

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

**PROTOCOLE DE SUIVI DES ENFANTS DE 2 A 18 ANS TRAITES PAR SLENYTO
POUR UN TROUBLE DU RYTHME VEILLE-SOMMEIL ASSOCIE A UN SYNDROME DE RETT,
A UN SYNDROME D'ANGELMAN OU A UNE SCLEROSE TUBEREUSE**

Mars 2021

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Tél : 33 (0)1 55 87 30 00</p> <p>E-mail : rtu@ansm.sante.fr</p>	<p>BIOCODEX</p> <p>7 Avenue Gallieni</p> <p>94250 GENTILLY</p> <p>Tél. : 33 (0)1 41 24 30 00</p>
--	--

1. Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

Généralités

L'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique permet à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) autorisant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France, dans une indication ou des conditions d'utilisation non conformes à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à trois ans, renouvelable.

La RTU permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Elle s'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée.

Si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique, la RTU pourra être modifiée, suspendue ou retirée.

Engagement des médecins

Les médecins qui décident de prescrire une spécialité dans les indications faisant l'objet de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à la RTU et notamment à :

- informer le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels,
- informer le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie,
- collecter et transmettre les données nécessaires au suivi de leurs patients conformément au protocole de suivi ; ce suivi particulier a pour double objectif de confirmer le bien-fondé de cette utilisation hors AMM ou non, et d'assurer la sécurité des patients traités dans ce cadre dérogatoire.

Protocole de suivi

Le protocole de suivi 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.

Le protocole de suivi comporte les documents suivants :

1. Des fiches de suivi (d'initiation, de suivi et d'arrêt du traitement) permettant le recueil des données d'efficacité et de sécurité des patients traités dans le cadre de la RTU (Annexe I),
2. Un argumentaire sur l'utilisation du médicament concerné dans le cadre de la RTU (cf. Annexe II).
3. Une information à destination des prescripteurs sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU. Les prescripteurs sont par ailleurs invités à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du produit dans le cadre de son AMM consultable sur le site internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.
4. Une information à destination des patients sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU (cf. note d'information Annexe III). Le patient peut consulter la notice du produit dans le cadre de son AMM présente dans les boîtes de médicament, et également consultable sur le site internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.
5. Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables, ainsi que les formulaires de signalement des effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament à destination d'une part des professionnels de santé et d'autre part des patients (cf. Annexe IV).

Un exemplaire du protocole de suivi et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique activités, RTU) qui mentionne également la date d'entrée en vigueur de la RTU. Il est également mis à la disposition des prescripteurs concernés par le laboratoire.

Exploitation des données.

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 (annuellement) à l'ANSM. Ces données devront comporter notamment :

- les caractéristiques des patients traités,
- les modalités effectives d'utilisation du médicament,
- les données d'efficacité et de sécurité (données de pharmacovigilance),
- ainsi que toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM, seront publiés sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

2. SLENYTO et son autorisation de mise sur le marché

SLENYTO est une formulation à libération prolongée contenant 1 ou 5 mg de mélatonine appropriée pour les patients pédiatriques. Cette formulation a été approuvée par la Commission Européenne en septembre 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. SLENYTO a été conçu pour avoir un profil de libération proche de celui de la mélatonine endogène afin d'améliorer la durée du sommeil, le maintien du sommeil et de faciliter l'endormissement de patients souffrant d'insomnie et, par conséquent, d'améliorer le comportement de l'enfant durant la journée et la qualité de vie des parents. Il se présente sous forme de comprimés à libération prolongée contenant 1 ou 5 mg de mélatonine. La taille des comprimés est de 3 mm de diamètre et considérée comme appropriée pour les patients pédiatriques.

L'efficacité et l'innocuité de SLENYTO ont été évaluées dans une étude randomisée contrôlée versus placebo chez des enfants présentant des TSA et des troubles neuro-développementaux causés par le syndrome de Smith-Magenis qui n'avaient pas montré d'amélioration après une intervention comportementale standard sur le sommeil. Le traitement a été administré pendant deux ans au maximum. L'étude a démontré les effets significatifs de SLENYTO 1/5 mg par rapport au placebo sur l'augmentation du Temps Total de Sommeil (TTS) moyen, la diminution de la Latence d'Endormissement (LE) moyenne et l'augmentation de la Durée Maximale de Sommeil Ininterrompu (DMSI) moyenne après 13 semaines de traitement en double aveugle^{1,2,4}. La sécurité d'emploi de SLENYTO s'est avérée bonne pendant la durée du traitement, à court et à long terme, jusqu'à deux ans^{3,5}.

