi qu'à des troubles neurocognitifs.

Au total, selon l'EPAR²⁵, l'extension d'AMM de SLENYTO (mélatonine LP) dans l'indication d'insomnie chez les enfants et adolescents atteints de TDAH a été obtenue par extrapolation de l'efficacité déjà établie dans l'indication d'insomnie chez les enfants et les adolescents présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) prenant en compte l'ensemble des données, incluant :

- les résultats comparables concernant l'efficacité de la mélatonine à libération immédiate et à libération prolongée sur la latence d'endormissement chez les enfants atteints de TSA,
- les résultats obtenus avec la mélatonine LP montrant une amélioration de la latence d'endormissement, du maintien du sommeil et du temps de sommeil total chez les enfants atteints de TSA (avec ou sans TDAH),
- les données externes relatives à l'effet de la mélatonine LI sur les troubles du sommeil chez les enfants atteints de TDAH ou de TSA,
- l'effet général bien connu de la mélatonine sur le sommeil et le cycle veille-sommeil, et les effets constants de la mélatonine LP sur la latence d'endormissement et le temps de sommeil total chez les enfants présentant des troubles neurodéveloppementaux,
- et l'avis du CHMP selon lequel le mécanisme d'action de la mélatonine est indépendant du trouble neurodéveloppemental sous-jacent.

Enfin, le laboratoire a également déposé les données de tolérance actualisées de SLENYTO (mélatonine LP) ainsi que les données d'utilisation issues du cadre de prescription compassionnel.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

Pour rappel, la demande de primo-inscription de SLENYTO (mélatonine LP) 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 (avis du 26 juin 2019¹⁰) a principalement reposé sur une étude de phase III (NEU-CH-7911) 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 :

²⁴ Del Casale A, Arena JF, Giannetti F et al. The use of prolonged-release melatonin in circadian medicine: a systematic review. Minerva Med 2024 ; 115 :125-42.

²⁵ EPAR de SLENYTO (mélatonine) - Variation assessment report – 30 janvier 2025

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

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

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

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

L'extension d'indication de SLENYTO (mélatonine à libération prolongée) dans le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans, présentant un trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes (objet de la présente évaluation) a principalement reposé sur les données exploratoires issues du sous-groupe non stratifié de patients atteints de TDAH (analyse prévue au protocole, sans test d'interaction). Des résultats de même ordre que l'analyse principale ont été rapportés avec une différence de 32,99 minutes IC95% [-22,52 ; 88,50] dans le sous-groupe de patients atteints de TDAH et de 32,78 minutes IC95% [-3,14 ; 68,69] dans le sous-groupe de patients sans TDAH.

Qualité de vie

Pour rappel, la qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude NEU-CH-7911 dans des analyses exploratoires (critères de jugement secondaires non hiérarchisés) à l'aide de différents questionnaires de validité établie (cf. avis du 26 juin 2019¹⁰). Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées dans l'indication du 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 (avis du 26 juin 2019)

« Au cours de la phase en double aveugle de l'étude de phase III NEU-CH-7911 concernée, 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 rapportée par 28 % des patients du groupe mélatonine et 12 % des patients du groupe placebo
- fatigue rapportée 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. »

3.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies

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

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

- Rubrique « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : concernant la somnolence, l'ajout des effets résiduels, tels que de la fatigue pendant la journée, pouvant survenir et les précautions d'emploi relatives à ces effets
- Rubrique « 4.8. Effets indésirables » : l'ajout des effets indésirables rapportés chez des enfants présentant un TSA et des troubles neurogénétiques traités avec 2–6 mg de la formulation pour adultes dans le cadre d'un programme de recommandation temporaire d'utilisation (RTU) en France (N = 926) ; les effets indésirables supplémentaires suivants (fréquence « peu fréquent ») ont été rapportés : dépression, cauchemars, agitation et douleurs abdominales.

Pour rappel, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pour Slenyto 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 lors d'utilisation en dehors de l'AMM de la formulation pour adultes, en comprimés de 2 mg de mélatonine à libération prolongée : épilepsie, déficit visuel, dyspnée, épistaxis, constipation, perte d'appétit, gonflement du visage, lésions cutanées, sensation d'état anormal, anomalie du comportement et neutropénie.

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

Le résumé des risques du PGR de SLENYTO (mélatonine) (version 3.2, 21/01/2025) est présenté dans le tableau ci-dessous. Depuis la précédente évaluation par la Commission, aucun nouveau risque important n'a été identifié et le risque important potentiel de retard de développement et de maturation sexuels a été supprimé, en étant toutefois toujours surveillé.

