



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 février 2026

Commission de Transparence

Audition - Extension d'indication - SLENYTO 1 et 5 mg  
(Insomnie chez les Enfants et Ado. De 2 à 18 ans ayant des  
troubles neurogénétiques) (CT-21486)

## 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.

**Audition - Extension d'indication - SLENYTO 1 et 5 mg (Insomnie chez les Enfants et Ado. De 2 à 18 ans ayant des troubles neurogénétiques) (CT-21486)**

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- Nous allons aborder dans un moment mélatonine, puisque nous allons avoir l'audition de SLENYTO ensuite l'évaluation de VOQUILY et de la MELATONINE UNIMEDIC PHARMA. On va commencer par SLENYTO. Vous voulez bien faire rentrer le laboratoire Biocodex, s'il vous plaît.

*(Elsa Goldsztajn et Carmen Schroder rejoignent la séance.)*

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- Bonjour, mesdames et messieurs du laboratoire Biocodex. Nous allons procéder à l'audition que vous nous avez demandée concernant votre produit SLENYTO. Notre cheffe de projet va présenter le dossier. Puis, vous aurez 15 minutes de présentation et 10 minutes de discussion. Je vous demande de faire bien attention au temps, parce que nous sommes assez stricts sur la possibilité de ne pas le dépasser.

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Bonjour à tous. Vous recevez le laboratoire Biocodex dans le cadre de l'audition relative à l'inscription sur la liste des collectivités des spécialités SLENYTO à base de mélatonine à libération prolongée dans l'extension de l'indication suivante : « Le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents âgés 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. »

Le médicament a obtenu une AMM centralisée en 2018 pour un usage spécifique en pédiatrie et bénéficiait d'un cadre de prescription compassionnelle jusqu'en avril 2025.

Pour rappel, vous aviez rendu un avis le 17 décembre dernier et avez octroyé un SMR modéré dans l'indication AMM et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique, compte tenu des données initiales d'efficacité fournies lors de la primo-inscription, ayant démontré la supériorité de la mélatonine par rapport au placebo dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, uniquement chez les enfants et adolescents avec un trouble du spectre de l'autisme ou un syndrome de Smith-Magenis, avec une quantité d'effet modérée sur l'amélioration du temps de sommeil total à 13 semaines, de 32 minutes chez des patients ayant à l'inclusion un temps de sommeil total moyen de 7 heures 30 en moyenne ; compte tenu également de l'absence de données d'efficacité comparative dans la population AMM, l'extension d'indication pédiatrique ayant été extrapolée à partir de l'efficacité déjà établie chez les enfants et adolescents de 2 à 18 ans associés au TSA et/ou un syndrome de Smith-Magenis, et malgré le besoin médical de disposer d'alternatives médicamenteuses chez ces patients.

Aujourd'hui, le laboratoire revient sur le niveau de SMR et d'ASMR. Je leur cède la parole.

**M<sup>me</sup> GOLDSZTAJN.**- Merci beaucoup. Bonjour, Monsieur le Président, Messieurs les Vice-Présidents, Mesdames et Messieurs les membres de la Commission de la transparence. Je suis Directrice Accès au marché et affaires réglementaires pour le laboratoire Biocodex et je suis

accompagnée pour cette audition du professeur Carmen Schroeder, cheffe du service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, spécialiste des troubles du sommeil au sein des hôpitaux universitaires de Strasbourg, et coordinatrice du Centre d'excellence pour les troubles du neurodéveloppement à Strasbourg.

Pour commencer, je souhaitais rappeler les différents cadres dérogatoires qui se sont succédés depuis plus de 20 ans pour permettre l'accès à la mélatonine à libération prolongée pour les enfants qui présentent des troubles du sommeil associés à des troubles neurogénétiques. Tout d'abord, il y a eu des ATU nominatives, puis la mise en place d'un cadre de prise en charge dérogatoire pour lequel la HAS a publié un avis en juin 2010, une RTU qui a été approuvée par la HAS en septembre 2015 et, pour finir, un cadre de prescription compassionnelle qui a pris fin en octobre 2025, suite à l'obtention de l'AMM dans cette indication. Enfin, je précise qu'en 2019, la Commission de la transparence a rendu un avis dans l'indication : « Troubles du sommeil associés aux troubles du spectre de l'autisme et au syndrome de Smith-Magenis, qui est un trouble neurogénétique », et a octroyé un SMR important et une ASMR IV.

