

RECOMMANDATION RELATIVE A LA PRISE EN CHARGE A TITRE DEROGATOIRE DE CIRCADIN (MELATONINE) DANS LE CADRE D'UNE RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

CIRCADIN 2 mg, comprimés à libération prolongée

Laboratoire BIOCODEX

| | |
|----------------------|--|
| DCI | mélatonine |
| Code ATC | N05CH01 (psycholeptiques, agonistes des récepteurs de la mélatonine): |
| Motif de l'examen | Auto saisine de la HAS en vue de la prise en charge à titre dérogatoire prévue à l'article L. 162-17-2-1. |
| Indication concernée | Enfants âgés de 6 à 18 ans et traités pour un trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome de Smith-Magenis, le syndrome d'Angelman, la sclérose tubéreuse ou des troubles du spectre autistique |

| | |
|------------------------------------|--|
| Critères de prise en charge | Population concernée : 18 000 à 28 000 patients en France (cf. paragraphe 06) <input checked="" type="checkbox"/> Absence d'alternative appropriée <input checked="" type="checkbox"/> Utilisation de la spécialité indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation |
| Conclusion | <input checked="" type="checkbox"/> Avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire |

01 RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE L'ANSM

| | |
|------------------------|--|
| Date | Protocole de juillet 2015 |
| Durée de la RTU | 3 ans |
| Indication | Enfants âgés de 6 à 18 ans et traités pour un trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome de Smith-Magenis, le syndrome d'Angelman, la sclérose tubéreuse ou des troubles du spectre autistique. |
| Protocole ¹ | Le protocole établi conjointement entre l'ANSM et le laboratoire concerné définit les critères de prescription et d'administration du médicament. Il définit également les modalités de surveillance des patients traités ainsi que les modalités de recueil des données issues de ce suivi notamment les données d'efficacité et de sécurité d'emploi et les conditions réelles d'utilisation du produit. dans le cadre de la RTU ² . L'ensemble des données collectées dans le cadre de la RTU par les prescripteurs seront recueillies et analysées par le laboratoire concerné et transmises périodiquement à l'ANSM. |

02 CONTEXTE

La spécialité CIRCADIN est remboursable par dérogation depuis mai 2011 dans le traitement du trouble du rythme veille-sommeil, chez l'enfant de plus de 6 ans, associé à un syndrome de Rett ou à l'une des maladies neurogénétiques suivantes : syndrome de Smith Magenis, syndrome d'Angelman, sclérose tubéreuse de Bourneville.³

Suite à la publication par l'ANSM, le 15 juillet 2015, d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour la spécialité CIRCADIN 2 mg, comprimés à libération prolongée, la HAS examine le bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire de ces spécialités dans les indications retenues par l'ANSM.

¹ La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée si les conditions ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

² <http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU>

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

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Indications définies dans la RTU proposée à la prise en charge à titre dérogatoire :

Enfants âgés de 6 à 18 ans et traités pour un trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome de Smith-Magenis, le syndrome d'Angelman, la sclérose tubéreuse ou des troubles du spectre autistique.

Pour information, la spécialité CIRCADIN 2 mg, comprimés à libération prolongée a déjà une AMM pour :

| | |
|-----------------------|---|
| Indication | Circadin 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. |
| Date de l'avis CT | 10 décembre 2008 |
| SMR/ASMR | SMR faible/ASMR V |
| Taux de remboursement | 30% |

Cette spécialité a obtenu un SMR faible et une ASMR V⁴ mais n'a jamais été inscrite.

04 MODALITES D'UTILISATION

Outre l'indication, les autres mentions concernant CIRCADIN, notamment ses contre-indications, les interactions médicamenteuses, les effets indésirables susceptibles d'être liés au médicament, sont identiques à celles décrites dans le RCP de l'AMM de CIRCADIN.

Il est donc impératif que le médecin prescrivait CIRCADIN dans le cadre de cette RTU prenne connaissance du RCP de CIRCADIN (cf. base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

04.1 Posologie

Posologie définie par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU (chapitre 3.1 du protocole de suivi) :

« La dose recommandée de CIRCADIN dans le cadre de cette RTU est de 4 à 6 mg par jour. Il est recommandé de prendre le traitement une heure avant le coucher et après le repas. Pour atteindre la posologie recommandée, il est conseillé de procéder à une titration progressive en fonction de l'efficacité et la tolérance (2 mg/j pendant une semaine, puis 4 mg/j pendant une semaine, puis 6 mg/j).