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement Tolérance à long terme (> 2 ans).

3.3.2.3 Données issues des Periodic safety update report (PSUR)

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR couvrant la période du 29 septembre 2020 au 28 septembre 2023. Aucun nouveau signal n'a été rapporté durant cette période.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

3.4.1 Données issues du cadre de prescription compassionnel SLENYTO (mélatonine LP)

La spécialité SLENYTO (mélatonine LP) a fait l'objet d'un cadre de prescription compassionnel (CPC) établi le 26 mars 2021 puis renouvelé à deux reprises le 25/10/2024 et le 25/04/2025 et étant arrêté à ce jour. L'indication est limitée au traitement des enfants âgés de 2 à 18 ans, présentant un trouble du rythme veille-sommeil **associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques** comme le syndrome de Rett, le syndrome d'Angelman ou la sclérose tubéreuse lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.

Par conséquent, l'ensemble des données collectées seront présentées dans le second avis correspondant à l'extension d'indication de SLENYTO (mélatonine LP) pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant **des troubles neurogénétiques** avec une sécrétion diurne atypique de mélatonine et/ou des réveils nocturnes, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.

A noter selon le second rapport de synthèse disponible couvrant la période du 29 mars 2022 au 1^{er} mars 2024²⁶ qu'un total de 3 patients ont été inclus et qu'aucune information relative à la présence ou non d'un TDAH associé n'a été rapportée.

²⁶ <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/slenyto#> [accédé le 20/11/2025]

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

La demande d'extension d'indication de SLENYTO (mélatonine) dans le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans, **présentant un trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH)** lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes repose principalement sur **une analyse en sous-groupe exploratoire prévue au protocole** de l'étude pivot de phase III (NEU-CH-7911) sur laquelle a reposé la primo-inscription de SLENYTO (mélatonine LP) (avis CT du 26 juin 2019). **Aucune étude clinique n'a été spécifiquement réalisée avec le médicament dans l'indication concernée.**

Pour rappel, l'étude NEU-CH-7911 a eu 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 125 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans et **ayant des troubles du spectre autistique ou un syndrome Smith-Magenis** ; l'analyse en sous-groupe a porté sur les patients inclus ayant également rapporté **un diagnostic de trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)** associé à l'inclusion (**29 % des patients inclus**)

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 ($p=0,035$). **L'analyse exploratoire en sous-groupe (non stratifié, absence de test d'interaction) a rapporté des résultats de même ordre que l'analyse principale avec une différence de 32,99 minutes IC95% [-22,52 ; 88,50] dans le sous-groupe de patients atteints de TDAH et de 32,78 minutes IC95% [-3,14 ; 68,69] dans le sous-groupe de patients sans TDAH.**

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.

Il convient de prendre en compte les éléments suivants :

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

- l'absence d'évaluation robuste (résultats exploratoires sans méthode d'ajustement de l'inflation du risque alpha), de la qualité de vie, critère d'intérêt particulier.

Aucune donnée d'efficacité comparative robuste de la mélatonine à libération prolongée chez les patients pédiatriques atteints de TDAH et insomnie n'a été fournie.

Au total, selon l'EPAR, l'extension d'AMM de SLENYTO (mélatonine LP) dans l'indication d'insomnie chez les enfants et adolescents atteints de TDAH (objet de la présente évaluation) a été obtenue par extrapolation de l'efficacité de SLENYTO (mélatonine LP) déjà établie dans l'indication d'insomnie chez les enfants et les adolescents présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) sur la base notamment de données de la littérature sur l'efficacité de la mélatonine à libération immédiate sur les paramètres du sommeil dans l'indication de TDAH et l'effet bien connu de la mélatonine sur le sommeil et le cycle veille-sommeil avec un mécanisme d'action indépendant du trouble neurodéveloppemental TSA ou TDAH sous-jacent (EPAR de SLENYTO).

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

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

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

SLENYTO (mélatonine à libération prolongée), en complément de la poursuite des mesures d'hygiène de facilitation du sommeil, est un traitement de deuxième intention de l'insomnie chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, présentant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité après échec des mesures d'hygiène du sommeil seules.