Je souhaitais aussi rappeler, afin de vous expliquer notre sollicitation, l'évaluation de 2019 et vous montrer en parallèle le projet d'avis dans l'indication dont nous parlons aujourd'hui et qui a été rappelée par l'évaluatrice dans les troubles neurogénétiques. En 2019, pour l'indication incluant le syndrome de Smith-Magenis, un SMR important et une ASMR IV ont été octroyés. En 2025, dans l'indication « Troubles neurogénétiques », un SMR modéré et une ASMR V ont été proposés.

Pour ces deux avis et ces deux indications, le contexte relatif au besoin médical était identique, à savoir un besoin médical non couvert compte tenu de la fréquence des troubles du sommeil chez ces enfants, des répercussions sur la qualité de vie et sur l'apprentissage, de l'absence d'alternatives médicamenteuses en cas d'échec des mesures d'hygiène du sommeil et du besoin d'alternatives thérapeutiques adaptées en pédiatrie pour limiter ces troubles.

Dans ce contexte, nous sollicitons pour cette extension d'indication qui permet de sortir l'utilisation de la mélatonine à libération prolongée des cadres dérogatoires successifs, le même niveau de SMR et d'ASMR que ce qui a été octroyé par la Commission de la transparence en 2019 dans l'indication « TSA et syndrome de Smith-Magenis », et ce au regard de l'extrapolation cliniquement pertinente des données obtenues dans la première indication et du besoin médical non couvert.

Je vais laisser la parole au professeur Carmen Schroeder pour vous étayer ces éléments.

**M<sup>me</sup> SCHRÖDER.** - Merci beaucoup, Madame Goldsztajn, et merci beaucoup à la commission de me permettre d'apporter mon expertise à ce sujet. Pour revenir à l'étude princeps qui a étudié la mélatonine à libération prolongée pour enfants et adolescents avec TSA et troubles neurogénétiques, c'est une étude que j'ai pu coordonner pour la partie française, une étude internationale qui était la plus longue étude à ce jour menée sur deux ans, dont trois mois en double aveugle contre placebo. Effectivement, on pouvait inclure dans cette étude des enfants avec un TSA et des enfants avec tout trouble neurogénétique. Non seulement les

enfants avec un syndrome de Smith-Magenis, mais on aurait pu inclure les enfants avec un syndrome d'Angelman, une sclérose tubéreuse de Bourneville, etc.

Pourtant, sur les 125 enfants et adolescents inclus âgés entre 2 et 17 ans, les enfants étaient très majoritairement atteints d'un TSA à 96,8 % et seuls 3,2 % par un syndrome de Smith-Magenis. On peut tout à fait le comprendre si on regarde la prévalence des troubles neurogénétiques en population générale. Il s'agit de maladies extrêmement rares, dont je vous ai listé ici les incidences par nombre de naissances. Il est donc, sur une population de 125 enfants, tout à fait compréhensible, à moins qu'on ait voulu enrichir cette population, qu'il n'y ait pas tous ces troubles neurogénétiques qui ont pu être inclus.

Pourtant, la prévalence des troubles du sommeil, et je tiens vraiment à le souligner, dans cette population est extrêmement importante, et les PNDS respectifs qui existent et qui ont pour une partie été publiés même avant l'obtention de l'AMM, incluent non seulement des chapitres sur les troubles du sommeil et sur leur importance, mais ils mentionnent spécifiquement l'indication parmi les options thérapeutiques d'un traitement par mélatonine. Pour les traitements pharmacologiques, la mélatonine est vraiment chef de file à cause de son excellent profil de sécurité, entre autres.

Cette plus-value, il faut d'abord noter que c'est reconnu par les experts des différents troubles neurogénétiques, des experts du sommeil de l'enfant également. Pour cause, parce que le besoin est extrêmement important quand l'impact de ces troubles du sommeil dans les troubles neurogénétiques est tout à fait majeur. Nous avons, comme cela a été décrit aussi pour le syndrome de Smith-Magenis, un impact cognitif.

Les dimensions touchées sont avant tout l'attention pour des troubles qui seraient transitoires, mais on sait très bien que les troubles du sommeil chroniques ont un impact aussi sur l'apprentissage et la mémorisation. Le sommeil intervient très fortement dans la consolidation mnésique des apprentissages réalisés en journée.

