

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

Mélatonine

CIRCADIN 2 mg,

comprimé à libération prolongée

Inscription : primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 4 mars 2026

- Insomnie
- Adulte (≥ 55 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement « en monothérapie, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus »

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>CIRCADIN (mélatonine LP) est un traitement de seconde intention, en monothérapie pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus.</p> <p>La Commission rappelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> – qu'en cas d'échec des mesures d'hygiène du sommeil, le recours aux prises en charge non médicamenteuses telles que les thérapies cognitivo-comportementales est à favoriser avant toute instauration d'un traitement médicamenteux indiqué dans l'insomnie, – qu'une évaluation précise et complète de la situation médico-psycho-sociale du patient, ainsi que de ses habitudes du sommeil est à réaliser avant toute prescription d'un traitement médicamenteux indiqué dans l'insomnie, – la nécessité de poursuite des mesures d'hygiène du sommeil et les mesures non médicamenteuses en complément de l'administration de CIRCADIN (mélatonine LP).
Service médical rendu (SMR)	FAIBLE dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Pas de progrès dans la prise en charge.</p> <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des données initiales d'efficacité <i>versus</i> placebo ayant démontré une supériorité de la mélatonine LP dans deux études cliniques de phase III,

randomisée, en double-aveugle, avec une quantité d'effet modeste et une pertinence clinique discutable sur l'amélioration du score qualité du sommeil du questionnaire, avec une différence moyenne de -6,0 mm (sur 100),


- des nouvelles données d'efficacité issues d'études bibliographiques suggérant une supériorité de la mélatonine LP par rapport au placebo après 3 semaines de traitement sur la latence d'endormissement évaluée subjectivement par les patients (co-critère de jugement principal), avec une faible quantité d'effet moyenne variant de -8 à -15 minutes, selon le sous-groupe d'âge, dans un contexte où le temps de sommeil total à l'inclusion n'était pas rapporté,
- de l'absence de données robustes sur d'autres critères d'efficacité du sommeil, tels que le temps de sommeil total ou le nombre de réveils nocturnes,
- de l'absence de données comparatives robustes *versus* comparateur actif, notamment *versus* benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées, bien que cette comparaison ait été possible,
- du profil de tolérance acceptable chez le sujet âgé d'au moins 55 ans,

la Commission considère que CIRCADIN (mélatonine LP) 2 mg, comprimé à libération prolongée, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la stratégie thérapeutique du traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus, en monothérapie.

Population cible	La population cible est estimée entre 3 617 550 et 4 823 400 patients. Cependant, le nombre de patients susceptibles de recevoir ce traitement devrait être beaucoup plus restreint au regard des données actuelles de vente (données GERS).
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	8
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	8
2.2 Prise en charge actuelle	10
2.3 Couverture du besoin médical	14
3. Synthèse des données	15
3.1 Rappel des données évaluées lors de la première primo-inscription de CIRCADIN (mélatonine LP) (avis CT du 10/12/2008)	15
3.2 Données disponibles pour cette nouvelle demande de primo-inscription	16
3.3 Synthèse des données d'efficacité	16
3.3.1 Etudes de phase III <i>versus</i> placebo (Wade et al, 2010 et 2011)	16
3.3.2 Autres données	20
3.4 Synthèse des données de tolérance	20
3.4.1 Etudes de phase III <i>versus</i> placebo (Wade et al., 2010 et 2011)	20
3.5 Données du Plan de Gestion des Risques (PGR)	20
3.6 Données du Periodic Safety Update Report (PSUR)	21
3.7 Données du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)	21
3.8 Synthèse des données d'utilisation	21
3.8.1 Données de vente GERS	21
3.8.2 Données demandées par la Commission	21
3.9 Modification du parcours de soins	22
3.10 Programme d'études	22
4. Discussion	22
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	24
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	24
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	25
5.3 Service Médical Rendu	25
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	26
5.5 Population cible	26
5.6 Demande de données	27
5.7 Autres recommandations de la Commission	27
6. Annexes	28

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 – Mars 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	<p>Historique des indications et de la prise en charge de la mélatonine en France</p> <ul style="list-style-type: none">– Novembre 1998 - avril 2008 : ATU nominative pédiatrique de CIRCADIN (mélatonine LP) <p>La spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) a fait l'objet d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives chez les enfants souffrant d'un trouble du rythme veille-sommeil (TRVS) de novembre 1998 jusqu'en avril 2008.</p> <ul style="list-style-type: none">– 2007 : AMM initiale de CIRCADIN (mélatonine LP) chez l'adulte ≥ 55 ans et absence de remboursement dans cette indication <p>La spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) 2 mg, comprimé à libération prolongée a obtenu une AMM européenne en 2007 en monothérapie, pour 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.</p> <p>Dans son avis d'inscription du 10 décembre 2008¹, la Commission a octroyé un service médical rendu (SMR) faible à la spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) et a estimé qu'elle n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans l'indication de l'AMM. La spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) n'ayant cependant jamais été inscrite au Journal Officiel (JO), elle n'est actuellement pas prise en charge dans cette indication chez l'adulte de 55 ans ou plus.</p> <p>Il est à noter qu'en 2009, la HAS a été saisie par le ministère afin de rendre un avis sur le bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire de CIRCADIN (mélatonine LP) dans l'indication suivante chez l'adulte : « 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. ».</p> <p>La HAS a rendu :</p> <ul style="list-style-type: none">– 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). <p>Des spécialités génériques de CIRCADIN (mélatonine LP) ont obtenu l'AMM dans l'indication concernée entre 2021 et 2025 (spécialités commercialisées : MELATONINE VIATRIS LP et MELATONINE ZENTIVA LP, et spécialités non commercialisées : MELATONINE BLUEFISH LP et MELATONINE VENIPHARMA LP) mais n'ont à ce jour jamais été évaluées par la Commission. A noter que la spécialité MELATONINE ARROW LP (mélatonine LP) est en cours d'évaluation par la Commission.</p> <ul style="list-style-type: none">– 2011-2014 : prise en charge dérogatoire de CIRCADIN (mélatonine LP) en pédiatrie

¹ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) du 10/12/2008. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-12/circadin_-_ct-5644.pdf (consulté en ligne le 30/09/2024).

En 2009, la HAS a été saisie par le ministère afin de rendre un avis sur le bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire de CIRCADIN (mélatonine LP) dans l'indication suivante en pédiatrie : « 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 d'Angelman, syndrome de Rett, syndrome de Smith-Magenis, etc) », et 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 LP) a ainsi été prise en charge à titre dérogatoire de 2011 à 2014 dans cette indication pédiatrique, 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 Bourneville² ».

– **2015 : recommandation temporaire d'utilisation (RTU) de CIRCADIN (mélatonine LP) et élargissement de la prise en charge dérogatoire en pédiatrie**

Par la suite, l'ANSM a octroyé en juillet 2015 une 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 bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire de CIRCADIN (mélatonine LP) dans cette indication pédiatrique élargie 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 (mélatonine LP) 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 (CPC, anciennement nommé RTU) a été renouvelé pour 3 ans le 1^{er} octobre 2018 et a pris fin le 1^{er} octobre 2021⁴.

– **2018 : AMM pédiatrique des spécialités SLENYTO (mélatonine LP) et CPC en pédiatrie**

Les spécialités SLENYTO (mélatonine LP) 1 mg et 5 mg, comprimé ont 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 ». Lors de leur inscription en 2019⁵, 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

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 ANSM. CIRCADIN. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/circadin-2-mg-comprime-a-liberation-prolongee> (consulté en ligne le 02/02/2026).

⁵ Avis de la Commission de la Transparence des spécialités SLENYTO (mélatonine LP) du 26/06/2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17549_SLENYTO_PIC_INS_Avis2_CT17549.pdf (consulté en ligne le 02/02/2026).

liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics depuis 2020 (JO du 01/04/2020^{6,7}).

Aussi, SLENYTO (mélatonine LP) fait l'objet d'un CPC depuis le 26 mars 2021, ayant été renouvelé le 25 octobre 2024 puis 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) ».

Par ailleurs, SLENYTO (mélatonine LP) a obtenu une extension d'indication dans 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 ». La Commission a octroyé un SMR modéré et a considéré que SLENYTO (mélatonine LP) n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge⁸.

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

Trois 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) et MELATONINE UNIMEDIC PHARMA 1 mg/mL, solution buvable (AMM du 08/01/2025). Ces spécialités sont en cours d'évaluation par la Commission,
- les spécialités SLENYTO (mélatonine LP) 1 mg et 5 mg, comprimé à libération prolongée (extension d'indication du 17/03/2025). La Commission a octroyé à SLENYTO (mélatonine LP) un SMR modéré et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique⁹.

– **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).

⁶ Arrêté du 24 mars 2020 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. JORF n°0079 du 1er avril 2020. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041774023?init=true&page=1&query=slenyto&searchField=ALL&tab_selection=all (consulté en ligne le 02/02/2026).