Administration de CIRCADIN aux enfants ayant des difficultés pour avaler

La recommandation générale est de prendre le comprimé de CIRCADIN entier pour bénéficier de la libération prolongée. En cas de difficultés sévères à avaler, il est possible de diviser le comprimé en deux ou en quatre morceaux ou de l'écraser (puis le mélanger à l'eau) mais certaines des propriétés de libération prolongée seront alors perdues. »

⁴ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/circadin_-_ct-5644.pdf

04.2 Conditions particulières d'emploi, de prescription et de délivrance

Critères de prescription établis par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU :

« Seront traités dans le cadre de cette RTU, des enfants âgés de 6 à 18 ans et traités par CIRCADIN pour un trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome de Smith-Magenis, le syndrome d'Angelman, la sclérose tubéreuse ou des troubles du spectre autistique.

Avant l'initiation de traitement ou l'entrée dans la RTU, une note d'information sera remise au patient (son représentant légal/titulaire(s) de l'autorité parentale). »

Contre-indications définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU :

Se reporter au RCP de CIRCADIN

Précautions d'emploi définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU :

Se reporter au RCP de CIRCADIN

Conditions de prescription et de délivrance définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU :

« Liste I

Dans le cadre de cette RTU, la prescription initiale de CIRCADIN est réservée aux pédiatres, neurologues et psychiatres. Les renouvellements de prescription peuvent être faits par tout médecin. »

05.1 La maladie

Les troubles du sommeil chez les enfants ayant des troubles du développement secondaires à une pathologie neurologique ou psychiatrique sont fréquents et ont d'importantes répercussions sur la qualité de vie de l'enfant et de leur famille qui peuvent représenter un signe précoce d'un trouble envahissant du développement ou d'un retard mental.

Cinq maladies neurogénétiques liées à ces TRVS ont été identifiées par l'ANSM dans le cadre de cette RTU :

1/ **Le syndrome de Rett** se caractérise, chez les filles, par un trouble grave et global du développement du système nerveux central. La maladie a une évolution caractéristique dans les formes typiques. Après un développement quasi normal lors de la 1^{ère} année, on note une régression rapide survenant entre 1 et 3 ans. Elle s'accompagne d'une perte de l'utilisation volontaire des mains associée à un retrait social. Le tableau clinique est dominé par des stéréotypies manuelles très évocatrices ; le langage est absent ou rudimentaire. La marche est très instable (« apraxique ») ou n'est parfois jamais acquise. Une décélération de la croissance du périmètre crânien s'observe parallèlement et correspond à une atrophie cérébrale diffuse, affectant surtout la substance grise. Les fillettes évoluent ensuite dans un tableau de polyhandicap souvent compliqué d'épilepsie puis de l'apparition d'une scoliose. Des formes de sévérité variable ont été décrites.

2/ **Le syndrome de Smith Magenis** se caractérise par une dysmorphie faciale, une brachydactylie, une petite taille et une hypotonie précoce. Le retard mental avec retard de langage est constant ; il est associé à une hyperactivité avec déficit de l'attention et auto-agressivité. Les autres signes associés peuvent être : une voix rauque, une cardiopathie congénitale, des anomalies rénales, ORL et ophtalmologiques, une scoliose ou une neuropathie périphérique.

La mise en évidence d'une inversion totale du rythme circadien avec une sécrétion de mélatonine anormale pendant le jour a fait de ce syndrome le premier modèle biologique de trouble du sommeil dans une maladie génétique⁵.

3/ **Le syndrome d'Angelman** est une maladie neurogénétique touchant le cerveau,. Elle se traduit par un ensemble de signes cliniques incluant des troubles du développement moteur (acquisition de la marche, ataxie), un déficit intellectuel avec un langage minimal ou absent, des crises d'épilepsie, des troubles du sommeil, un visage aux traits caractéristiques et un comportement gai avec des rires très faciles.

4/ **La sclérose tubéreuse de Bourneville**⁶ (STB) est une maladie génétique de transmission autosomique dominante. L'atteinte est pluri systémique, caractérisée par la survenue de tumeurs bénignes au plan histologique (hamartomes) dues à des anomalies de certaines cellules embryonnaires, dans divers organes. L'atteinte est pluri-tissulaire, affectant préférentiellement le système nerveux central, la peau, les reins, le cœur et les poumons. Les signes neurologiques tels que les crises d'épilepsie, les troubles mentaux et le retard intellectuel dominent le tableau clinique. Chez l'enfant, les symptômes peuvent être très discrets. L'épilepsie, le plus souvent généralisée, est fréquente (60% des cas) et peut être difficile à contrôler. Le retard mental existe dans plus de 50% des cas.

⁵ De Leersnyder H, de Blois MC, Claustrat B et al. Inversion of the circadian rhythm of melatonin in Smith-Magenis syndrome. J Pediatr 2001 ;139 :111-6.