On ne parle pas que des apprentissages scolaires, mais aussi des apprentissages procéduraux, c'est-à-dire apprendre à marcher, à coordonner ses gestes, etc. Cela explique pourquoi les trajectoires développementales sont moins bonnes si ces enfants ont également des troubles du sommeil, en plus de leurs troubles neurogénétiques.

On a de forts impacts sur la régulation des émotions. Bien sûr, on le connaît déjà chez l'enfant à développement typique, mais c'est encore plus important chez les enfants avec troubles neurogénétiques. Cette difficulté de régulation émotionnelle, notamment chez les jeunes enfants, se traduit souvent dans les troubles du comportement majeurs, notamment de l'auto- et de l'hétéro-agressivité.

Plus globalement, les troubles du sommeil ont un impact fort sur la santé mentale et le risque de développer d'autres troubles psychiatriques ou sur la santé physique. Quand les troubles du sommeil sont présents, cela a un impact tout à fait majeur sur la qualité de vie de l'enfant, de l'adolescent et de leur famille.

Je tiens vraiment à souligner que les troubles du sommeil dans cette population sont une source majeure de sur-handicap et ont une répercussion tout à fait substantielle sur la trajectoire de développement et la qualité de vie des enfants et de leurs familles.

Pour la France, ces études, vous l'avez vu, portent souvent sur de petites populations, parce que ce sont des troubles rares et sont souvent menées à l'échelle internationale. Je voulais juste vous rapporter un retour des familles par le réseau Lucioles. Ici, c'est un sondage relativement ancien du réseau Lucioles mené par Vincent Desportes, qui est professeur de neuropédiatrie et responsable de la filière DéfiSCience, et Patricia Franco, qui est professeure de pédiatrie et spécialiste du sommeil. Les deux sont lyonnais.

Le retour des familles, ce sont les enfants qui avaient majoritairement des troubles neurogénétiques qui s'accompagnent d'un handicap déjà très lourd à la base. Une grande partie était non verbale, la moitié était porteuse d'une épilepsie, et d'autres difficultés développementales ou comorbidités associées. La quasi-totalité de ces enfants, adolescents et adultes, dans ce sondage, étaient porteurs de troubles du sommeil, dont 44 % des troubles importants à très importants, et pour aller un peu plus en détail, 10 % avaient une durée de sommeil inférieure à 5 heures par nuit.

Si on regarde quel type de troubles du sommeil, ce sont des valeurs vraiment descriptives, ce sont des difficultés d'initiation au sommeil, mais suivies par des éveils nocturnes, des troubles de maintien de l'éveil, avec des réveils nocturnes qui sont souvent extrêmement longs, ce qui fait que la durée de sommeil est nettement réduite.

L'impact de ces troubles est absolument majeur sur les familles. Les familles nous décrivent souvent que c'est un peu la goutte qui fait déborder le vase, parce que c'est déjà assez lourd de faire face au handicap de son enfant, mais si en plus ni l'enfant, ni les parents, ni souvent la fratrie ne dort correctement la nuit, c'est là que ça commence encore largement à se compliquer.

Ce qui était rapporté est que non seulement leur propre qualité du sommeil est atteinte, mais il y a un impact tout à fait majeur, et tous les cliniciens ici qui travaillent avec cette population peuvent le confirmer, sur le couple aussi. Dans ce sondage, 63 % des couples passent leur nuit séparés ou avec leur enfant. Beaucoup de parents arrêtent de travailler, ce sont majoritairement des mères. On sait que c'est plus important s'il y a des troubles du sommeil associés à ces handicaps, et 11 % dans ce petit sondage consommaient des somnifères. Mais ça illustre vraiment ce que nous voyons au quotidien quand on travaille avec ces familles.

Du côté thérapeutique, nous avons cette expérience que les données de la mélatonine que nous avons étudiées dans cette étude, certes sur une population d'enfants avec TSA ou Smith-Magenis et non sur d'autres troubles neurogénétiques, sont tout à fait extrapolables aux troubles neurogénétiques. On avait vu un impact tout à fait important sur le temps total de sommeil.

Ici, je vous rapporte des données qui étaient publiées dans le RCP. Dans la partie vraiment la plus scientifique, c'est-à-dire dans la partie contre placebo, en double aveugle, il y avait un gain de 57 minutes par nuit, ce n'est pas négligeable, c'est 1 heure par nuit, cela fait 7 heures par semaine, par rapport à 9 minutes pour le placebo. La latence d'endormissement était très nettement améliorée, 39 minutes de moins par rapport à 12 minutes pour le placebo.