⁷ 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 1er avril 2020. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041774033?init=true&page=1&query=slenyto&searchField=ALL&tab_selection=all (consulté en ligne le 02/02/2026).

⁸ Avis de la Commission de la Transparence des spécialités SLENYTO (mélatonine LP) du 04/02/2026. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21486_SLENYTO_troubles_neurog%C3%A9n%C3%A9tiques_PIC_EI_AvisDef_CT21486.pdf (consulté en ligne le 11/02/2026).

⁹ Avis de la Commission de la Transparence des spécialités SLENYTO (mélatonine LP) du 17/12/2025. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21487_SLENYTO_TDAH_PIC_EI_AvisDef_CT21487.pdf (consulté en ligne le 11/02/2026).

	<p>– Compléments alimentaires à base de mélatonine</p> <p>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)¹⁰.</p>
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « CIRCADIN (mélatonine LP) est indiqué, en monothérapie, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus »
DCI (code ATC) Présentations concernées	Mélatonine (N05CH01) CIRCADIN 2 mg, comprimé à libération prolongée – plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 224 998 5 7) – 30 plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 1 comprimé(s) (CIP : 34009 303 210 7 2)
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) : 29/06/2007 Plan de Gestion des Risques (PGR) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste II
Posologie dans l'indication évaluée	« La posologie recommandée est de 2 mg une fois par jour, 1 à 2 heures avant le coucher et après le repas. Cette posologie peut être poursuivie pendant une période allant jusqu'à 13 semaines. » Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un agoniste des récepteurs de la mélatonine.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Pour l'Europe : pris en charge au Royaume-Uni et en Allemagne dans l'indication AMM. – Pour les Etats-Unis : non pris en charge.
Rappel des évaluations précédentes	La Commission a déjà évalué en 2007 une demande de primo-inscription de la spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) dans cette même indication, à savoir « en monothérapie, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus » et lui a octroyé un SMR conditionnel faible de 18 mois et une ASMR V ¹¹ . A noter que le maintien du SMR était lié à l'appréciation de la mesure de l'impact de l'utilisation de CIRCADIN (mélatonine LP) sur la consommation des hypnotiques de type benzodiazépines ou apparentés en France et devait être réévalué dans les 18 mois à compter de la date d'inscription sur la liste

¹⁰ ANSES. Avis de l'ANSES relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2016SA0209.pdf> (consulté en ligne le 02/02/2026).

¹¹ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) du 10/12/2008. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-12/circadin_-_ct-5644.pdf (consulté en ligne le 30/09/2024).

	des spécialités remboursables aux assurés sociaux, au vu des résultats de suivi demandés par la Commission (avis du 10/12/2008). Cependant, la spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) n'a jamais été inscrite au JO.
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 18 février 2026 • Date d'adoption : 4 mars 2026 – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'insomnie est définie par les classifications internationales^{12,13} comme un trouble d'endormissement, ou un trouble de maintien du sommeil ou par un réveil précoce, survenant au moins 3 fois par semaine et ayant des conséquences sur le fonctionnement diurne, malgré de bonnes conditions de sommeil.

L'insomnie à court terme (ou aigue) est définie par des troubles du sommeil présents durant une période inférieure à 3 mois. Au-delà de 3 mois, il s'agit d'insomnie chronique.

L'insomnie est considérée comme légère lorsqu'elle est présente 1 nuit par semaine avec un faible retentissement diurne, modérée lorsqu'elle est présente 2 ou 3 nuits par semaine et sévère lorsqu'elle est présente 4 nuits ou plus par semaine, avec un retentissement diurne significatif (de la fatigue à l'altération des performances psychomotrices) dans les deux derniers cas¹⁴.

Il est estimé que l'insomnie à court terme est induite par des facteurs temporaires tels que les facteurs environnementaux (bruit, déménagement, etc.), une mauvaise hygiène du sommeil ou tout événement susceptible de perturber le sommeil (stress, douleur, deuil, etc.) alors que l'insomnie chronique découle de 3 facteurs : un facteur prédisposant (facteur génétique, biologique, psychosocial, etc.), un facteur précipitant (événement familial, médical, personnel, professionnel, etc.) et un facteur d'entretien (comportement ou stratégie inadaptés, croyances erronées sur le sommeil, etc.).

A noter que chez le sujet âgé, on observe des modifications physiologiques du cycle du sommeil, avec un sommeil plus léger, plus fragmenté et plus étalé sur le nyctémère, et des conséquences diurnes plus marquées qu'à l'âge moyen, avec un ralentissement psychomoteur¹⁴.

Trois types d'insomnie sont identifiés :

- sans comorbidité : insomnie psychophysiologique (conditionnement mental et physiologique qui s'oppose au sommeil, indépendamment de pathologies anxieuses ou dépressives) ou insomnie par mauvaise perception du sommeil (plaintes d'insomnie avec des résultats normaux d'enregistrement du sommeil),
- avec comorbidité : insomnie liée à une pathologie mentale (état dépressif, troubles bipolaires ou anxieux, attaques de panique, etc.) ou à une pathologie physique (douleur, hyperthyroïdie, épilepsie, troubles respiratoires, cardiopathies, etc.),

¹² Sateia M.J. International Classification of Sleep Disorders, Third Edition (ICSD-3). Chest. 2014;146(5):1387-1394

¹³ American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). 2016

¹⁴ HAS/SFTG. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. 2006.

- liée à un médicament ou une substance perturbant le sommeil : psychostimulant (caféine, nicotine, cannabis, cocaïne, etc.), alcool, médicament (cortisone, dérivé amphétaminique, etc.), aliment ou toxique, etc.

L'insomnie est qualifiée d'insomnie primaire lorsque celle-ci n'est pas liée à un autre trouble somatique ou mental, sans comorbidité évidente. Dans le cas contraire, elle sera qualifiée d'insomnie secondaire. L'insomnie primaire est moins fréquente chez les personnes âgées et résulte d'un conditionnement mental et physique qui s'oppose au sommeil, en l'absence de pathologie anxieuse ou dépressive. Elle entraîne le plus souvent des difficultés d'endormissement. L'insomnie secondaire entraîne surtout des troubles de la maintenance du sommeil¹⁵. A noter que le DSM-V a abandonné la distinction entre insomnie primaire et secondaire, au profit du trouble de l'insomnie, basé sur le retentissement fonctionnel et la chronicité.

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

Le diagnostic de l'insomnie repose essentiellement sur une évaluation clinique composée d'un entretien approfondi avec le patient.

Les critères diagnostiques de l'insomnie chronique chez l'adulte sont les suivants¹⁶ :

- la plainte principale est une insatisfaction concernant la quantité ou la qualité du sommeil, accompagnée d'un ou plusieurs des symptômes suivants : difficulté à initier le sommeil, difficulté à maintenir le sommeil caractérisée par des éveils fréquents ou des problèmes à se rendormir après un éveil nocturne, et réveil matinal précoce avec incapacité à se rendormir,
- les difficultés du sommeil causent une détresse importante ou une perturbation du fonctionnement diurne avec un ou plusieurs des symptômes suivants : fatigue ou manque d'énergie, somnolence diurne, difficultés cognitives (attention, concentration, mémoire), perturbation de l'humeur (irritabilité, dysphorie), troubles du comportement (hyperactivité, impulsivité, agressivité), problème occupationnel ou académique, problème interpersonnel ou social,
- l'insomnie est présente au moins 3 nuits par semaine depuis au moins 3 mois,
- les difficultés de sommeil sont présentes en dépit de circonstances adéquates pour dormir,
- l'insomnie n'est pas mieux expliquée ou ne se présente pas exclusivement dans le cadre d'un autre trouble du sommeil, ou un autre trouble mental ou psychiatrique, et n'est pas attribuable aux effets physiologiques d'une substance.

Une évaluation clinique du cycle veille-sommeil, des antécédents de sommeil, des troubles somatiques, psychologiques et psychiatriques, ainsi qu'un examen physique sont à réaliser pour diagnostiquer l'insomnie. Une recherche de tout traitement médicamenteux ou toute autre substance (alcool, caféine, nicotine ou drogues) qui pourraient perturber le sommeil doit être effectuée. L'utilisation de questionnaires et d'agendas de sommeil et, si nécessaire, le recours à des mesures supplémentaires (analyse de sang, ECG, EEG, tomographie par ordinateur/IRM, marqueurs circadiens) peut être envisagé.

Les conséquences de l'insomnie consistent en une altération du fonctionnement diurne, physique, psychique et social, indépendamment de comorbidités éventuelles, et altèrent la qualité de vie des patients. L'insomnie est un facteur de risque de maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque chronique, etc.), d'obésité, de dyslipidémies ou de diabète de type 2. Les études épidémiologiques rapportent un lien entre troubles du sommeil et

¹⁵ Amatéis C., Bula C. Insomnia in the elderly. Rev Med Suisse. 2007;3(132):2537-8, 2540-1.

