

## **RTU CIRCADIN**

### **PROTOCOLE DE SUIVI DES ENFANTS DE 6 A 18 ANS TRAITES PAR CIRCADIN POUR UN TROUBLE DU RYTHME VEILLE-SOMMEIL ASSOCIE A UN SYNDROME DE RETT, DE SMITH-MAGENIS, D'ANGELMAN, D'UNE SCLEROSE TUBEREUSE OU A DES TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE**

#### **Résumé du cinquième rapport annuel de la RTU CIRCADIN**

Période du 01.10.2015 au 08.07.2020

#### **1. INTRODUCTION**

Circadin 2 mg, comprimé à libération prolongée, bénéficie d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) dans le traitement des Troubles du Rythme Veille-Sommeil (TRVS) associés à un syndrome de Rett, de Smith-Magenis, d'Angelman, d'une sclérose tubéreuse ou à des troubles du spectre autistique.

Cette RTU a été octroyée par l'ANSM le 8 juillet 2015, avec une date de début effectif fixée au 1<sup>er</sup> octobre 2015 par la mise en ligne du portail électronique [www.rtucircadin.fr](http://www.rtucircadin.fr). Le 28 Septembre 2018, la RTU Circadin a été renouvelée par l'ANSM pour une durée de 3 ans.

Ce résumé du cinquième rapport annuel prend en compte les données collectées entre le 1<sup>er</sup> octobre 2015 et le 08 juillet 2020.

#### **2. DONNEES COLLECTEES**

Sur la période étudiée, 578 médecins se sont inscrits sur le portail de la RTU ou via les formulaires papier, et 394 d'entre eux sont considérés comme participant à la RTU. Les données collectées ont montré que les médecins prescripteurs de Circadin étaient majoritairement des pédiatres (43,4%) ou des psychiatres (38,1%) exerçant pour la plupart en milieu hospitalier (88,3%).

Au total, 1088 patients ont été inclus dans la RTU dont 1029 ont été traités par Circadin. Parmi eux, 920 patients répondaient aux critères d'initiation de la RTU : traitement par Circadin, âge compris entre 6 et 18 ans (inclus) et présentant un trouble du rythme-sommeil associé à l'une des cinq pathologies ciblées dans cette RTU. 168 patients ont été inclus dans la RTU mais exclus de la population éligible (patients non traités par Circadin (n=59), patients âgés soit de moins de 6 ans soit de plus de 18 ans (n=69), patients avec une autre pathologie que celles de la RTU (n=34), patients n'ayant ni l'âge ni l'une des pathologies requises pour être inclus (n=6)).

#### **3. TRAITEMENT PAR CIRCADIN**

Circadin a été prescrit principalement à des enfants âgés de 6 à 12 ans (67,8%), essentiellement des garçons (71,9%). Les 920 patients analysés dans le cadre de la RTU CIRCADIN présentaient des pathologies suivantes :

- 835 patients présentaient des troubles du spectre autistique (90,8%),
- 35 patients présentaient un syndrome de Smith-Magenis (3,8%),
- 28 patients un syndrome d'Angelman (3,0%),
- 15 patients un syndrome de Rett (1,6%),
- 7 patients une sclérose tubéreuse de Bourneville (0,8%).

Pour la majorité de ces patients (94,1%, n= 866), Circadin a été prescrit pour traiter des troubles du sommeil présents depuis plus de 3 mois et pour 58,0% des patients (n=534), l'insomnie était considérée comme « sévère » au moment de l'initiation dans la RTU. Pour 61,3% des patients (n=564) la qualité du sommeil était jugée mauvaise et elle était jugée très mauvaise pour 18,8% d'entre eux (n=173).

A la visite d'initiation, ces enfants avaient pour la plupart déjà reçu au moins un traitement pour leur trouble du sommeil (71,4%) et il s'agissait le plus souvent de mélatonine (81,8%). Le traitement par Circadin avait été initié avant l'entrée dans la RTU pour 290 patients (31,8%).

**A l'initiation dans la RTU**, les doses de Circadin les plus prescrites étaient 2 mg/j (66,6%) et 4 mg/j (21,9%). Le comprimé de Circadin était pris le plus souvent entier (75,4%) ; cependant, le comprimé était administré écrasé pour 18,2% des patients. En dehors de la prise en charge du trouble veille/sommeil, la majorité des patients recevait au moins un traitement concomitant (57,8%). Le plus souvent, il s'agissait de psycholeptiques (42,4%), d'antiépileptiques (38,9%) ou de psychostimulants (17,7%).