Sur la partie maintien du sommeil, c'est une valeur qu'on regarde aujourd'hui beaucoup, parce que c'est le sommeil non interrompu par nuit. On sait que cette phase, c'est celle qui protège le plus le développement de l'enfant, mais aussi le sommeil de l'enfant et de l'entourage. Dans cette *longest sleep episode*, le sommeil non interrompu était amélioré de 77,9 minutes par rapport à 25 minutes au contrôle.

Nous avons pu observer, ce qui est aussi une expérience clinique, c'est qu'une fois que le sommeil est amélioré, on voit une amélioration au niveau des comportements de la journée, notamment des comportements externalisant. On voit une forte amélioration sur la qualité de vie des familles qui, dans cette étude qui était après poursuite sur deux ans, se maintient également.

Je finis par vous apporter peut-être quelques éléments de mon expérience clinique supplémentaire. Je coordonne un des six centres d'excellence pour les troubles du neurodéveloppement en France, qui couvre le grand Est. Je suis également responsable d'un centre référent maladies rares à expression psychiatrique au sein de la filière DéfiScience. On voit beaucoup d'enfants avec des troubles neurogénétiques qui ont des troubles du comportement la journée, qui ont des troubles du sommeil extrêmement sévères. J'ai des consultations aussi de référence des troubles du sommeil, parce que je suis spécialiste du sommeil. J'ai fait ma formation de médecin du sommeil en parallèle de mon internat.

Ce qui est peut-être important à noter, c'est que dans cette population qui a beaucoup de réveils nocturnes de longue durée et une durée de sommeil particulièrement réduite, c'est là que la galénique à libération prolongée a une plus-value, parce qu'elle imite la courbe de sécrétion endogène de la mélatonine. C'est la mélatonine la plus efficace pour ce type de troubles que vous avez vu, les réveils nocturnes qui sont souvent très prolongés.

Le profil de sécurité est excellent. Je ne vais pas revenir là-dessus, sauf si vous avez des questions.

Peut-être pour finir, il y a ce travail mené sur les mini-comprimés qui n'ont ni goût ni odeur. Là aussi, c'est important parce qu'il y a beaucoup de troubles de l'oralité au sein de ce groupe de troubles neurogénétiques. On a vraiment une excellente compliance avec ce traitement. À partir de l'âge de 2 ans, les enfants peuvent très facilement les avaler.

Je passe la parole à Madame Goldstein pour la conclusion.

**M<sup>me</sup> GOLDSZTAJN.** - Merci beaucoup, Professeur Schroeder. Pour conclure, je voulais rappeler que SLENYTO est le seul médicament qui dispose d'une AMM dans les troubles du sommeil associés aux troubles neurogénétiques, pour lesquels le besoin médical est important et avec

Commission de Transparence

Audition - Extension d'indication - SLENYTO 1 et 5 mg  
(Insomnie chez les Enfants et Ado. De 2 à 18 ans ayant des troubles neurogénétiques) (CT-21486)

une valeur thérapeutique ajoutée identique à celle déjà reconnue dans son indication initiale. De ce fait, nous sollicitons l'alignement du niveau de SMR et d'ASMR sur l'évaluation initiale pour cette nouvelle indication correspondant aux accès dérogatoires précédemment en place, soit un SMR important et une ASMR IV.

Je vous remercie pour votre attention et nous sommes à votre disposition si vous avez des questions.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- Merci d'avoir bien respecté le temps et la clarté de vos présentations. Y a-t-il des questions de la part de la Commission ? Je vais commencer. Vous nous avez parlé effectivement de la mélatonine à libération immédiate, mais en pratique, comment utilisez-vous les deux types de mélatonine, la mélatonine à libération immédiate et la mélatonine à libération prolongée ? Est-ce deux approches de mélatonine comparables ? On a vu en évaluant la mélatonine à libération immédiate que les délais d'endormissement, la durée du sommeil, étaient à peu près équivalents dans l'utilisation de l'un ou de l'autre. Nous manquons peut-être un peu de comparaison entre les deux.