¹⁶ American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). 2016

troubles neurologiques (maladies neurodégénératives, troubles cognitifs) et psychiatriques (dépression, anxiété, troubles émotionnels). L'insomnie entraîne également un risque accru d'accidents de la route et d'accidents du travail (respectivement, multipliés par 8 et par 4,5¹⁷) ou domestiques.

Épidémiologie

La prévalence estimée de l'insomnie est de 15 à 20% chez l'adulte en France¹⁸. La fréquence de l'insomnie est plus importante chez les femmes que chez les hommes, et sa prévalence augmente avec l'âge¹⁹.

2.2 Prise en charge actuelle

Chez le sujet âgé, l'objectif général de la prise en charge de l'insomnie est l'entretien ou la restauration du cycle éveil-sommeil en promouvant l'éveil diurne, la pratique d'activités physiques ou intellectuelles, un horaire de coucher tardif, le respect d'horaires de lever, l'exposition à la lumière naturelle ou en limitant ou arrêtant la sieste, etc.

Dans tous les cas d'insomnie, et avant toute autre initiative, il convient de s'assurer que les règles d'hygiène du sommeil et de l'équilibre du cycle éveil-sommeil sont réunies. Ces règles peuvent parfois suffire à restaurer le sommeil en cas d'insomnie légère et sans comorbidité mais s'avèrent le plus souvent insuffisantes en cas d'insomnie modérée ou sévère.

Les règles d'hygiène du sommeil sont les suivantes²⁰ :

- dormir selon les besoins, mais pas plus ; éviter les siestes longues (> 1 heure) ou trop tardives (après 16 heures),
- adopter un horaire régulier de lever et de coucher. Pour les personnes âgées, retarder le coucher,
- limiter le bruit, la lumière et une température excessive dans la chambre à coucher,
- éviter les psychostimulants (caféine, thé, alcool et nicotine),
- pratiquer un exercice physique dans la journée plutôt que le soir (en général pas après 17 heures),
- privilégier une alimentation légère le soir,
- en cas de difficulté d'endormissement, bien marquer le moment du réveil (douche, exercice physique, ambiance lumineuse forte) et éviter la lumière forte et l'activité physique le soir,
- en cas de réveil matinal trop précoce, ne pas trainer au lit après le réveil et favoriser l'activité physique et utiliser une ambiance lumineuse forte le soir.

Les recommandations européennes²¹ préconisent en première intention une approche non pharmacologique basée sur les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) devant toute insomnie chronique. Ces techniques regroupent différentes méthodes : la psychoéducation, la restriction de sommeil, le

¹⁷ INSERM. Insomnie, un trouble neurobiologique et psychologique. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/insomnie> (consulté en ligne le 13/11/2024).

¹⁸ Santé Publique France. Epidémiologie de l'insomnie en France : état des lieux. Disponible sur : <https://www.santepublique-france.fr/determinants-de-sante/sommeil/documents/article/epidemiologie-de-l-insomnie-en-france-etat-des-lieux> (consulté en ligne le 10/02/2026).

¹⁹ Riemann D., et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J Sleep Res.2017;26(6):675-700.

²⁰ HAS/SFTG. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. 2006.

²¹ Riemann D., Espie C.A., Altena E., et al. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. J Sleep Res. 2023.

contrôle du stimulus, les techniques de relaxation, la thérapie cognitive proprement dite. Elles ont démontré une efficacité à court terme sur le temps de latence du sommeil et le nombre d'éveils en cours de nuit, en particulier la méthode de contrôle du stimulus.

En cas d'insuffisance ou d'échec des TCC, la prescription d'un traitement médicamenteux est recommandée en seconde intention, reposant sur^{21,22} :

- les benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées, à court terme (≤ 4 semaines), en cas d'insomnie sévère. Néanmoins, les benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées doivent être utilisées avec prudence chez le sujet âgé : le choix d'une molécule à demi-vie courte prescrite à demi-dose par rapport à l'adulte jeune est préconisé²³. En effet, la prise de benzodiazépines hypnotiques ou molécules apparentées expose tout particulièrement le patient âgé à des chutes et à leurs conséquences, ainsi qu'à des altérations cognitives et à des accidents de la voie publique. Cette prescription ne doit s'inscrire que dans une stratégie à court terme, en recherchant la plus faible dose efficace, individuelle, et pour une période limitée de quelques jours à 4 semaines maximum, incluant la phase d'arrêt progressif.

Pour rappel, le choix d'un hypnotique sera motivé par le profil d'insomnie du patient (insomnie d'endormissement, difficulté de maintien du sommeil ou réveil matinal prématuré), le délai et la durée d'action de la molécule (liée à la dose utilisée et la demi-vie de la molécule), le risque d'interactions médicamenteuses (notamment avec d'autres psychotropes), l'état physiologique du patient (âge, état rénal et hépatique) et le type d'activités susceptibles d'être pratiquées par le patient au décours de la prise. Ces molécules ont une faible efficacité ayant été évaluée à très court terme et comportent de nombreux effets indésirables²⁴. En particulier, le patient devra être informé des risques de troubles de la mémoire, de somnolence, de troubles du comportement et de chutes ainsi que de phénomènes de tolérance pharmacologique et de dépendance²³.

- les antagonistes des récepteurs à l'orexine pouvant être utilisés pour une période allant jusqu'à 3 mois. Un traitement à plus long terme peut être instauré dans certains cas, les avantages et les inconvénients devant être discutés au cas par cas.

La spécialité QUVIVIQ (daridorexant) dispose d'une AMM chez l'adulte pour le traitement de l'insomnie caractérisée par des symptômes présents depuis au moins 3 mois et avec un impact significatif sur le fonctionnement pendant la journée. La Commission a évalué cette spécialité le 24 mai 2023 et lui a octroyé un SMR modéré et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique²⁵. A noter que la Commission a souhaité disposer de données complémentaires permettant de décrire les caractéristiques des patients traités par QUVIVIQ (daridorexant) en France, les conditions d'utilisation de QUVIVIQ (daridorexant) en France et l'efficacité de QUVIVIQ (daridorexant), incluant la qualité de vie, dans un délai de 3 ans pour les résultats intermédiaires et de 5 ans pour les résultats finaux (à la date de l'avis),

- la mélatonine à libération prolongée chez les patients âgés de 55 ans ou plus pouvant être efficace dans certains cas, pour une période allant de 3 semaines jusqu'à 3 mois^{26,27}.

²² Vecchierini M.F., Kilic-Huck U. and Quera-Salva M.A. Melatonin (MEL) and its use in neurological diseases and insomnia: Recommendations of the French Medical and Research Sleep Society (SFRMS). Rev Neurol. 2021;177(3):245-259.

²³ HAS/SFTG. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. 2006.

²⁴ HAS. Fiche Bon Usage du Médicament. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie ? 2015.

²⁵ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité QUVIVIQ (daridorexant). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20159_QUVIVIQ_PIC_INS_AvisDef_CT20159_EPI773.pdf (consulté en ligne le 12/11/2024).

²⁶ Riemann D., Espie C.A., Altena E., et al. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. J Sleep Res. 2023.

²⁷ Vecchierini M.F., Kilic-Huck U. and Quera-Salva M.A. Melatonin (MEL) and its use in neurological diseases and insomnia: Recommendations of the French Medical and Research Sleep Society (SFRMS). Rev Neurol. 2021;177(3):245-259.

La Commission a évalué la spécialité princeps CIRCADIN (mélatonine LP) en décembre 2008 dans le cadre d'une demande d'inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités dans la même indication AMM et lui a octroyé un SMR conditionnel faible et une ASMR V pour une durée de 18 mois. Compte-tenu du SMR conditionnel, la Commission avait souhaité disposer de données permettant d'évaluer l'impact de l'utilisation de CIRCADIN (mélatonine LP) sur la consommation d'hypnotiques de type benzodiazépines et apparentés en France (notamment données de suivi à 18 mois des remboursements CNAMTS, données de ventes d'hypnotiques et co-prescriptions hypnotiques/CIRCADIN) et, d'une étude post-inscription de suivi des patients traités par CIRCADIN (caractéristiques des patients, conditions d'utilisation, impact sur le parcours de soins des patients) (avis CT du 10/12/2008²⁸). Jusqu'à ce jour, la spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) n'avait pas été réévaluée par la Commission et n'est pas inscrite au JO.

A noter que la mélatonine à libération immédiate n'est pas recommandée dans le traitement de l'insomnie primaire du sujet âgé de 55 ans ou plus^{29,30}.

A noter que les antihistaminiques H1 indiqués dans le traitement des insomnies transitoires ou occasionnelles, à savoir THERALENE (alimémazine), PHENERGAN (prométhazine) et DONORMYL (doxylamine) ne sont pas recommandés chez le sujet âgé³¹.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées				
IMOVANE 3,75 mg, comprimé pelliculé IMOVANE 7,5 mg, comprimé pelliculé sécable (zopiclone) Sanofi-Aventis France et leurs génériques	Les indications sont limitées au traitement de courte durée des troubles sévères du sommeil chez l'adulte : – Insomnie occasionnelle, – Insomnie transitoire.	16/09/2015 (RI)	Faible	Sans objet.
STILNOX, comprimé pelliculé sécable (zolpidem) Sanofi-Aventis France et ses génériques		08/02/2017 (RI)	Faible	Sans objet.