**Des données de suivi** étaient disponibles pour 387 patients (42,1%). 81,4% de ces données correspondaient à une fiche reçue au cours des six premiers mois de suivi dans la RTU.

Au cours de la période de suivi allant de -0 à 7 mois -, la compliance au traitement par Circadin était bonne : 82,7% des patients n'ont oublié aucune prise. Pour les périodes allant de 7 à 37 mois, plus de 91,0% des patients n'avaient oublié aucune prise. C'était également le cas pour plus de 66,7% des patients pour les périodes allant de 37 à 55 mois.

Durant les périodes suivant l'initiation dans la RTU, le comprimé de Circadin a été pris entier dans la majorité des cas (dont plus de 73% des cas dans les 31 premiers mois de suivi). Les doses de Circadin les plus prescrites étaient de 2 mg et 4 mg par jour ; celles-ci représentaient plus de 73,9% des prescriptions durant les 37 premiers mois de suivis. Les doses administrées sont restées stables dans la majorité des cas. Lorsqu'il y avait une modification de posologie, il s'agissait majoritairement d'une augmentation de la dose journalière.

#### **4. DONNEES D'EFFICACITE ET TOLERANCE**

Durant les périodes suivant l'initiation dans la RTU, une amélioration de la qualité de sommeil a été constatée chez 75,0% des patients et une amélioration de leur état au lever a été observée chez plus de 57,8%.

Entre le 1<sup>er</sup> octobre 2015 et le 08 juillet 2020, il a été observé 242 arrêts de traitement par Circadin. Les raisons d'arrêt étaient les suivantes : 55 pour manque d'efficacité (22,7%), 50 pour remplacement de Circadin par Slenyto (20,7%), 44 patients perdus de vue (18,2%), 40 arrêts en raison de la résolution des troubles (16,5%), 24 pour une autre raison (9,9%), 21 en raison du souhait du patient/parents (8,7%) et 8 pour effet indésirable susceptible d'être lié à un médicament (3,3%). Ces effets indésirables étaient 3 cas de somnolence, 1 cas de somnolence avec fatigue, 1 cas de diarrhée avec douleurs abdominales, 1 cas de sensation nauséuse et 1 cas d'agitation avec hyperphagie, attaques de panique et réveils nocturnes et 1 cas de tachycardie.

Il est à noter que depuis le mois d'avril 2020, Slenyto, nouvelle spécialité à base de mélatonine LP, est disponible en France. Slenyto est un médicament disposant d'une AMM Européenne. Il est indiqué dans la prise en charge 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 est la première spécialité à disposer d'une AMM dans cette indication en France. Dans ce contexte, des arrêts de Circadin ont été rapportés pour remplacement par Slenyto.

Un total de 27 patients a présenté 38 effets indésirables dont 1 grave. L'effet indésirable grave a été observé chez un patient de 6 ans souffrant du syndrome d'Angelman et traité par du lévétiracétam (antiépileptique) qui a présenté un état de mal épileptique plusieurs mois après l'introduction de Circadin. Un traitement antiépileptique correcteur par du clonazépam a été administré au patient et son traitement par Circadin a été interrompu durant environ 3 mois. Ce traitement par Circadin a ensuite été réintroduit et bien toléré : le patient se portait bien à la visite de suivi suivante. L'imputabilité a été évaluée comme douteuse. Les 37 autres effets indésirables étaient non graves et très majoritairement attendus. Les plus fréquemment rapportés étaient : somnolence, fatigue, troubles du sommeil.

## **5. CONCLUSION**

Entre le 1<sup>er</sup> octobre 2015 et le 08 juillet 2020, 578 médecins se sont inscrits dans le cadre de la RTU et 394 étaient considérés comme médecins participants. Au total, 1088 patients ont été inscrits dans cette RTU dont 920 répondaient aux critères d'inclusion de la RTU (population analysée). Un effet indésirable grave a été rapporté durant le suivi de la RTU avec une imputabilité à Circadin évaluée comme douteuse.

Au total, compte tenu de la population observée de 920 patients, les données collectées au 8 juillet 2020 sont présentées dans le cinquième rapport annuel de la RTU CIRCADIN et n'entraînent pas de modification de la balance bénéfice/risque de Circadin.