**M<sup>me</sup> SCHRÖDER.**- Je peux tout à fait répondre, même si ça sort effectivement de ce cadre. Nous faisons beaucoup de formations à ce niveau pour améliorer la prescription, parce qu'ils ne sont pas superposables. La mélatonine à libération immédiate, vous avez une présentation pour le TDAH où, effectivement, cela peut être particulièrement intéressant, parce que la mélatonine à libération immédiate va avoir la possibilité de bouger la phase de sommeil. C'est un médicament chronobiotique. Quand on le prend le soir, on va avoir un effet totalement comparable à la mélatonine à libération prolongée sur la latence d'endormissement, mais pas sur la durée du sommeil, parce que toute la phase de sommeil est avancée ni sur les réveils nocturnes. Comme c'est un chronobiotique, cela bouge la phase de sommeil. C'est très intéressant d'avoir ce mécanisme d'action dans le TDAH, par exemple, mais aussi dans tous les décalages de phase que l'on peut trouver.

Par contre, cela ne va pas suffire si on a des enfants qui ont des anomalies de la sécrétion de la mélatonine de type déficit de sécrétion ou qui ont de très longs réveils nocturnes, comme c'est le cas dans les troubles du spectre de l'autisme majoritairement, mais aussi dans les troubles neurogénétiques, comme ce dont on parle aujourd'hui, effectivement, des troubles neurogénétiques. Il y a des choses qui sont communes, bien sûr, ils se fixent au même récepteur, mais du point de vue de la galénique, c'est un pulse de biodisponibilité que vous obtenez avec la mélatonine LI, et une libération prolongée qui couvre toute la nuit et qui imite la sécrétion endogène de la mélatonine, ce n'est pas superposable. En France, on peut encore largement améliorer la prescription. Mais pour les troubles neurogénétiques, c'est la mélatonine LP qui est la molécule de choix souvent, et d'ailleurs, c'est le seul qui a l'AMM actuellement, au niveau européen.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- Il vous arrive d'utiliser les deux chez la même personne ?

**M<sup>me</sup> SCHRÖDER.**- Comme toujours, on préfère une mono-prescription, ça fait partie de nos formations. On choisit d'abord une molécule en fonction de ce qu'on cible, mais après, on



peut améliorer parfois les choses en associant les deux, surtout si on veut avancer davantage la phase de sommeil, par exemple, après une prescription de mélatonine LP qui n'aurait pas suffisamment avancé la phase, parce que ça, effectivement, la mélatonine LP ne le fait pas.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.** - Une question d'Éric Bonnefoy.

**M. Le Pr BONNEFOY-CUDRAZ, membre de la CT.** - La dose est fixe ou ajoutez-vous la dose en fonction de l'enfant, des symptômes, du contexte ?

**M<sup>me</sup> SCHRÖDER.** - Merci pour cette question très importante. On sait que pour la mélatonine, la variabilité interindividuelle est particulièrement grande. Même nous, ici, tous présents, on a des hauteurs de profil nocturne de sécrétion qui sont bien différentes. C'est pour cette raison qu'indépendamment de l'âge et du poids de l'enfant, ce qui peut parfois être contre-intuitif pour les prescripteurs, on titre individuellement. Dans le cadre de troubles neurogénétiques, on commence à 1 ou 2 milligrammes et on va progressivement augmenter. Il y a des comprimés disponibles à 1 et à 5 milligrammes, ce qui permet, en combinant, de créer tous les dosages. Par contre, on ne dépasse jamais 10 milligrammes, qui était le dosage maximal utilisé dans le cadre de l'étude, pour la libération LP. Pour la libération LI, ce ne sont pas les mêmes dosages, pas comparables, parce qu'effectivement, ce n'est pas la même biodisponibilité.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.** - Une question de Dominique Trégoures.

**M<sup>me</sup> le Dr TREGOURES, membre de la CT.** - Bonjour et merci. Je voulais revenir sur les comprimés. Pensez-vous que, puisqu'ils sont en LP, ils ne peuvent pas être écrasés. Pensez-vous qu'ils sont vraiment adaptés aux enfants de 2 ans ?