²⁸ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) du 10/12/2008). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-12/circadin_-_ct-5644.pdf (consulté en ligne le 30/09/2024).

²⁹ Riemann D., Espie C.A., Altena E., et al. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. J Sleep Res. 2023.

³⁰ Vecchierini M.F., Kilic-Huck U. and Quera-Salva M.A. Melatonin (MEL) and its use in neurological diseases and insomnia: Recommendations of the French Medical and Research Sleep Society (SFRMS). Rev Neurol. 2021;177(3):245-259.

³¹ HAS/SFTG. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. 2006.

HAVLANE, comprimé sécable (loprazolam) Sanofi-Aventis France	Traitement symptomatique de courte durée de l'insomnie chez l'adulte dans les cas suivants : – Insomnie occasionnelle, – Insomnie transitoire. Les benzodiazépines sont indiquées seulement lorsque le trouble est sévère, invalidant ou provoquant chez l'individu une profonde détresse.	21/09/2016 (RI)	Faible	Sans objet.
MOGADON, comprimé sécable (nitrazépam) Meda Pharma	Les indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil dans les cas suivants : – Insomnie occasionnelle, – Insomnie transitoire.	25/06/2014 (réévaluation)	Faible	Sans objet.
NUCTALON, comprimé (estazolam) Takeda France SAS		25/06/2014 (réévaluation)	Faible	Sans objet.
LORMETAZEPAM 1 mg et 2 mg, comprimé sécable** (lormétazépam) Arrow Génériques	Traitement à court terme de l'insomnie. Les benzodiazépines sont uniquement indiquées lorsque les troubles sont sévères, invalidants ou provoquant une détresse extrême.	07/09/2016 (RI)	Faible	Sans objet.
NOXIBEN, comprimé pelli- culé (eszopiclone) G.L. Pharma GmbH	Traitement des insomnies chez l'adulte, habituellement sur une courte durée. L'utilisation de benzodiazépines ou de substances apparentées aux benzodiazépines est indiquée uniquement en cas de troubles sévères, invalidants ou générant une détresse extrême.	15/12/2021 (Inscription)	Faible	ASMR V dans la stratégie thérapeutique

Antagoniste des récepteurs à l'orexine

QUVIVIQ, comprimé pelli- culé (daridorexant) Idorsia Pharmaceuticals	Chez l'adulte pour le traitement de l'insomnie caractérisée par des symptômes présents depuis au moins 3 mois et avec un impact significatif sur le fonctionnement pendant la journée.	24/05/2023 (Inscription)	Modéré	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique
---	--	-----------------------------	--------	---

RI : renouvellement d'inscription ; ** La spécialité princeps NOCTAMIDE (lormétazépam, laboratoire Bayer Healthcare SAS) est en arrêt de commercialisation depuis le 13 novembre 2019 pour le dosage à 1 mg et depuis le 21 janvier 2020 pour le dosage à 2 mg. Néanmoins, les spécialités génériques à base de lormétazépam demeurent commercialisées.

L'ensemble des traitements médicamenteux mentionnés dans le tableau 1 ci-dessus sont à ce jour pris en charge en France.

La spécialité générique MELATONINE ARROW LP (mélatonine LP) 2 mg dispose d'une AMM dans la même indication que CIRCADIN (mélatonine LP) mais son évaluation par la Commission est en cours à la date du présent avis. Elle est retenue comme un comparateur cliniquement pertinent dans l'attente de cette évaluation et sous réserve des conclusions de la Commission.

Des préparations magistrales ou hospitalières à base de mélatonine sont réalisées³².

³² ANSM. Préparations à base de mélatonine, recommandations. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/27/20201027-preparations-a-base-de-melatonine-recommandations-25042018.pdf> (consulté en ligne le 07/11/2024).

La mélatonine est également disponible en vente libre sous la forme de compléments alimentaires (dosage inférieur à 2 mg) pour lesquels un avis a été rendu par l'ANSES³³.

A noter que les spécialités SLENYTO (mélatonine LP) sont disponibles en France 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 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, ainsi que 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. Ces spécialités ne constituent donc pas un comparateur cliniquement pertinent de CIRCADIN (mélatonine LP).

Trois autres spécialités à base de mélatonine LI disposent également d'une indication AMM 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, ADAFLEX, VOQUILY et MELATONINE UNIMEDIC PHARMA mais ne sont pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents de CIRCADIN (mélatonine LP).

Les traitements antihistaminiques H1 indiqués dans le traitement des insomnies transitoires ou occasionnelles, à savoir THERALENE (alimémazine), PHENERGAN (prométhazine) et DONORMYL (doxylamine) ne sont pas recommandés chez le sujet âgé³⁴. Ces spécialités ne constituent donc pas un comparateur cliniquement pertinent de la spécialité CIRCADIN (mélatonine LP).

➔ Traitements non-médicamenteux

L'hygiène du sommeil et les TCC peuvent être proposées devant toute insomnie autre qu'occasionnelle.

Les TCC reposent sur différentes méthodes dont :

- la psychoéducation,
- la restriction de sommeil,
- le contrôle du stimulus,
- les techniques de relaxation,
- la thérapie cognitive proprement dite.

Au stade de la prescription d'un traitement pharmacologique, les mesures correctives non médicamenteuses sont poursuivies.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de thérapeutiques avec une efficacité supérieure et un meilleur profil de tolérance, en échec des thérapies non médicamenteuses.

³³ 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>

³⁴ HAS/SFTG. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. 2006.

3. Synthèse des données

3.1 Rappel des données évaluées lors de la première primo-inscription de CIRCADIN (mélatonine LP) (avis CT du 10/12/2008³⁵)

« Les deux études cliniques de phase III déposées auprès du CHMP en 2005 ont montré une efficacité modeste de CIRCADIN (mélatonine LP) administré pendant 3 semaines à la posologie fixe de 2 mg/j sur la qualité du sommeil et le comportement au réveil mesurés par les scores QOS et BFW du questionnaire LSEQ chez des patients ambulatoires de plus de 55 ans ayant une insomnie primaire. La sévérité de l'insomnie des patients inclus n'a pas été précisée dans l'étude NEURIM VII.

Les variations moyennes des scores QOS ont été supérieures sous mélatonine LP à celles observées sous placebo (différence entre traitement de -4 et -6 mm). Les variations moyennes des scores BFW ont été supérieures sous mélatonine LP à celles observées sous placebo (différence entre traitement de -3 et -9 mm).

Ces variations de scores sur une échelle allant de -50 à +50 mm sont modestes et de pertinence clinique limitée.

Une amélioration d'au moins 10 mm du score QOS et du score BFW a été observée chez 26% des patients sous mélatonine LP *versus* 15% des patients sous placebo dans l'étude NEURIM IX et chez 47% *versus* 27% dans l'étude NEURIM VII.

L'analyse des données n'a pas montré de différence de variation des scores AFS relatifs à la qualité du réveil entre les deux groupes. Seule l'étude NEURIM IX a montré une différence de variation très modeste du score relatif à l'endormissement (GTS -3,3 mm) *versus* placebo.

Ces paramètres du sommeil ont évolué vers les scores initiaux après l'arrêt du traitement.

Les données cliniques de CIRCADIN (mélatonine LP) sont en faveur d'un rapport efficacité/tolérance favorable à court terme. Néanmoins, les résultats cliniques obtenus sous CIRCADIN (mélatonine LP) ne concernent pas la population gériatrique des personnes de plus de 65 ans polypathologiques ou très âgées, parfois polymédicamentées.

Les risques d'interactions médicamenteuses, cinétiques (métabolisme hépatique par le cytochrome P450 (CYP1A1/1A2)) et pharmacodynamiques, notamment avec d'autres psychotropes, peuvent être limitants. La prudence s'impose lors de l'administration de la mélatonine chez l'insuffisant rénal. CIRCADIN (mélatonine LP) est déconseillé chez l'insuffisant hépatique.

Par contre, aucun phénomène de sevrage ou d'effet rebond n'a été mis en évidence au cours du développement du produit. Le Plan de Gestion des Risques européen inclut une étude évaluant la survenue de symptômes à l'arrêt d'un traitement par CIRCADIN (mélatonine LP).

Le maintien de l'efficacité de la mélatonine LP dans l'insomnie chronique n'a pas été évalué ; il n'existe pas de données d'efficacité issues d'études contrôlées pour des durées de traitement supérieures à 3 semaines.

La Commission regrette l'absence d'études comparatives directes *versus* traitements actifs, médicamenteux et non médicamenteux ».

³⁵ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) du 10/12/2008. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-12/circadin_-_ct-5644.pdf (consulté en ligne le 30/09/2024).