3. SLENYTO, traitement de l'insomnie chez les enfants atteints de maladies neurodéveloppementales et neurogénétiques

La RTU vise à sécuriser l'utilisation de SLENYTO chez des enfants de 2 à 18 ans, traités pour un trouble du rythme veille-sommeil lié à un syndrome de Rett, un syndrome d'Angelman ou à une sclérose tubéreuse via la mise en place d'un protocole de suivi, établi par l'ANSM en concertation avec le laboratoire Biocodex.

Les données disponibles à ce jour sont en faveur d'une présomption d'efficacité et de sécurité de SLENYTO dans la population visée par la RTU (cf. argumentaire, annexe II).

3.1 Modalités d'administration et de prescription de SLENYTO dans le cadre de la RTU

En dehors de l'indication, les autres mentions concernant SLENYTO, notamment ses contre-indications, les interactions médicamenteuses, les effets indésirables susceptibles d'être liés au médicament, sont celles décrites dans le RCP de l'AMM de SLENYTO. Aussi, il est nécessaire que les médecins prescrivant SLENYTO dans le cadre de cette RTU prennent au préalable connaissance du RCP de SLENYTO (cf. base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

Indication de SLENYTO et de la RTU

Dans le cadre de son AMM, SLENYTO est indiqué pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou un syndrome de Smith-Magenis, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.

Dans la RTU, SLENYTO est indiqué pour le traitement des enfants âgés de 2 à 18 ans, présentant un trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome d'Angelman ou la sclérose tubéreuse lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.

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

Posologie

La dose recommandée de SLENYTO dans le cadre de cette RTU est identique à celle du RCP de l'AMM : de 2 à 10 mg par jour. La dose initiale recommandée est de 2 mg (2 x 1mg) de SLENYTO. Si une réponse inadéquate est observée, la dose sera augmentée à 5 mg (1 x 5 mg), avec une dose maximale de 10 mg (2 x 5 mg).

SLENYTO doit être pris une fois par jour, 30 minutes à 1 heure avant le coucher, pendant ou après le repas.

Le patient sera surveillé à intervalles réguliers (au moins tous les 6 mois) afin de vérifier que SLENYTO est toujours le traitement le plus approprié. Après 3 mois de traitement au moins, le médecin doit évaluer son effet et envisager l'arrêt du traitement s'il ne donne lieu à aucun effet cliniquement pertinent. Si un effet amoindri du traitement est constaté après la prescription d'une dose plus élevée, le prescripteur doit d'abord envisager une diminution de la dose avant de décider d'un arrêt complet du traitement.

Conditions de prescription et de délivrance

La prescription initiale annuelle de SLENYTO sera réservée aux pédiatres, neurologues et psychiatres. Les renouvellements de prescription peuvent être faits par tout médecin.

3.2 Modalités pratiques de suivi des patients traités dans le cadre de la RTU

Afin d'assurer le suivi des patients et de colliger les données au décours de chacune des visites prévues par le protocole de suivi, une fiche de suivi spécifique à chacune des visites devra être remplie (voir modèles, Annexe I).

Visite d'initiation

Les patients suivants, présentant un trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles neurodéveloppementaux et à des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome d'Angelman ou la sclérose tubéreuse seront concernés par la RTU :

- Enfants âgés de 2 à 18 ans qui commencent un traitement par SLENYTO,
- Enfants âgés de 2 à 18 ans déjà traités par SLENYTO avant l'inclusion dans la RTU et poursuivant ce traitement.