**M<sup>me</sup> SCHRÖDER.** - Ils peuvent être écrasés, mais ce n'est pas du tout souhaitable, parce que quand on écrase, on passe à la forme LI. Il y a plein d'études qui existent là-dessus, qui ont regardé quel degré d'écrasement provoque quelle partie qui passe en libération immédiate. C'est vraiment adapté. Dans l'étude, on avait 100 % de compliance. Moi aussi, quand j'ai découvert la molécule, quand on a commencé l'étude, j'avais des craintes. En fait, ça ne s'est pas du tout avéré juste. Dans la pratique de tous les jours, c'est aussi quelque chose, en très grande majorité, difficile à estimer. Je dirais que 95 % des enfants arrivent à le prendre. Les enfants qui ont finalement le plus de mal avec ça restent les enfants avec TSA et pas les enfants avec trouble neurogénétique. C'est plus par rapport à la particularité sensorielle qu'ils peuvent avoir, d'avoir un petit élément dur dans la bouche. Ceux qui, par exemple, préfèrent vraiment une alimentation mixée, ça peut être un *challenge*. Souvent, on trouve des astuces pour le prendre, mais de ma propre expérience, je n'ai jamais eu d'histoires de fausses routes. C'est-à-dire qu'on pourrait craindre si on entend « comprimés », mais ce sont des comprimés de 3 millimètres de diamètre. C'est vrai que c'est très bien fait et ça fonctionne très bien.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.** - Une question de Patrick Niaudet.

**M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.-** Je voulais savoir, en termes d'efficacité, si les résultats étaient comparables dans cette population que vous décrivez à celle que vous aviez observée dans le cadre du syndrome de Smith-Magenis.

**M<sup>me</sup> SCHRÖDER.-** Par rapport au syndrome de Smith-Magenis, les résultats sont vraiment comparables, complètement extrapolables. Mais dans le syndrome de Smith-Magenis, c'est vrai que par rapport au groupe de TSA, on a aussi plus de variabilité dans la réaction et globalement dans les troubles neurogénétiques. Ça vient aussi du fait que des comorbidités sont multiples et en fonction, je vous donne un exemple, s'il y a une épilepsie associée ou pas, un traitement antiépileptique associé ou pas. C'est là que ça apporte plus de bruit de fond et de variabilité dans la réponse, donc il faut y aller doucement, progressivement. Mais sur la question posée, l'effet de la mélatonine LP sur le syndrome de Smith-Magenis est tout à fait comparable.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.-** Merci beaucoup. Je crois qu'il n'y a plus de questions. On va vous remercier des éclaircissements que vous nous avez apportés. On va rediscuter de votre demande. On vous remercie de vous déconnecter et on vous souhaite une bonne journée.

*(Elsa Goldsztajn et Carmen Schroder quittent la séance.)*

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.-** Lors de l'évaluation la dernière fois, on avait constaté que c'était la seule mélatonine qui avait effectué un essai thérapeutique contre placebo. On avait constaté également que nous avions d'autres mélatonines qui étaient développées de manière concomitante. Je vous rappelle qu'on avait vu, il n'y a pas très longtemps, la mélatonine à libération immédiate et que nous manquions cruellement de comparaison entre les diverses mélatonines, même si on nous a bien expliqué quelles étaient les potentielles différences dans l'utilisation de l'une par rapport à l'autre. Je vous rappelle également que la mélatonine à libération immédiate, quand nous l'avions évaluée, était essentiellement sur des dossiers bibliographiques. Nous avons pris tout cela en considération et nous avons constaté aussi que les délais d'endormissement, les durées étaient à peu près équivalentes. Nous manquions donc de comparaison et nous étions revenus sur l'évaluation qui avait été faite en 2019 et nous avons considéré qu'il fallait les aligner.

Quand nous en avons rediscuté au sein du Bureau, il nous a semblé que la robustesse de la démonstration d'une part et l'absence de comparaison entre les diverses mélatonines d'autre part, nous amenaient plutôt à maintenir notre évaluation. Je ne sais pas si vous avez des questions ou des commentaires sur le sujet. Il est vrai qu'elle nous a présenté des éléments qui sont ses éléments d'expertise qui paraissent effectivement un peu convaincants.

Hugues, Catherine et Geric.

**M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.-** Je me posais la question de la discordance avec l'évaluation du syndrome de Smith-Magenis. Va-t-elle perdurer ? Dans cette indication

spécifique, va-t-il y avoir un SMR, une ASMR différente de celle des autres troubles ou faut-il tout aligner ?

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- Je ne sais pas si elle va perdurer, mais c'était bien la question qu'on s'était posée la dernière fois : ou on maintenait et on alignait sur l'évaluation qui avait été faite en 2019, ou on alignait sur les autres mélatonines, et en particulier la mélatonine à effet immédiat, eu égard au fait que les résultats étaient à peu près comparables avec l'ensemble des mélatonines. Je ne crois pas me tromper dans ce que je précise mais peut-être que la cheffe de projet pourra nous donner un petit élément complémentaire là-dessus.