3.2 Données disponibles pour cette nouvelle demande de primo-inscription

L'évaluation de CIRCADIN (mélatonine LP) repose sur deux études bibliographiques^{36,37} comparatives *versus* placebo randomisées, en double-aveugle réalisées dans un sous-groupe de patients âgés de 65 à 80 ans (étude Wade et al. 2010) et dans un sous-groupe de patients âgés de 55 ans ou plus (étude Wade et al. 2011) atteints d'insomnie primaire après 3 semaines de traitement.

Le laboratoire a également fourni une étude bibliographique prospective³⁸ non comparative évaluant l'efficacité et la tolérance de la mélatonine LP de 6 à 12 mois chez des patients âgés de 20 à 80 ans atteints d'insomnie primaire. Compte-tenu des faiblesses méthodologiques de l'étude (caractère non comparatif et ouvert de l'étude et statistiques descriptives) et de la durée de l'étude ne correspondant pas à la durée d'administration de CIRCADIN (mélatonine LP), cette étude ne sera pas décrite dans le présent avis.

3.3 Synthèse des données d'efficacité

3.3.1 Etudes de phase III *versus* placebo (Wade et al, 2010³⁹ et 2011⁴⁰)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III de supériorité, comparative *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, multicentrique, réalisée en Ecosse dont l'objectif était de démontrer si l'efficacité à court terme (3 semaines) de la mélatonine LP était liée à de faibles niveaux de mélatonine endogène (dans un sous-groupe de patients âgés de 18 à 80 ans) ou à l'âge (dans un sous-groupe de patients âgés de 65 à 80 ans) par rapport au placebo (étude Wade et al., 2010) et dans un sous-groupe de patients âgés de 55 ans ou plus (étude Wade et al., 2011) atteints d'insomnie primaire après 3 semaines de traitement.

Cette étude comportait 4 phases :

- Une période de *run-in* en simple aveugle par placebo de 2 semaines,
- Une période de traitement randomisée en double-aveugle de 3 semaines,
- Une période d'extension randomisée en double-aveugle de 26 semaines,
- Une période de *run-out* (retrait) en simple aveugle par placebo de 2 semaines.

Traitements reçus

Un total de 791 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1:1) dans la phase de traitement de 3 semaines pour recevoir le soir 1 à 2 heures avant le coucher :

³⁶ Wade A.G., Ford I., Crawford G., et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *Randomized Controlled Trial BMC Med.* 2010;16:8:51.

³⁷ Wade A.G., Crawford G., Ford I., et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Randomized Controlled Trial Curr Med Res Opin.* 2011;27(1):87-98.

³⁸ Lemoine P., Garfinel D., Laudon M., et al. Prolonged-release melatonin for insomnia - an open-label long-term study of efficacy, safety, and withdrawal. *Ther Clin Risk Manag.* 2011;7:301-11.

³⁹ Wade A.G., Ford I., Crawford G., et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *Randomized Controlled Trial BMC Med.* 2010;16:8:51.

⁴⁰ Wade A.G., Crawford G., Ford I., et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Randomized Controlled Trial Curr Med Res Opin.* 2011;27(1):87-98.

- Groupe mélatonine LP (N=395 patients) : mélatonine LP 2 mg en comprimé à libération prolongée, administrée par voie orale,
- Groupe placebo (N=396 patients) : placebo administré par voie orale.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : âge (< 65 ans ou ≥ 65 ans), taux de 6-sulphatoxymélatonine (principal métabolite urinaire de la mélatonine, faible ≤ 8 µg/nuit ou élevé > 8 µg/nuit) et centre. A noter que pour l'étude de Wade et al., 2011, le découpage de l'âge était étendu de la manière suivante : 18-80 ans, 18-54 ans et 55-80 ans.

A l'issue de la phase de traitement de 3 semaines, les patients pouvaient entrer dans une phase d'extension de 26 semaines. Les patients du groupe mélatonine LP poursuivaient leur traitement et les patients du groupe placebo étaient de nouveau randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir la mélatonine LP ou un placebo, selon le même schéma d'administration que celui de la phase de traitement.

Les traitements concomitants suivants n'étaient pas autorisés au cours de l'étude : psychotropes, neuroleptiques, antiépileptiques, barbituriques, antidépresseurs, anxiolytiques, lithium, antihistaminiques de 1^{ère} génération, hypnotiques ou traitement utilisé comme hypnotique (benzodiazépine, zopiclone, zolpidem, buspirone et hydroxyzine).

Population de l'étude

Pour être inclus, les patients devaient être âgés de 18 à 80 ans, avoir une insomnie primaire selon les critères du DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*), et une latence d'endormissement > 20 min, sans utilisation de benzodiazépines ou molécules apparentées au cours des 2 semaines précédant l'étude ou de traitements psychotropes dans les 3 mois précédant l'étude et, ne présentant pas de troubles psychiatriques ou de troubles du sommeil secondaires.

Un total de 930 patients a été inclus dans l'étude entre octobre 2006 et décembre 2008, 791 (85,1%) ont été randomisés dans la période de traitement, et parmi eux, 711/791 (90,0%) ont poursuivi la période d'extension. La population ITT⁴¹ était constituée de 746 patients, 373 dans chacun des groupes de traitement.

Au total, 746/791 (94,3%) patients ont terminé la période de traitement de 3 semaines⁴² et 555/711 (78,1%) ont terminé la période d'extension de 6 mois. Parmi les 5,4% (43/791) de patients ayant interrompu la période de traitement de 3 semaines, 44,2% (19/43) ont retiré leur consentement, 20,9% (9/43) ont été perdus de vue et 11,6% (5/43) ont eu un ou des événement(s) indésirable(s) (EI).

Les caractéristiques démographiques de la population totale de l'étude âgée de 18 à 80 ans étaient comparables entre les 2 groupes de traitement. L'âge moyen (ET) des patients était de 61,7 (10,2) ans. Un total de 578 (73,1%) patients était âgé de 55 ans et plus, avec 294 patients dans le groupe mélatonine LP et 284 dans le groupe placebo, et un total de 281 (35,5%) patients était âgé de 65 à 80 ans, avec 137 patients dans le groupe mélatonine LP et 144 dans le groupe placebo. Un total de 11,7% (84/722) des patients utilisaient des analgésiques (codéine). La latence d'endormissement moyenne de la population totale de l'étude à la randomisation (ET) était de 76,4 (63,2) minutes dans le groupe mélatonine LP et de 71,2 (60,1) minutes dans le groupe placebo.

Le sous-groupe de patients âgés de 65 à 80 ans était constitué de 281 patients, avec 137 dans le groupe mélatonine LP et 144 dans le groupe placebo (inférieur au nombre de sujets nécessaire prévu de 179 patients dans chaque groupe). A l'inclusion, les caractéristiques démographiques du sous-

⁴¹ La population ITT correspond à l'ensemble des patients randomisés ayant terminé la période de traitement. A noter qu'il existe une incohérence sur l'effectif de la population FAS dans les articles (722 versus 746).

⁴² Il existe une incohérence sur l'effectif de patients ayant terminé la période de traitement de 3 semaines entre les 2 articles du même auteur (746 pour Wade et al. 2010 et 722 pour Wade et al. 2011).

groupe de patients âgés de 65 à 80 ans étaient comparables entre les deux groupes de traitement. L'âge moyen (ET) était de 71,0 (4,1) ans. La latence d'endormissement moyenne (ET) à la randomisation était de 76,7 (63,7) minutes dans le groupe mélatonine LP et 72,5 (51,4) minutes dans le groupe placebo.

Le sous-groupe de patients âgés de 55 à 80 ans était constitué de 578 patients, avec 294 patients dans le groupe mélatonine LP et 284 dans le groupe placebo. Les caractéristiques démographiques de ces patients à l'inclusion n'étaient pas renseignées. La latence d'endormissement moyenne (ET) à la randomisation était de 75,1 (60,8) minutes dans le groupe mélatonine LP et 69,9 (51,2) minutes dans le groupe placebo.

Co-critère de jugement principal

Le co-critère de jugement principal était la variation de la latence d'endormissement à la 3^{ème} semaine de traitement par rapport à la randomisation, mesurée subjectivement par les patients à l'aide d'un agenda du sommeil complété au cours des 7 jours précédant la visite de suivi :

- pour Wade et al., 2010 : dans le sous-groupe de patients âgés de 65 à 80 ans et dans le sous-groupe de patients excréteurs lents âgés de 18 à 80 ans,
- pour Wade et al., 2011 : dans les sous-groupes de patients âgés de 18 à 80 ans, de 18 à 54 ans et de 55 à 80 ans.

A noter qu'aucune gestion de l'inflation du risque alpha sur le co-critère de jugement principal n'a été réalisée dans les 2 études.

En l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha, les critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur le co-critère de jugement principal exploratoire

Etude de Wade et al. 2010

Après 3 semaines de traitement, dans le sous-groupe de patients âgés de 65 à 80 ans, la latence d'endormissement moyenne (ET) à la randomisation a été de 57,6 (51,8) minutes dans le groupe mélatonine LP et 70,9 (54,0) minutes dans le groupe placebo.