Lors de cette visite, le médecin prescripteur :

- vérifie les critères de prescription,
- vérifie l'absence de contre-indication au traitement (se référer au RCP de l'AMM : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>),
- informe le patient (son représentant légal/titulaires de l'autorité parentale et l'enfant lui-même, chaque fois que possible) de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être liés à ce médicament et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- remet au patient (à son représentant légal/titulaire(s) de l'autorité parentale) la note

d'information destinée au patient (Annexe III), le formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament (cf. Annexe IV),

- informe, si possible, le médecin traitant du patient,
- remplit la fiche d'initiation en renseignant notamment les données démographiques du patient, l'anamnèse de l'insomnie, les modalités d'administration de SLENYTO, les maladies concomitantes (Annexe I), selon les modalités définies dans la section 4,
- porte sur l'ordonnance la mention « Prescription sous RTU »,
- motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

Visites de suivi (pendant le traitement par SLENYTO)

Dans le cadre de cette RTU, les patients seront suivis à partir de leur visite d'initiation pour la durée de la RTU, ou jusqu'à ce que le médecin décide de mettre fin au traitement, quelle qu'en soit la raison. Les médecins devront remplir une fiche de suivi à chaque visite du patient, avec au minimum une fiche semestrielle par patient traité (cf. Posologie).

En cas de survenue d'effet indésirable, le prescripteur doit le déclarer dès que possible au Centre régional de Pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (cf. modalités en Annexe IV).

Arrêt de SLENYTO

En cas d'arrêt du traitement par SLENYTO, le médecin remplira une fiche d'arrêt de SLENYTO (cf. Annexe I) et renseignera les raisons de cet arrêt.

Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable, le médecin devra le déclarer (cf. modalités en Annexe IV).

4. Modalités de recueil des données

Le médecin prescripteur remplira les fiches de suivi à l'aide du formulaire de recueil de données accessible via une connexion internet sécurisée (avec identifiant et mot de passe) à l'adresse suivante : www.rtuslenyto.fr.

En cas de difficultés ou de problèmes de connexion, les fiches de suivi pourront être complétées sous format papier (Annexe I) et envoyées par fax : 03 44 86 82 34 ou email : contact@rtuslenyto.fr pour collecte des données de la RTU.

L'analyse descriptive des données collectées sera réalisée sous la responsabilité du laboratoire.

Les rapports et résumés correspondants seront envoyés à l'ANSM une fois par an et à la fin de la RTU (rapport final). Les résumés validés par l'ANSM seront disponibles sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

ANNEXES

ANNEXE I : Contenu des fiches de suivi médical à compléter par le médecin prescripteur

- Fiche de visite d'initiation
- Fiche de visite de suivi
- Fiche d'arrêt de traitement

ANNEXE II : Argumentaire et Références bibliographiques

ANNEXE III : Note d'information à l'attention des patients de la RTU

ANNEXE IV : Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables

ANNEXE I
FICHES DE SUIVI MEDICAL

1. Fiche d'initiation
2. Fiches de suivi
3. Fiche d'arrêt de traitement

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION SLENYTO	FICHE D'INITIATION DU TRAITEMENT PAR SLENYTO <i>(initiation de traitement par SLENYTO ou traitement déjà en cours)</i>
	Initiales patient : _ _ _ - _ _ _ <small>(3 premières lettres du nom – 1^{ère} lettre du prénom)</small> Numéro attribué automatiquement : XXXX

Date de la visite d'initiation (JJ/MM/AAAA) : |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_| 2 | 0 | 2 | |_|_|

DONNEES DEMOGRAPHIQUES

Date de naissance (MM/AAAA) : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ (2 à 18 ans)
Sexe : <input type="radio"/> Masculin <input type="radio"/> Féminin
Taille : _ _ _ _ _ _ cm Poids : _ _ _ _ _ _ kg

PATHOLOGIES

<input type="radio"/> Syndrome de Rett <input type="radio"/> Syndrome d'Angelman <input type="radio"/> Sclérose Tubéreuse <input type="radio"/> Autre :
--