Catherine Simonin.

**M<sup>me</sup> le Dr SIMONIN, membre de la CT.**- D'après ce que j'ai compris, la mélatonine à effet immédiat n'a pas le même mécanisme d'action que la mélatonine à diffusion prolongée, et cela peut être un palier à donner pour un enfant, et ne pas passer carrément à lui mettre de la mélatonine toute la nuit. Je ne sais pas.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- De là à dire qu'elle est supérieure, c'est ça le sujet. Ce sont des utilisations différentes, et effectivement, elle l'a bien précisé, quelquefois, ils utilisent les deux. C'est compliqué de dire que l'une est supérieure à l'autre. On aimerait avoir des comparaisons ou éventuellement des études de combinaison. On n'a pas eu non plus d'études de pharmacocinétique comparatives. Je crois que nous n'en avons pas dans le dossier, si je me souviens bien.

**M<sup>me</sup> le Dr SIMONIN, membre de la CT.**- Michel, les données sont-elles probantes ? Je parle du SMR, pas de la comparaison. L'ASMR est V, mais le SMR, s'il est important, ça peut donner tout de même un avantage.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- On l'avait considéré comme modeste au vu des 30 minutes gagnées dans la vitesse d'endormissement et dans la longueur et la durée du sommeil. C'est un peu ce qu'on avait considéré la dernière fois.

**M. Le Dr MAUDET, membre de la CT.**- Pour le Smith-Magenis, où c'est la même chose, on avait mis important. C'est un peu gênant d'avoir deux évaluations très différentes, alors que les effets sont à peu près comparables.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- C'est ce qu'on s'était posé comme question la dernière fois et dans le vote, nous avons tranché, puisque la question avait été posée de la même façon.

Geric.

**M. MAURA, CNAM.**- Bonjour. J'avais juste deux commentaires. Le premier, c'est de rappeler, je ne sais pas si c'était bien rappelé par l'experte, que ce produit arrive lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes. Ça reste de la seconde intention, ce n'est pas une première intention.

L'autre point, c'est que l'experte du laboratoire est tout de même cheffe de pôle en psychiatrie, avec une expérience certaine. Pourtant, elle a, à plusieurs reprises, parlé de formation et de formation continue. Il semble que la prescription ne soit pas tout de même anodine ou aussi simple que ça.

Mon deuxième commentaire, c'est de rappeler qu'aujourd'hui, sauf erreur de ma part, la prescription n'est pas restreinte aux spécialistes.

**M<sup>me</sup> le Dr VIAUX-SAVEYRON, membre de la CT.**- Si je peux me permettre, peut-être pour répondre à cette question, on est pris aussi par le fait que les gens vont spontanément en pharmacie acheter de la mélatonine, etc. Pour moi, les formations viennent aussi de là. C'est-à-dire remettre un peu à jour les praticiens par rapport à ces questions.

Un souci qu'on a au niveau des inter-secteurs, des CMP où les prescriptions, parfois, ne sont pas faites, ils ne connaissent pas les médicaments parce qu'il y a un peu cette réputation en pédopsychiatrie, « il n'y a pas de prescription ». C'est un souci qu'on a sur certains secteurs. C'est dans ce sens qu'elle parlait de formation.

Par contre, ce sont tout de même des médicaments. Je suis désolée, j'avais une réunion à 9 heures, je n'ai pas pu me brancher avant. Mais au niveau de la tolérance de la mélatonine, elle est très bonne, on n'a pas trop de souci de cet ordre. Elle veut vraiment insister sur les formations entre le LI et le LP, les indications. Reprendre un peu ces choses au niveau des équipes parce qu'on a un souci de formation au niveau des traitements.

**M. MAURA, CNAM.**- Je ne suis pas sûr que les généralistes qui prescrivent aient ce type de formation. Et je ne vais pas parler de la tolérance.

**M<sup>me</sup> le Dr VIAUX-SAVEYRON, membre de la CT.**- Oui, tout à fait.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- Je rappelle qu'il y a une méta-analyse qui vient de sortir dans le JAMA, et en ce qui concerne les mésusages qui sont constatés, les plus gros mésusages sont constatés avec la mélatonine qui est en vente libre, et en particulier dans la supplémentation alimentaire, où il peut y avoir des utilisations pendant plusieurs années, etc. Dans cette méta-analyse, il y a effectivement une approche assez large, et c'est essentiellement cette mélatonine non pharmaceutique qui est utilisée largement et qui est à l'origine des plus grands mésusages. Je vois la cheffe de projet et Audrey.