⁶ Pr Pierre Wolkenstein. Sclérose tubéreuse de Bourneville. www.orpha.net 2005

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

05.2 Stratégie thérapeutique^{7,8}

Le traitement des TRVS de l'enfant et de l'adolescent doit être étiologique. Comme ils sont souvent en rapport avec des erreurs de conditionnement à l'endormissement ou hygiène de sommeil, l'approche thérapeutique est souvent comportementale et éducationnelle en première intention mais est souvent difficile à mettre en œuvre chez l'enfant ayant des troubles du développement liés à une pathologie neurologique ou psychiatrique.

Si un dysfonctionnement familial ou encore des difficultés relationnelles sont suspectées, une psychothérapie parents-enfant sera proposée mais ces troubles sont en général difficiles à traiter par les seules méthodes de thérapies comportementales conventionnelles. Leur prise en charge implique le plus souvent l'association d'une stratégie thérapeutique comportementale et pharmacologique.

Les hypnotiques, qui ne sont pas dénués d'effets indésirables, peuvent être proposés dans le traitement des insomnies transitoires ou occasionnelles pour une durée limitée, en association avec la prise en charge des facteurs favorisants, mais leur utilisation dans l'insomnie chronique est très limitée et doit rester ponctuelle.

D'autres médicaments comme les antidépresseurs (sédatifs), les agonistes de la mélatonine et les antihistaminiques peuvent apporter un bénéfice en fonction du contexte du trouble.

L'activité régulatrice de la mélatonine pourrait aider à resynchroniser le rythme veille/sommeil avec le cycle jour/nuit ou sociétal.

Place de CIRCADIN (mélatonine) dans la stratégie thérapeutique :

Il persiste un besoin thérapeutique dans le traitement des enfants âgés de 6 ans et plus ayant un trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome de Smith-Magenis, le syndrome d'Angelman, la sclérose tubéreuse de Bourneville ou des troubles autistiques, pour lesquels il n'existe pas actuellement de traitement approprié et remboursable.

De ce point de vue et sur la base des données d'efficacité (cf ci-dessous), CIRCADIN (mélatonine) pourrait représenter une option thérapeutique indispensable chez ces patients pour améliorer leur état de santé ou éviter leur dégradation, permettant ainsi de répondre à ce besoin thérapeutique identifié.

⁷ Mindell JA, et al. Pharmacologic Management of Insomnia in Children and Adolescents: Consensus Statement. *Pediatrics* 2006; 117; e1223-e32.

⁸ Jan JE, Owens JA, Weiss MD et al. Sleep Hygiene for Children with Neurodevelopmental Disabilities. *Pediatrics* 2008;122:1343-50

05.3 Analyse des données disponibles

05.3.1 Données d'efficacité

Selon le protocole validé par l'ANSM :

« La régulation inadéquate de la sécrétion de mélatonine chez des enfants ayant des troubles neurodéveloppementaux^{9,10,11} peut contribuer aux troubles des phases initiales et de maintien du sommeil.

Ainsi la mélatonine, par son activité régulatrice du rythme circadien et son activité régulatrice du sommeil, serait responsable des bénéfices observés chez l'enfant. L'apport exogène de mélatonine pourrait être efficace contre le TRVS chez des enfants présentant des niveaux altérés de mélatonine endogène.

Dans ces populations pédiatriques, la mélatonine à libération rapide a été testée¹² et il a été démontré une amélioration de certains paramètres du sommeil (principalement la latence d'endormissement) mais pas d'autres (en particulier, le maintien du sommeil). La mélatonine à libération prolongée peut s'avérer avantageuse par rapport à une libération rapide en améliorant la latence d'endormissement et le maintien du sommeil^{13,14,15}.

Alors qu'aucune formulation de mélatonine n'est actuellement approuvée comme traitement dans la population pédiatrique, CIRCADIN est recommandé et remboursé par la « Medicines and Healthcare products Regulatory Agency » (MHRA) au Royaume-Uni ainsi que par les services locaux du NHS (National Health Service) comme traitement de premier choix. En 2008, le MHRA préconisait que CIRCADIN, disponible au Royaume-Uni, soit utilisé dès que possible car il était le seul produit sous licence à avoir une efficacité et une sécurité d'emploi avérées tout en ayant une qualité pharmaceutique clairement caractérisée. En 2011-2012, le NHS publiait des recommandations en faveur de CIRCADIN (entier ou écrasé) par rapport aux autres formes de mélatonine : « CIRCADIN doit être le premier choix pour toute nouvelle initiation de traitement par la mélatonine et il doit être envisagé, après examen de leur traitement en cours, de traiter les patients par CIRCADIN ».

En France, CIRCADIN a été mis à disposition chez les enfants souffrant d'un TRVS dès novembre 1998 dans le cadre d'Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative jusqu'en avril 2008, date à laquelle CIRCADIN a été commercialisé dans le cadre de son AMM « 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 ».

Nous ne disposons pas à l'heure actuelle de données d'efficacité avec une forme galénique adaptée au jeune enfant (< 6 ans) celle-ci n'étant toujours pas développée.