ANAMNÈSE DE L'INSOMNIE

Durée : <input type="radio"/> Présente depuis moins de 3 mois (court terme) <input type="radio"/> Présente depuis plus de 3 mois (chronique)
Sévérité : <input type="radio"/> Faible <input type="radio"/> Modérée <input type="radio"/> Sévère
Comment décririez-vous la qualité de sommeil de l'enfant ? <input type="radio"/> Très bonne <input type="radio"/> Bonne <input type="radio"/> Correcte <input type="radio"/> Mauvaise <input type="radio"/> Très mauvaise
Combien de temps est nécessaire à l'enfant pour s'endormir ? : <input type="radio"/> min <input type="radio"/> heures Quel est le temps de sommeil total ? : <input type="radio"/> min <input type="radio"/> heures <small>(Délai entre le moment où l'enfant s'endort et celui où il se réveille le lendemain matin, moins tout réveil nocturne)</small> Quelle est la durée maximale de sommeil ininterrompu ? : <input type="radio"/> min <input type="radio"/> heures
Comment décririez-vous l'état de l'enfant au lever ? <input type="radio"/> Complètement alerte <input type="radio"/> Alerté <input type="radio"/> Correct <input type="radio"/> Fatigué <input type="radio"/> Très fatigué
Le patient a-t-il des traitements récents autres que Slenyto pour le trouble du sommeil ? <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui, merci de préciser :
<input type="radio"/> Antihistaminiques <input type="radio"/> Autre mélatonine.....mg <input type="radio"/> Circadin :mg <input type="radio"/> Autre :

Début du traitement par SLENYTO (JJ/MM/AAAA) : __|__| __|__| _2_|_0_|_2_|__|

Dose/jour : 2 mg ; 5 mg ; 10 mg ou Autre, préciser mg

Nombre de comprimés par jour :

1 mg : __comprimés 5 mg : __comprimés

Les comprimés sont-ils pris avec de la nourriture ?

Non Oui, merci de préciser le type de nourriture :

Raison(s) de la prescription :

Troubles de l'endormissement

Réveils nocturnes

Réveils précoces

Autre, précisez :

Administration de SLENYTO :

Comprimé(s) entier(s)

Comprimé(s) écrasé(s)

Votre patient prend-il un traitement concomitant pour ses troubles neurodéveloppementaux ?

Non Oui, merci de préciser avec la DCI:

Antiépileptiques:.....

Antidépresseurs:.....

Stimulants:.....

β -bloquants:.....

Autre :.....

COMMENTAIRES

.....
.....

IDENTITÉ DU PRESCRIPTEUR

Nom..... Tel/Fax Date :	Signature et tampon :
---	-----------------------

En cas de difficultés ou de problèmes de connexion, **veuillez envoyer immédiatement cette page par fax : 03 44 86 82 34 ou email : contact@rtuslenyto.fr**

Le patient a-t-il fait état d'un effet indésirable susceptible d'être lié à un médicament ?
 Non
 Oui, déclarer l'effet indésirable en précisant que l'enfant est pris en charge dans le cadre de la RTU directement sur le site <https://signalement.social-sante.gouv.fr/> ou à l'aide du formulaire de signalement patient disponible sur le site Internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr, rubrique déclarer un effet indésirable. (cf. modalités en Annexe IV)

La posologie de Slenyto a-t-elle été changée lors de la présente visite ?
 Non
 Oui, la posologie a été diminuée : *merci de préciser la raison et la nouvelle posologie ci-dessous.*
Raison de la diminution de la posologie :
 L'efficacité a diminué par rapport à une précédente dose plus faible
 Une augmentation inacceptable de la fatigue diurne
 Un changement de comportement inacceptable
 Autre raison: veuillez préciser ci-dessous et remplir un formulaire de déclaration d'effet indésirable si nécessaire:.....
 Oui, la posologie a été augmentée : : *merci de préciser la raison et la nouvelle posologie ci-dessous.*
Raison de l'augmentation de la posologie :.....
Nouvelle posologie (si elle a été modifiée)
 2 mg ; 5 mg ; 10 mg ou Autre, préciser mg

COMMENTAIRES

.....
.....

Date :
Signature du prescripteur :

En cas de difficultés ou de problèmes de connexion, **veuillez envoyer immédiatement cette page par fax : 03 44 86 82 34 ou email : contact@rtuslenyto.fr**
Veuillez signaler tout effet indésirable susceptible d'être lié à SLENYTO en précisant que l'enfant est pris en charge dans le cadre de la RTU directement sur le site <https://signalement.social-sante.gouv.fr/> ou à l'aide du formulaire de signalement patient disponible sur le site Internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr, rubrique déclarer un effet indésirable.