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Pour répondre sur les prescriptions, il n'y a pas de restriction de prescription. C'est un sujet qu'on avait évoqué lors de l'examen et vous n'aviez pas souhaité restreindre la prescription initiale à certains spécialistes par alignement à ADALFLEX, la mélatonine LI.

Concernant les données, je rappelle que pour ce dossier, le laboratoire n'a déposé que des données d'utilisation, le CPC, les RTU et les ATU, et des données actualisées de tolérance. Il n'y avait pas de données d'efficacité. L'indication AMM avait été extrapolée par l'EMA sur la base de données de littérature sur les troubles du sommeil chez ces patients et sur les effets

connus de la mélatonine et sur le mécanisme d'action aussi connu de la mélatonine et les données d'utilisation de RTU, CPC et ATU.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- Audrey et Hugues, et on s'arrêtera.

**M<sup>me</sup> le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.**- Oui, mais Sylvie a déjà répondu. C'était pour redire que parmi ces pathologies, il y en a un certain nombre, notamment le TDAH, qui sont identifiées comme des priorités de santé publique. On sait que l'accès aux soins n'est tout de même pas toujours si facile. Personnellement, je trouve ça plutôt bien qu'il y ait des formations qui existent et que ça puisse aider la prescription. Il faut le voir sous l'angle positif de facilitation.

**M. MAURA, CNAM.**- Totalemment, mais je ne sais pas si elles sont accessibles à tous les prescripteurs, dont les généralistes. C'est ce que je voulais dire. Je suis très content qu'il y ait des formations.

**M<sup>me</sup> le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.**- Cela dépend un peu de la motivation individuelle et de la capacité à se libérer, mais il y a plein de choses qui sont tout de même accessibles assez largement.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- Hugues.

**M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Pour pouvoir noter, j'aurais aimé qu'on me rappelle quels sont les résultats obtenus avec la mélatonine à libération immédiate. J'ai bien compris qu'il n'y avait pas d'études comparatives, mais on a des données. Voir si elles sont à peu près similaires ou très différentes, c'est la première chose.

La deuxième chose, c'est la population concernée, comme l'a dit Audrey, les TDAH, cela justifierait-il une évaluation différente des autres indications ?

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Pour la mélatonine LI, ADAFLEX, que vous avez évaluée dans le TDAH, il n'y avait qu'une étude bibliographique qui était comparative versus placebo chez des enfants âgés de 6 à 12 ans diagnostiqués avec un TDAH et une insomnie chronique qui n'était pas traitée. Le critère de jugement principal était les paramètres du sommeil évalués à quatre semaines par rapport à l'inclusion. C'était l'heure d'endormissement, la durée de sommeil et la difficulté à s'endormir. Les résultats ont démontré une supériorité de la mélatonine par rapport au placebo sur ces paramètres, avec une variation moyenne de l'heure moyenne d'endormissement de 12 minutes et une variation moyenne du temps de sommeil total de 32 minutes, ce qui était similaire à ce qu'on a pu observer avec la mélatonine LP, SLENYTO.

**M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Il n'y a pas de comparaison directe, mais c'est un peu moins bien, non ?

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Pour SLENYTO, on avait observé 32 minutes et là, on est à 30 minutes, on est à deux minutes.

**M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.-** J'avais compris 15 minutes, excusez-moi.

**Une cheffe de projet pour la HAS.-** Sur le sommeil total, il y a une trentaine de minutes pour les deux traitements, LI et LP.

**M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.-** D'accord. Merci, merci de ces précisions.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.-** On va voter maintien ou pas maintien. Après avoir discuté de tout cela et revu l'ensemble des données et de la discussion que nous avons eue précédemment. Il nous a semblé dans le Bureau qu'il fallait maintenir notre proposition. C'est soumis à votre vote, maintien ou pas maintien, et si ce n'est pas maintien, on revotera.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**M<sup>me</sup> LUZIO, pour la HAS.-** Vous étiez 22 votants. Il y a 14 voix pour le maintien et 8 voix contre.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.-** C'est le maintien des évaluations précédentes.

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