La mélatonine LP a été supérieure au placebo dans le sous-groupe de patients âgés de 65 à 80 ans sur la variation de la latence d'endormissement à la 3^{ème} semaine de traitement par rapport à la randomisation, avec une variation moyenne (ET) mélatonine LP *versus* placebo : -19,1 (47,3) min *versus* -1,7 (47,8) min, soit une différence moyenne (ET non précisé) de -15,6 min ; IC95% [-25,3 ; -6,0], p=0,002 (supérieure à la taille d'effet attendue de -14,0 min (40,7)).

Etude de Wade et al. 2011

Après 3 semaines de traitement, dans le sous-groupe de patients âgés de 55 à 80 ans, la latence d'endormissement moyenne (ET) à la randomisation a été de 59,7 (NR) minutes dans le groupe mélatonine LP et 64,4 (NR) minutes dans le groupe placebo.

La mélatonine LP a été supérieure au placebo dans le sous-groupe de patients âgés de 55 à 80 ans, avec une variation moyenne (ET) mélatonine LP *versus* placebo : -15,4 (44,4) min *versus* -5,5 (43,2) min, soit une différence moyenne (ET non précisé) de -7,8 min ; IC95% [-14,1 ; -1,6].

A noter que la supériorité de la mélatonine LP n'a pas été démontrée par rapport au placebo dans le sous-groupe de patients âgés de 18 à 80 ans sur la latence d'endormissement à la 3^{ème} semaine de traitement par rapport à la randomisation, avec une variation moyenne (ET) mélatonine LP *versus*

placebo : -14,6 (43,9) min *versus* -7,9 (50,9) min, soit une différence moyenne (ET non précisé) de -4,4 min ; IC95% [-10,2 ; 1,3].

Résultats exploratoires sur les critères de jugement secondaires

Etude de Wade et al. 2010

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur le temps de sommeil total à 3 semaines et la latence d'endormissement à 26 semaines (critères de jugement secondaires exploratoires) dans le sous-groupe de patients âgés de 65 à 80 ans ne sont présentés qu'à titre indicatif car exploratoires.

Après 3 semaines de traitement, le temps de sommeil total moyen (ET) a été de 0,34 (0,75) heure dans le groupe mélatonine LP *versus* 0,20 (0,70) heure dans le groupe placebo, soit une différence moyenne (ET non précisé) de 0,14 heures, soit +8,4 minutes ; IC95% [-3,4 ; 17,4].

Aussi, il est suggéré après 26 semaines de traitement par rapport à la randomisation de la période d'extension des résultats comparables à ceux observés lors de la période de traitement de 3 semaines sur la latence d'endormissement dans le sous-groupe de patients âgés de 65 à 80 ans, avec une différence moyenne mélatonine LP *versus* placebo (ET non précisé) : -14,5 minutes ; IC95% [-21,4 ; -7,7] (cf. figure 1 en Annexes).

Etude de Wade et al. 2011

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur le temps de sommeil total à 3 semaines et la latence d'endormissement à 26 semaines (critères de jugement secondaires exploratoires) dans le sous-groupe de patients âgés de 55 à 80 ans ne sont présentés qu'à titre indicatif car exploratoires.

Après 3 semaines de traitement, le temps de sommeil total moyen (ET) a été de 0,61 (1,01) heure dans le groupe mélatonine LP *versus* 0,42 (0,95) heure dans le groupe placebo, soit une différence moyenne (ET non précisé) de 0,19 heures, soit +11,4 minutes ; IC95% [0,00 ; 0,31].

Aussi, il est suggéré après 26 semaines de traitement par rapport à la randomisation de la période d'extension des résultats comparables à ceux observés lors de la période de traitement de 3 semaines sur la latence d'endormissement dans le sous-groupe de patients âgés de 55 à 80 ans, avec une différence moyenne mélatonine LP *versus* placebo (ET non précisé) : -6,8 minutes ; IC95% [-10,9 ; -2,6] (cf. figure 1 en Annexes).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études de Wade et al, 2010⁴³ et 2011⁴⁴ dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire WHO-5⁴⁵. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

⁴³ Wade A.G., Ford I., Crawford G., et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *Randomized Controlled Trial BMC Med.* 2010;16:8:51.

⁴⁴ Wade A.G., Crawford G., Ford I., et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Randomized Controlled Trial Curr Med Res Opin.* 2011;27(1):87-98.

⁴⁵ Le questionnaire *World Health Organization-Five Well-Being Index* (WHO-5) est composé de 5 items scorés de 0 à 5, évaluant la qualité de vie des patients. Plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie du patient.

* Non commercialisé en France.

3.3.2 Autres données

Une recherche complémentaire a permis d'identifier deux méta-analyses^{46,47} comparant la mélatonine LP au placebo dans la population de patients atteints d'insomnie primaire âgés d'au moins 55 ans. Compte-tenu de leurs limites méthodologiques, ces méta-analyses ne seront pas décrites dans le présent avis.

3.4 Synthèse des données de tolérance

3.4.1 Etudes de phase III versus placebo (Wade et al., 2010⁴⁸ et 2011⁴⁹)

Dans la population totale de l'étude âgée de 18 à 80 ans, la fréquence des événements indésirables (EI) a été comparable entre les groupes mélatonine LP et placebo au cours de la période de traitement de 3 semaines (35,9% versus 34,5%) et de la période d'extension (73,8% versus 76,8%). Les EI les plus fréquemment rapportés au cours des 2 périodes ont été (fréquence non rapportée) : céphalées, rhinopharyngite, arthralgie, diarrhée et infection du tractus respiratoire.

A noter que les EI et leurs fréquences dans les sous-groupes de patients âgés de 65 à 80 ans et de 55 à 80 ans n'ont pas été rapportés.

Au cours de la période d'extension de 26 semaines, un (0,2%) EI grave (EIG) considéré comme possiblement lié au traitement de l'étude a été rapporté dans le groupe mélatonine LP (palpitations chez une femme de 68 ans ayant des antécédents de palpitations depuis 3 ans), et un EIG conduisant à un décès (0,6%) a été rapporté dans le groupe placebo (sans précision).

Il n'y a pas eu de syndrome de sevrage observé à l'issue de la période *run-out*. La proportion de patients en population totale avec des nouveaux symptômes évalués à l'aide du questionnaire de Tyrer a été comparable entre les 2 groupes de traitement (environ 28,0%). Chez les patients âgés de 65 à 80 ans, la proportion de nouveaux symptômes évalués à l'aide du questionnaire de Tyrer a été de 24,5% dans le groupe mélatonine LP versus 35,5% dans le groupe placebo. Les données chez les patients âgés de 55 à 80 ans n'ont pas été rapportées.

3.5 Données du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de CIRCADIN (mélatonine) (version 8.0 du 30/05/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Aucun
Risques importants potentiels	– Confusion – Hallucinations – Dyspnée
Informations manquantes	– Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

⁴⁶ Yue J-L., Chang X-W., Zheng J-W., et al. Efficacy and tolerability of pharmacological treatments for insomnia in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2023;68:101746.

⁴⁷ Maruani J., Reynaud E., Chambe J. et al. Efficacy of melatonin and ramelteon for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res.* 2023;32(6):e13939.

⁴⁸ Wade A.G., Ford I., Crawford G., et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *Randomized Controlled Trial BMC Med.* 2010;16:8:51.

⁴⁹ Wade A.G., Crawford G., Ford I., et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Randomized Controlled Trial Curr Med Res Opin.* 2011;27(1):87-98.

Aucune activité de pharmacovigilance additionnelle n'est en cours à ce jour pour la spécialité CIRCADIN (mélatonine LP).

3.6 Données du Periodic Safety Update Report (PSUR)

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR (numéro 13) couvrant la période du 29 septembre 2020 au 28 septembre 2023.

Aucun nouveau signal n'a été rapporté durant la période couverte par ce PSUR.

3.7 Données du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

Depuis la dernière évaluation par la Commission, la rubrique « 4.9. Surdosage » du RCP a été modifiée (rectificatif en date du mois de juillet 2015), avec l'ajout de cas de surdosage rapportés après la mise sur le marché. Pour plus de précisions, se référer au RCP.

D'après la rubrique « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP en vigueur :
« CIRCADIN (mélatonine LP) peut entraîner une somnolence. Ce médicament doit donc être utilisé avec prudence si les effets de cette somnolence sont susceptibles de poser un problème de sécurité. Il n'existe aucune donnée clinique concernant l'emploi de CIRCADIN (mélatonine LP) chez des individus présentant une maladie auto-immune. De ce fait, CIRCADIN (mélatonine LP) est déconseillé chez les patients présentant une maladie auto-immune.