Annexe II

Argumentaire et Références bibliographiques

Le trouble du rythme veille-sommeil (TRVS) est un problème très courant en pédiatrie. D'après Mindell ⁶, la prévalence (nombre de personnes rapporté à la population) du TRVS varie de 50 à 75% chez les enfants ayant une pathologie du développement neurologique ou psychiatrique. La prévalence du syndrome de Rett est estimée à 1/30 000 (soit environ 400 enfants ou adolescents en France) et la prévalence des maladies rares concernées est estimée à 1/25 000 (soit environ 500 enfants ou adolescents) pour le syndrome de Smith-Magenis, 1/12 000 (soit environ 1 000 enfants ou adolescents) pour le syndrome d'Angelman et 8,8/100 000 pour la sclérose tubéreuse (soit environ 1 100 enfants ou adolescents). La prévalence de l'autisme est de 9 pour 10 000 habitants et, au total, la prévalence de toutes les formes de troubles envahissants du développement est d'environ de 27/10 000 (soit environ 34 000 enfants ou adolescents). Par conséquent, un total de 37 000 enfants ou adolescents est affecté par ces pathologies en France, parmi lesquels 18 000 à 28 000 présenteraient une insomnie ⁶.

La régulation inadéquate de la sécrétion de mélatonine chez des enfants ayant des troubles neurodéveloppementaux ^{8,9,10} 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 testée (revue dans la référence 11) 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 puisqu'elle améliore la latence d'endormissement et le maintien du sommeil ^{7,12,13}.

En France, la mélatonine à libération prolongée a été mise à disposition des adultes sous le nom de CIRCADIN. Il est 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 ».

SLENYTO est une forme pédiatrique de mélatonine à libération prolongée. Il se présente sous forme de mini-comprimés de 1mg et 5mg, faciles à avaler par des enfants âgés de 2 ans et plus. L'efficacité et l'innocuité de SLENYTO ont été évaluées dans une étude randomisée contrôlée versus placebo chez des enfants présentant des TSA et des troubles neurodéveloppementaux causés par le syndrome de Smith-Magenis qui n'avaient pas montré d'amélioration après une intervention comportementale standard sur le sommeil. L'étude a démontré les effets significatifs de SLENYTO 2/5 mg par rapport au placebo sur l'augmentation du Temps Total de Sommeil (TTS) moyen, la diminution de la Latence d'Endormissement (LE) moyenne et l'augmentation de la Durée Maximale de Sommeil Ininterrompu (DMSI) moyenne après 13 semaines de traitement en double aveugle^{1,2,4}. La sécurité d'emploi de SLENYTO s'est avérée bonne parmi les patients sur la durée du traitement, période à long terme allant jusqu'à deux ans ^{3,5}

Suite à ces résultats, SLENYTO a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché européenne en septembre 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 et/ou un syndrome de Smith-Magenis. Néanmoins, cette indication ne concerne pas les enfants ayant une autre pathologie du neurodéveloppement ou neurogénétique liée à un TRVS, notamment ceux atteints d'un syndrome de Rett dont la prévalence est estimée à 1/30 000 (soit environ 400 enfants ou adolescents en France), d'un syndrome d'Angelman dont la prévalence est estimée à 1/12 000 (soit environ 1 000 enfants ou adolescents) ou bien d'une sclérose tubéreuse dont la prévalence est estimée à 8,8/100 000 (soit environ 1 100 enfants ou adolescents).

Une présomption d'efficacité de SLENYTO peut être extrapolée pour ces pathologies associées à un TRVS. En effet, plusieurs études cliniques montrent l'efficacité d'un apport exogène de mélatonine sur le sommeil de patients présentant soit un syndrome de Rett, un syndrome d'Angelman ou une sclérose tubéreuse de Bourneville¹⁴. De plus, les données collectées au cours de la RTU CIRCADIN entre le mois d'octobre 2015 et juillet 2020 montrent, qu'après initiation d'un traitement par CIRCADIN, ces patients présentent en majorité une amélioration durable de leur qualité de sommeil et de leur état au lever.

Par conséquent, suite à la précédente RTU CIRCADIN mise en place en octobre 2015 et aux rapports de synthèse de sécurité publiés, la présente RTU vise à offrir la possibilité d'utiliser SLENYTO, chez des enfants de 2 à 18 ans, présentant un trouble du rythme veille-sommeil lié à un syndrome de Rett, un syndrome d'Angelman ou à une sclérose tubéreuse via la mise en place d'un protocole de suivi, établi par l'ANSM en concertation avec le laboratoire Biocodex.

Références

1. Assessment Report for Slenyto (EPAR): EMA; 2018.
2. Gringras P, Nir T, Breddy J, Frydman-Marom A, Findling RL. Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Nov;56(11):948-957.
3. Maras A, Schroder CM, Malow BA, Findling RL, Breddy J, Nir T, Shahmoon S, Zisapel N, Gringras P. Long-Term Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018 Dec; 28(10): 699-710.
4. Schroder CM, Malow BA, Maras A, Melmed RD, Findling RL, Breddy J, Nir T, Shahmoon S, Zisapel N, Gringras P. Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder: Impact on Child Behavior and Caregiver's Quality of Life. *J Autism Dev Disord*. 2019 Aug;49(8):3218-3230.
5. Malow BA, Findling RL, Schroder CM, Maras A, Breddy J, Nir T, Zisapel N, Gringras P. Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged-Release Melatonin in Children With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020 Jan 23:S0890-8567(20)30034-4.
6. Mindell JA, Emslie, G., Blumer, J., Genel, M., Glaze, D., Ivanenko, A., Johnson, K., Rosen, C., Steinberg, F., Roth, T., Banas, B. Pharmacologic Management of Insomnia in Children and Adolescents: Consensus Statement. *Pediatrics*. 2006; 117; e1223-e32.
7. De Leersnyder H, Zisapel, N. Laudon, M. Prolonged-release melatonin for children with neurodevelopmental disorders. *Pediatr Neurol*. 2011; 45 (2011) 23-6.
8. Melke J, Goubran Botros H, Chaste P, Betancur C, Nygren G, Anckarsater H, et al. Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry*. 2008; 13(1): 90-8.
9. Richdale AL. Sleep problems in autism: prevalence, cause, and intervention. *Dev Med Child Neurol*. 1999; 41(1): 60-6.
10. Tordjman S, Anderson GM, Pichard N, Charbuy H, Touitou Y. Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder. *Biol Psychiatry*. 2005; 57(2): 134-8.
11. Wright B, Sims D, Smart S, Alwazeer A, Alderson-Day B, Allgar V, 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(2): 175-84.
12. Jan J, Hamilton D, Seward N, Fast D, Freeman R, Laudon M. Clinical trials of controlled release melatonin in children with sleep-wake cycle disorders. *J Pineal Res*. 2000; 29: 34-9.
13. Carr R, Wasdell MB, Hamilton D, Weiss MD, Freeman RD, Tai J, et al. Long-term effectiveness outcome of melatonin therapy in children with treatment-resistant circadian rhythm sleep disorders. *J Pineal Res*. 2007; 43(4): 351-9.
14. Appleton RE, Jones AP, Gamble C, Williamson PR, Wiggs L, Montgomery P, Sutcliffe A, Barker C, Gringras P. The use of MELatonin in children with neurodevelopmental disorders and impaired sleep: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study (MENDS). *Health Technol Assess*. 2012;16(40):i-239.

ANNEXE III

NOTE D'INFORMATION DESTINEE AUX PATIENTS, PARENTS OU AUX REPRESENTANT LEGAL / TITULAIRES DE L'AUTORITE PARENTALE

A remettre au patient (son représentant légal/titulaire(s) de l'autorité parentale) avant toute prescription dans le cadre de la

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

SLENYTO 1 & 5 mg, comprimé à libération prolongée

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, la présente note d'information sera donnée à son représentant légal/titulaire(s) de l'autorité parentale.

Votre médecin vous a proposé un traitement par SLENYTO, comprimé à libération prolongée, ou vous êtes déjà traité avec ce médicament.

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter ou de refuser le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- *des informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU),*
- *des informations sur le médicament (notice destinée au patient),*
- *les modalités de signalement des effets indésirables par le médecin prescripteur.*

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

1) Informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)

SLENYTO est mis à disposition chez l'enfant de 2 à 18 ans pour le traitement du trouble du rythme veille-sommeil associé à un syndrome de Rett, à un syndrome d'Angelman ou à une sclérose tubéreuse dans le cadre d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU).

Cette RTU est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole de suivi validé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en concertation avec le laboratoire concerné. Les données d'efficacité et de sécurité concernant les patients traités dans ce contexte seront collectées et transmises à l'ANSM périodiquement. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi, l'efficacité et les conditions réelles d'utilisation de SLENYTO lors du traitement de l'enfant. Toutes ces informations confidentielles seront transmises au laboratoire concerné et feront l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout document le concernant, il ne sera identifié que par les trois premières lettres de son nom et la première lettre de son prénom. Les informations seront analysées et les résultats régulièrement transmis à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de SLENYTO.

Conformément à la réglementation applicable en matière de traitement des données personnelles, au règlement européen 2016/679 du 27 avril 2016 et à la Loi Informatique et Libertés n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, le seul responsable du traitement des données collectées au cours de la présente recherche est :

BIOCODEX.
7, avenue Gallieni
94250 GENTILLY

Dans le cadre de cette RTU, BIOCDEX est le seul responsable pour le traitement de vos données à caractère personnel.

Le traitement des données à caractère personnel a pour but unique de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi, l'efficacité et les conditions réelles d'utilisation de SLENYTO, et est basé sur votre consentement au recueil de vos données personnelles. Si vous ne souhaitez pas que ces données soient collectées, l'enfant ne pourrez pas participer à la RTU. Vous pouvez retirer votre consentement à tout moment, sans que cela ne porte atteinte au traitement des données préalablement recueillies.

Les destinataires de vos données seront les représentants de Biocodex ou toute personne mandatée par lui ainsi que les autorités de santé, le cas échéant.

Les données personnelles seront conservées pendant une période minimale de 15 ans.

Vous avez le droit, à tout moment :

- D'accéder aux données personnelles ou de demander leur rectification ou leur effacement,
- De demander la limitation du traitement des données, de vous opposer à leur traitement ainsi qu'à la portabilité de ces données,
- D'introduire une réclamation auprès de la CNIL.

Pour exercer vos droits, contactez votre médecin.

Bien sûr, la décision d'accepter un traitement par SLENYTO est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

2) Informations sur SLENYTO

En France, SLENYTO, comprimé à libération prolongée dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) 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.

Il est indispensable que vous lisiez attentivement la notice destinée au patient dans le cadre de son AMM présente dans chaque boîte de médicament, qui est également consultable sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

Dans le cadre de cette RTU, la dose recommandée de SLENYTO est de 2 à 10 mg par jour. La dose initiale recommandée est de 2 mg de SLENYTO. Si une réponse inadéquate a été observée, la dose doit être augmentée à 5 mg, avec une dose maximale de 10 mg. SLENYTO doit être pris une fois par jour, 30 minutes à 1 heure avant le coucher, pendant ou après le repas.

3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Le représentant légal de l'enfant ou le représentant mandaté peut déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments.

Si l'enfant présente un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament en précisant que l'enfant est pris en charge dans le cadre de la RTU directement sur le site <https://signalement.social-sante.gouv.fr/> ou à l'aide du formulaire de signalement patient disponible sur le site Internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr, rubrique déclarer un effet indésirable. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables

Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance.

Le patient ou son représentant légal/titulaire(s) de l'autorité parentale ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient.

Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, graves et non graves ou toute autre situation jugée cliniquement pertinente, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse (potentielle ou avérée), d'erreur de prescription, d'exposition professionnelle, d'interaction médicamenteuse, d'un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés, d'une suspicion de transmission d'agents infectieux et d'une suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale).

Une exposition au cours de la grossesse (maternelle ou via le sperme), une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes) ou une exposition au cours de l'allaitement est aussi à signaler.

Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

Comment et à qui déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr. La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre de la RTU.

En cas d'effet indésirable ayant conduit à un arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement.

Pour les patients :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr. La prescription de SLENYTO dans le cadre de la RTU doit être précisée.