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

La mélatonine ne doit être utilisée qu'après avoir éliminé les autres causes traitables de l'insomnie par une investigation spécialisée appropriée et si les mesures non pharmacologiques ont été insuffisantes. En cas de troubles du sommeil, en première intention, il est recommandé de proposer des stratégies comportementales (voir réseau Morphée¹³, Institut National du Sommeil et de la Vigilance¹⁴) pour la gestion du sommeil, en considérant les besoins spécifiques de l'enfant et de son environnement. Plus fréquent chez l'adolescent, le syndrome de retard de phase (retard à l'endormissement associé à une difficulté à se réveiller le matin) justifie de mettre en place des mesures chronobiologiques. Ces mesures comprennent l'instauration d'un temps calme privilégié avant le coucher, l'arrêt des écrans une heure avant le coucher, des horaires de coucher et lever réguliers, une augmentation de l'exposition

lumineuse la journée et une limitation le soir, une incitation à l'activité physique dans la première partie de la journée.

Le traitement par mélatonine doit être instauré par des médecins expérimentés dans le TDAH et/ou la médecine du sommeil pédiatrique. **La dose minimale efficace de mélatonine doit être prise** avec possibilité d'augmenter progressivement la dose jusqu'à l'obtention d'un effet suffisant. Le plus faible niveau de dose efficace doit être pris pendant la période la plus courte possible. 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. Après au moins 3 mois de traitement, le médecin doit évaluer l'effet du traitement et envisager l'arrêt du traitement s'il ne donne lieu à aucun effet cliniquement pertinent. Pendant le traitement, en particulier si l'effet du traitement est incertain, des tentatives d'arrêt doivent être faites régulièrement, par exemple une fois par an.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

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

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

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

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SLENYTO (mélatonine à libération prolongée) est modéré dans le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans, présentant un trouble déficit de

l'attention avec hyperactivité (TDAH) lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de SLENYTO (mélatonine à libération prolongée) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans, présentant un trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes et aux posologies de l'AMM.

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

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- des données initiales d'efficacité de l'inscription de SLENYTO (mélatonine LP) ayant démontré la supériorité de la mélatonine LP par rapport au placebo dans une étude de phase III, randomisée en double-aveugle uniquement chez des enfants et adolescents avec un trouble du spectre de l'autisme (TSA) ou un syndrome de Smith-Magenis, avec une quantité d'effet modérée sur l'amélioration du temps de sommeil total à 13 semaines (+32 minutes chez des patients ayant à l'inclusion un temps de sommeil total moyen de 7h30 environ),
- de l'absence de donnée d'efficacité comparative robuste de la mélatonine à libération prolongée chez les patients pédiatriques atteints de TDAH et insomnie ; l'extension d'indication dans cette population ayant été extrapolée à partir de l'efficacité déjà établie chez les enfants et adolescents atteints de TSA,
- et malgré le besoin médical insuffisamment couvert uniquement par les autres spécialités à base de mélatonine à libération immédiate et la nécessité à disposer d'alternatives médicamenteuses chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans présentant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) étant en échec aux mesures d'hygiène du sommeil,

la Commission considère que SLENYTO (mélatonine LP) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans, présentant un trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.

5.5 Population cible

La population cible de SLENYTO (mélatonine à libération prolongée) dans l'extension d'indication concernée correspond aux enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints de TDAH présentant une insomnie et étant en échec des mesures d'hygiène de sommeil.

Selon les études épidémiologiques dans la population générale au niveau international, la prévalence chez les enfants et adolescents est estimée autour de 5 %¹¹.

En France au 1er janvier 2025, le nombre d'enfants et d'adolescents âgés de 6 à 17 ans est estimé à 9 962 000 (données de l'INSEE²⁷) soit 498 100 enfants et adolescents atteints de TDAH.

Les troubles du sommeil sévères sont retrouvés chez environ 50 % des enfants atteints de TDAH^{28,11} soit 250 000 patients environ.

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

Au total, la population cible de SLENYTO (mélatonine à libération prolongée) dans l'extension d'indication concernée est estimée à un maximum de 90 000 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

La Commission souligne :

- la nécessité de respecter l'indication de SLENYTO (mélatonine à libération prolongée) réservée pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans, présentant un trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes ;
- la nécessité de poursuite des mesures d'hygiène de facilitation du sommeil en complément de l'administration de SLENYTO (mélatonine à libération prolongée) (cf. rubrique « Place dans la stratégie thérapeutique »)

→ Autres demandes

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

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

²⁷ <https://www.insee.fr/fr/statistiques/8327319> [accédé le 21/11/2025]

²⁸ Sung V, Hiscock H, Sciberras E et al. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: prevalence and the effect on the child and family. Arch Pediatr Adolesc Med 2008 ;162 : 336-42

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