CIRCADIN (mélatonine LP) contient du lactose. Les patients présentant une intolérance héréditaire au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament. »

3.8 Synthèse des données d'utilisation

3.8.1 Données de vente GERS

A titre informatif, selon les estimations de vente GERS en ville et à l'hôpital du mois de décembre 2024 en Cumul Mobile Annuel (CMA) pour la spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) 2 mg, comprimé à libération prolongée :

- le nombre de boîtes vendues en ville (B/30) a été de 351 011,
- le nombre d'unités communes de dispensation (UCD) vendues à l'hôpital a été de 2 578 320.

3.8.2 Données demandées par la Commission

Dans son avis d'inscription du 10 décembre 2008⁵⁰, la Commission a souhaité les éléments suivants :
« Compte tenu du service médical rendu conditionnel attribué à CIRCADIN (mélatonine LP), la Commission de la Transparence souhaite disposer de données permettant d'évaluer l'impact de l'utilisation de CIRCADIN (mélatonine LP) sur la consommation des hypnotiques de type benzodiazépines ou apparentés en France et en particulier de données de suivi à 18 mois des remboursements de la

⁵⁰ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) du 10/12/2008. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-12/circadin_-_ct-5644.pdf (consulté en ligne le 30/09/2024).

CNAMTS et des ventes des hypnotiques, notamment de CIRCADIN (mélatonine LP). Les co-prescriptions de ces médicaments, de même que les recours à une benzodiazépine ou apparentée dans les suites immédiates d'une prescription de CIRCADIN (mélatonine LP) seront aussi dénombrés. Les données qui seraient fournies par la firme seront considérées.

De plus, la Commission de la Transparence souhaite la mise en place d'une étude de suivi des patients traités par CIRCADIN (mélatonine LP) permettant de connaître :

- les caractéristiques des patients traités (sexe, âge, type et sévérité de l'insomnie, etc.),
- les conditions réelles d'utilisation de CIRCADIN (mélatonine LP) (notamment la posologie, la durée du traitement, les traitements antérieurs, les traitements concomitants),
- l'impact du traitement par CIRCADIN (mélatonine LP) sur le parcours de soins des patients traités dans le cadre de leur insomnie (prescription de benzodiazépines et apparentés, approches non médicamenteuses, etc.).

La durée du suivi des patients sera déterminée par un comité scientifique indépendant.

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risques français, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée. L'analyse du protocole s'effectuera en lien avec l'Afssaps au regard des objectifs qui la concernent. »

A ce jour, aucune donnée répondant aux demandes de la Commission n'a été déposée pour le laboratoire.

3.9 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.10 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Les données initiales fournies lors de la première primo-inscription de CIRCADIN⁵¹ (mélatonine LP) évaluée par la Commission en décembre 2008 dans l'indication du traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus, en monothérapie ont reposé sur 2 études cliniques de phase III (NEURIM VII⁵² et NEURIM IX⁵³) comparatives *versus* placebo, randomisées, en double-aveugle, en groupes parallèles ayant évalué l'efficacité de la mélatonine LP à la posologie de 2 mg par jour pendant 3 semaines chez des patients ambulatoires âgés de 55 ans ou plus avec un diagnostic d'insomnie primaire depuis au moins un mois, selon les critères DSM-IV.

⁵¹ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) du 10/12/2008. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-12/circadin_-_ct-5644.pdf (consulté en ligne le 30/09/2024).

⁵² Lemoine et al. Prolonged release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J. Sleep Res.* 2007; 16:372–380.

⁵³ Wade et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Current Medical Research Opinion* 2007; 23(10): 2597-2605.

La supériorité de la mélatonine LP a été démontrée par rapport au placebo sur :

- l'amélioration du score qualité du sommeil (*Quality of Sleep*, QOS) du questionnaire *Leeds Sleep Evaluation Questionnaire* (LSEQ)⁵⁴ mesurés sur les trois dernières nuits consécutives de la période de traitement de 3 semaines, avec une variation moyenne (ET) mélatonine LP *versus* placebo : -22,5 (20,7) *versus* -16,5 (17,8), soit une différence moyenne de -6,0 points ; IC95% [-11,87 ; -0,08] ; p=0,047,
- le pourcentage de répondeurs, définis par une amélioration combinée des scores qualité du sommeil (QOS) et comportement au réveil (*Behaviour Following Wakening*, BFW) du questionnaire LSEQ supérieure à 10 mm après 3 semaines de traitement, avec 47% (21/44) dans le groupe mélatonine LP *versus* 27% (12/43) dans le groupe placebo dans l'étude NEURIM VII et, 26% (44/169) dans le groupe mélatonine LP *versus* 15% (25/165) dans le groupe placebo dans l'étude NEURIM IX.

Les nouvelles données fournies à l'appui de cette nouvelle demande de primo-inscription dans la même indication sont issues de deux études bibliographiques de Wade et al., 2010⁵⁵ et 2011⁵⁶, études de supériorité de phase III, comparatives en double-aveugle *versus* placebo, randomisées, en groupes parallèles et multicentriques, dont l'objectif était de démontrer chez des patients adultes atteints d'insomnie primaire après 3 semaines de traitement si l'efficacité à court terme (3 semaines) de la mélatonine LP était liée à l'âge dans un sous-groupe de patients âgés de 65 à 80 ans par rapport au placebo pour l'étude Wade et al., 2010, et de démontrer la supériorité de la mélatonine LP par rapport au placebo dans un sous-groupe de patients âgés de 55 ans ou plus dans l'étude Wade et al., 2011.

Au total, la mélatonine LP a été supérieure au placebo :

- **dans le sous-groupe de patients âgés de 65 à 80 ans sur la variation de la latence d'endormissement à la 3^{ème} semaine de traitement par rapport à la randomisation, avec une variation moyenne (ET) mélatonine LP *versus* placebo : -19,1 (47,3) min *versus* -1,7 (47,8) min, soit une différence moyenne de -15,6 min ; IC95% [-25,3 ; -6,0] (supérieure à la taille d'effet attendue de -14,0 min (40,7)),**
- **dans le sous-groupe de patients âgés de 55 à 80 ans sur la variation de la latence d'endormissement à la 3^{ème} semaine de traitement par rapport à la randomisation, avec une variation moyenne (ET) mélatonine LP *versus* placebo : -15,4 (44,4) min *versus* -5,5 (43,2) min, soit une différence moyenne (ET non précisé) de -7,8 min ; IC95% [-14,1 ; -1,6].**

A titre indicatif, les résultats exploratoires (en l'absence de méthode de gestion du risque alpha liée à la multiplicité des tests) ont suggéré :

- une amélioration du temps de sommeil total après 3 semaines de traitement de +8,4 minutes (IC95% [-3,4 ; 17,4]) dans le sous-groupe de patients âgés de 65 à 80 ans, et de +11,4 minutes (IC95% [0,00 ; 0,31]) dans le sous-groupe de patients âgés de 55 ans ou plus,
- des résultats comparables après 26 semaines de traitement à ceux observés après 3 semaines de traitement sur la latence d'endormissement, avec Δ : -14,5 minutes (IC95% [-21,4 ; -7,7])

⁵⁴ Le questionnaire *Leeds Sleep Evaluation Questionnaire* (LSEQ) est un questionnaire spécifique pour évaluer la qualité du sommeil composé de 4 items (endormissement, qualité du sommeil, qualité du réveil et comportement au réveil), pouvant être évalués indépendamment. Chaque item est évalué à l'aide d'un échelle analogique visuelle (EVA). L'item « qualité du sommeil » est composé de 2 EVA et l'item « comportement au réveil » de 3 EVA. Les EVA sont scorées de -50 à +50 mm.

⁵⁵ Wade A.G., Ford I., Crawford G., et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *Randomized Controlled Trial BMC Med.* 2010;16:8:51.

⁵⁶ Wade A.G., Crawford G., Ford I., et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Randomized Controlled Trial Curr Med Res Opin.* 2011;27(1):87-98.

dans le sous-groupe de patients âgés de 65 à 80 ans et Δ : -8,0 minutes dans le sous-groupe de patients âgés de 55 ans ou plus.

Les principaux EI observés lors des études ont été comparables à ceux connus de la mélatonine LP (céphalées, rhinopharyngite, arthralgie, diarrhées et infection du tractus respiratoire). Il n'a pas été observé de syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement dans les études.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- la faible quantité d'effet sur la latence d'endormissement à 3 semaines (co-critère de jugement principal), avec une amélioration moyenne variant de 8 à 15 minutes, selon le sous-groupe d'âge, chez des patients pour lesquels le temps de sommeil total à l'inclusion n'a pas été rapporté,
- l'évaluation subjective du co-critère de jugement principal (latence d'endormissement) par les patients dans les 7 jours précédant la visite de suivi réalisée après 3 semaines de traitement dans les 2 études, pouvant induire un biais dans l'estimation de l'effet réel du traitement,
- les limites méthodologiques des 2 études (absence de gestion de la multiplicité des tests statistiques sur le co-critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires, faible puissance statistique),
- l'absence de données robustes sur d'autres critères d'efficacité du sommeil, tels que le temps de sommeil total ou le nombre de réveils nocturnes. A titre informatif (analyse exploratoire), la différence moyenne sur le temps de sommeil total entre la mélatonine LP et le placebo a été de l'ordre de 8 à 12 minutes, selon le sous-groupe d'âge des patients,
- l'absence de données sur l'échec ou non des règles d'hygiène du sommeil et des thérapies cognitivo-comportementales en première intention,
- l'absence de données d'efficacité robustes au-delà de 3 semaines de traitement, notamment le maintien de l'efficacité, bien que CIRCADIN (mélatonine LP) puisse être prescrit jusqu'à 13 semaines,
- l'absence de données robustes sur la qualité de vie.