⁹ Melke J et al. Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry*. 2008; 13: 90-8.

¹⁰ Richdale AL. Sleep problems in autism: prevalence, cause, and intervention. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 60-6.

¹¹ Tordjman S et al. Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 134-8.

¹² Wright B et al. Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: a randomised controlled crossover trial. *J Autism Dev Disord* 2011; 41: 175-84.

¹³ Jan J et al. Clinical trials of controlled-release melatonin in children with sleep-wake cycle disorders. *J Pineal Res* 2000; 29: 34-9.

¹⁴ Carr R et al. Long-term effectiveness outcome of melatonin therapy in children with treatment-resistant circadian rhythm sleep disorders. *J Pineal Res*. 2007; 43: 351-9.

¹⁵ De Leersnyder H et al. Prolonged-release melatonin for children with neurodevelopmental disorders. *Pediatr Neurol* 2011; 45 : 23-6.

05.3.2 Données de tolérance

Selon le protocole validé par l'ANSM : « La sécurité d'emploi de CIRCADIN s'est avérée bonne chez des patients âgés de plus de 18 ans¹⁶ et chez des enfants âgés de 6 à 12 ans ayant des troubles neurodéveloppementaux, à des doses de 4 à 6 mg, après un traitement de 6 à 72 mois¹⁵ ».

Pour les autres données de tolérance se reporter au RCP de CIRCADIN (mélatonine).

05.4 Résumé & discussion

Sur la base de l'ensemble des données disponibles, l'ANSM estime que « Les données disponibles à ce jour sont en faveur d'une présomption d'efficacité et de sécurité de Circadin dans la population visée par la RTU ».

05.5 Développement en cours

Le laboratoire Neurim a décidé de développer CIRCADIN (mélatonine à libération prolongée) en pédiatrie, principalement pour des enfants atteints de troubles neurodéveloppementaux, au travers d'un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) validé par le comité pédiatrique (PDCO) de l'EMA en 2012.

La société a mis en place ce PIP et a déjà complété les études concernant la qualité des produits, les études précliniques et les études de pharmacocinétique clinique.

L'étude d'efficacité et de sécurité réalisée chez des patients ambulatoires (évaluation de l'efficacité et de la sécurité pendant 32 semaines + suivi de sécurité durant 80 semaines) a débuté en janvier 2014 et devrait s'achever en juillet 2017 (suivi de sécurité à long terme inclus).

06 POPULATION CONCERNEE

La population concernée par CIRCADIN (mélatonine) correspond aux enfants de 6 ans et plus avec un trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome de Smith-Magenis, le syndrome d'Angelman, la sclérose tubéreuse de Bourneville ou des troubles autistique. Elle peut être estimée à partir des prévalences suivantes :

- syndrome de Rett : 1/30 000 (soit environ 400 enfants ou adolescents en France),
- syndrome de Smith-Magenis : 1/25 000 (soit environ 500 enfants ou adolescents),
- syndrome d'Angelman : 1/12 000 (soit environ 1 000 enfants ou adolescents),
- sclérose tubéreuse de Bourneville : 8,8/100 000 (soit environ 1/100 enfants ou adolescents),
- autisme : 9 pour 10 000 habitants.
- total des formes des troubles envahissants du développement : 27/10 000 (soit environ 34 000 enfants ou adolescents).

Par conséquent, un total de 37 000 enfants ou adolescents sont affectés par ces pathologies en France, parmi lesquels 18 000 à 28 000 présenteraient une insomnie⁷.

¹⁶ Wade AG et al. Prolonged Release Melatonin in the treatment of Primary Insomnia - Evaluation of the Age Cut-off for short and long-term response. CMRO 2011; 27: 87-98.

07 CONCLUSIONS

Considérant l'ensemble des informations suivantes :

► la pathologie, le trouble du rythme veille-sommeil (TRSV) est fréquente chez l'enfant ayant une pathologie du développement neurologique ou psychiatrique et peut être associé à d'importantes répercussions sur la qualité de vie de l'enfant et de sa famille,

► l'absence d'alternative appropriée et remboursable, chez les patients chez lesquels le TRVS est associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome de Smith-Magenis, le syndrome d'Angelman, la sclérose tubéreuse de Bourneville ou des troubles autistique,

► le fait que l'utilisation de ce médicament semble indispensable pour le traitement de ces enfants afin d'améliorer leur état de santé ou d'éviter sa dégradation,

le Collège de la HAS considère que les spécialités CIRCADIN 2 mg, comprimés à libération prolongée doit faire l'objet d'une prise en charge dérogatoire dans l'indication : « enfants âgés de 6 ans et plus ayant un trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome de Smith-Magenis, le syndrome d'Angelman, la sclérose tubéreuse de Bourneville ou des troubles autistiques ».