Compte tenu des données d'efficacité sur des paramètres subjectifs du sommeil et des données de tolérance disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de CIRCADIN (mélatonine LP) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

L'impact sur l'organisation des soins n'est à ce jour pas démontré, faute d'apport de données permettant d'évaluer l'impact de l'utilisation de CIRCADIN (mélatonine LP) sur la consommation de benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées.

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

CIRCADIN (mélatonine LP) est un traitement de seconde intention, en monothérapie pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus.

La Commission rappelle :

- qu'en cas d'échec des mesures d'hygiène du sommeil, le recours aux prises en charge non médicamenteuses telles que les thérapies cognitivo-comportementales est à favoriser avant toute instauration d'un traitement médicamenteux indiqué dans l'insomnie,
- qu'une évaluation précise et complète de la situation médico-psycho-sociale du patient, ainsi que de ses habitudes du sommeil est à réaliser avant toute prescription d'un traitement médicamenteux indiqué dans l'insomnie,
- la nécessité de poursuite des mesures d'hygiène du sommeil et les mesures non médicamenteuses en complément de l'administration de CIRCADIN (mélatonine LP).

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 perturbations du sommeil et le retentissement diurne associé peuvent avoir des conséquences néfastes sur le fonctionnement quotidien et la survenue ou l'aggravation de pathologies somatiques ou psychiques. L'insomnie occasionnelle ou transitoire peut devenir chronique et peut être ainsi source de complications personnelles et sociales avec des répercussions socioprofessionnelles.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- CIRCADIN (mélatonine LP) est un traitement de seconde intention, en monothérapie, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus, au regard des alternatives médicamenteuses disponibles.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du caractère invalidant des troubles du sommeil avec un retentissement quotidien et des conséquences à long terme,
- de la prévalence élevée de ces troubles,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité sur des paramètres subjectifs du sommeil,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie faute de donnée robuste,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins, faute d'apport de données permettant d'évaluer l'impact de l'utilisation de CIRCADIN (mélatonine LP) sur la consommation de benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées en France,

CIRCADIN (mélatonine LP) 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 CIRCADIN (mélatonine LP) 2 mg, comprimé à libération prolongée, est faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de CIRCADIN (mélatonine LP) 2 mg, comprimé 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 l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 15%**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- des données initiales d'efficacité *versus* placebo ayant démontré une supériorité de la mélatonine LP dans deux études cliniques de phase III, randomisée, en double-aveugle, avec une quantité d'effet modeste et une pertinence clinique discutable sur l'amélioration du score qualité du sommeil du questionnaire, avec une différence moyenne de -6,0 mm (sur 100),
- des nouvelles données d'efficacité issues d'études bibliographiques suggérant une supériorité de la mélatonine LP par rapport au placebo après 3 semaines de traitement sur la latence d'endormissement évaluée subjectivement par les patients (co-critère de jugement principal), avec une faible quantité d'effet moyenne variant de -8 à -15 minutes, selon le sous-groupe d'âge, dans un contexte où le temps de sommeil total à l'inclusion n'était pas rapporté,
- de l'absence de données robustes sur d'autres critères d'efficacité du sommeil, tels que le temps de sommeil total ou le nombre de réveils nocturnes,
- de l'absence de données comparatives robustes *versus* comparateur actif, notamment *versus* benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées, bien que cette comparaison ait été possible,
- du profil de tolérance acceptable chez le sujet âgé d'au moins 55 ans,

la Commission considère que CIRCADIN (mélatonine LP) 2 mg, comprimé à libération prolongée, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus, en monothérapie.

5.5 Population cible

La population cible de CIRCADIN (mélatonine LP) correspond aux patients adultes âgés de 55 ans ou plus traités à court terme pour une insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité.

Selon les données de Santé Publique France, on estime que l'insomnie touche 15 à 20% des adultes en France⁵⁷.

Après extrapolation à la population française âgée de 55 ans ou plus au 1^{er} janvier 2025 (France métropolitaine), soit 24 117 000 habitants⁵⁸, le nombre d'adultes âgés de 55 ans ou plus avec une insomnie en France peut être estimé entre 3 617 550 et 4 823 400.

Considérant l'absence d'étude épidémiologique française récente permettant d'estimer la prévalence de l'insomnie primaire chez les patients âgés de 55 ans ou plus, cette population apparaît surestimée. A titre informatif, selon les estimations de vente GERS en ville et à l'hôpital du mois de décembre 2024 en CMA pour la spécialité CIRCADIN (mélatonine LP) 2 mg, comprimé à libération prolongée, le nombre de boîtes vendues en ville (B/30) a été de 351 011 (boîtes), le nombre d'UCD vendues à l'hôpital a été de 2 578 320 (comprimés).

La population cible est estimée entre 3 617 550 et 4 823 400 patients. Cependant, le nombre de patients susceptibles de recevoir ce traitement devrait être beaucoup plus restreint au regard des données actuelles de vente (données GERS).

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

A noter que les comprimés doivent être avalés entiers pour préserver leurs propriétés de libération prolongée et qu'il ne faut ni les écraser, ni les mâcher pour en faciliter leur prise.

⁵⁷ Santé Publique France. Epidémiologie de l'insomnie en France : état des lieux. Disponible sur : <https://www.santepublique-france.fr/determinants-de-sante/sommeil/documents/article/epidemiologie-de-l-insomnie-en-france-etat-des-lieux> (consulté en ligne le 10/02/2026).

⁵⁸ INSEE. Population par sexe et groupe d'âges en 2025 : effectifs. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474> (consulté en ligne le 10/02/2026).

6. Annexes

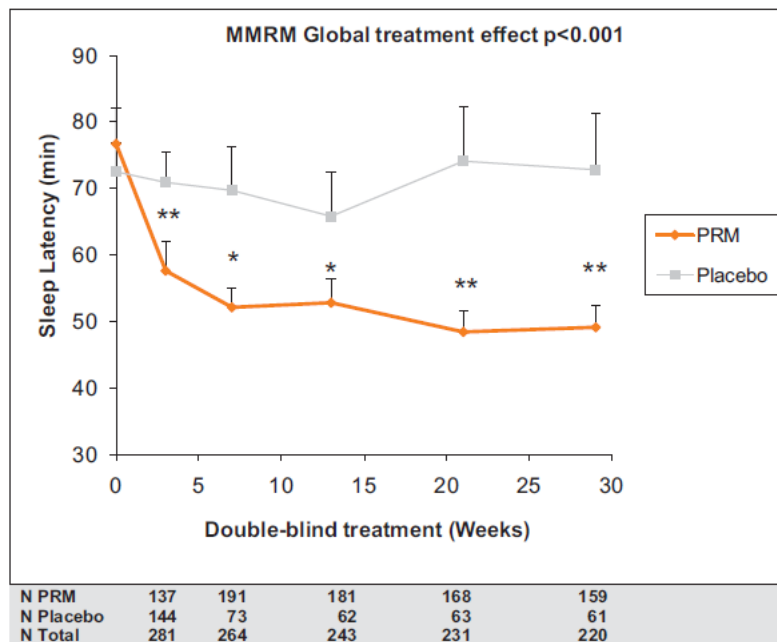


Figure 1. Latence d'endormissement dans le sous-groupe de patients âgés de 65 à 80 ans - étude de Wade et al., 2010

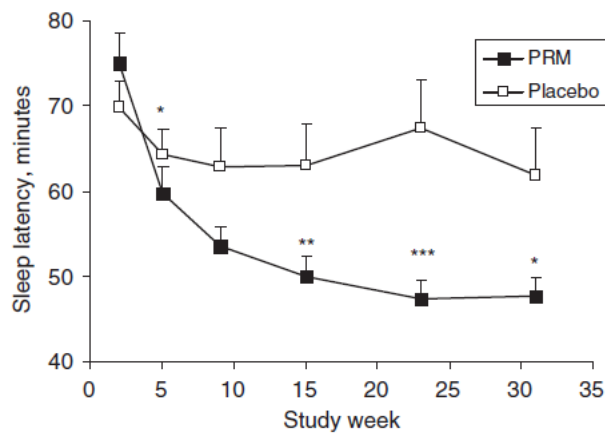


Figure 2. Latence d'endormissement dans le sous-groupe de patients âgés de 55 à 80 ans - étude de Wade et al., 2011

CIRCADIN 2 mg, 4 mars 2026

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr