

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-66/2021/V1/07012022/V2/02042025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de melatonina (Slenyto®) en el tratamiento del insomnio en niños y adolescentes con trastorno del espectro autista y/o trastornos neurogenéticos con secreción diurna aberrante de melatonina y/o despertares nocturnos, en los que las medidas de higiene del sueño han sido insuficientes

Fecha de publicación: 07 de enero de 2022

Fecha de actualización: 02 de abril de 2025

Índice

Introducción	1
Melatonina (Slenyto®).....	2
Farmacología	3
Eficacia.....	3
Recomendación Temporal de Utilización (RTU) – Francia.....	3
Ensayo NEU-CH-7911.....	5
Seguridad.....	6
Discusión	8
Conclusión	12
Grupo de expertos	14
Anexo.....	15
Referencias.....	19

Introducción

El trastorno del sueño más común es el insomnio. Se define como la insatisfacción tanto en cantidad como en la calidad del sueño, y se asocia a la dificultad para iniciar el sueño o permanecer dormido, frecuentes despertares en la noche y, despertarse pronto por la mañana con incapacidad para retomar el sueño (1). Su diagnóstico exige que algunos de los síntomas estén presentes tres o más noches por semana, durante al menos tres meses y que exista alteración en el bienestar diurno, así como en las habilidades y el funcionamiento del individuo (1,2).

En el caso del insomnio en población pediátrica con trastornos del espectro autista (TEA) y/o neurogenéticas, el estado de la enfermedad es doble: primero, consiste en una variante específica de insomnio (crónico) y segundo, ocurre en

niños con trastornos del neurodesarrollo y/o enfermedades neurogenéticas específicas, como el síndrome de Smith-Magenis (SMS), el síndrome de Angelman, el síndrome de Rett, o la esclerosis tuberosa entre otras.

El insomnio conlleva una grave repercusión en el paciente con afectación tanto a nivel cognitivo (en la memoria, en el aprendizaje, en el rendimiento escolar), como a nivel conductual, emocional (cambios de humor, irritabilidad...) y físico, perturbando la calidad de vida, tanto del niño como de la familia, incluyendo la pérdida del sueño adicional de las personas cuidadoras y un aumento de las tensiones familiares (3).

El déficit crónico de sueño puede alterar también al sistema cardiovascular y metabólico, influyendo en el metabolismo de la glucosa y de la función endocrina, con obesidad y potencial impacto en el crecimiento (4, 5).

Según diferentes estudios, la prevalencia del insomnio afecta a entre el 10-50% de la población pediátrica, con porcentajes más altos en niños que presentan problemas del neurodesarrollo o comorbilidades psiquiátricas; en trastornos del espectro del autismo (entre el 50-80%), trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (entre el 25-50%), niños con discapacidad visual (hasta un 80%) (6, 7).

Generalmente, en estas poblaciones el insomnio es mucho más difícil de tratar que en la población pediátrica sin comorbilidades, tanto por su gravedad, como por su frecuencia y cronicidad.

Mientras que, en la población pediátrica con desarrollo típico, los trastornos de sueño disminuyen con la edad; en los niños y adolescentes con TEA, el insomnio a menudo persiste en el tiempo (8). Se debe principalmente a que estos niños pueden sufrir a) una baja secreción de melatonina endógena y/o, b) una secreción diurna de melatonina (en el caso de algunos trastornos neurogenéticos) (9) y, por tanto, tienen una ritmicidad circadiana anormal (10, 11).

El diagnóstico es clínico e incluye una completa anamnesis general, la exploración física profunda, el uso de herramientas de evaluación como la agenda de sueño, actigrafía, polisomnografía y/o escalas de calificación de síntomas validadas, así como exploraciones complementarias en los casos de posibles comorbilidades (12).

El objetivo en el tratamiento del insomnio está encaminado al tratamiento integral de la etiología médica, psiquiátrica y/o social y de sus síntomas. En el abordaje terapéutico de la sintomatología del insomnio, las medidas de primera línea, y además consideradas más importantes, son las que hacen referencia a la higiene del sueño y a las medidas cognitivas-conductuales, seguidas de las intervenciones psicológicas y farmacológicas (13, 14, 15).

Actualmente, no se dispone de medicamentos aprobados para la indicación del insomnio en la población pediátrica. No obstante, en la práctica clínica, pediatras y psiquiatras prescriben diferentes clases de medicamentos entre los que destacan melatonina, antihistamínicos de primera generación, agonistas α -adrenérgicos, antidepresivos, antipsicóticos, benzodiacepinas e hipnóticos sedantes no benzodiacepínicos (fármacos Z), así como complementos alimenticios (16, 17). Con todo, el tratamiento farmacológico no debe ser la primera ni la única opción de tratamiento, y debe plantearse por un tiempo limitado utilizando la dosis mínima eficaz (17, 18).

Melatonina (Slenyto®)

Melatonina (Slenyto®) ha sido autorizado en el tratamiento del insomnio en niños y adolescentes de 2 a 18 años con TEA y/o trastornos neurogenéticos con secreción diurna aberrante de melatonina y/o despertares nocturnos, en los que las medidas de higiene del sueño han sido insuficientes. Se presenta en forma de comprimidos de liberación prolongada, mini comprimidos de 3 mm de diámetro, bajo las dosis de 1 mg y de 5 mg (19,20).

El tratamiento debe iniciarse con una dosis de 2 mg una vez al día por vía oral, tomados de media hora a una hora antes de acostarse, pudiendo aumentarse hasta 5 mg o a 10 mg (dosis máxima diaria) si se observa respuesta insuficiente. Si tras el ajuste posológico a una dosis mayor no se observa un efecto clínicamente significativo o se observa un efecto menor, el prescriptor debe considerar en primer lugar una reducción de la dosis antes de decidir la interrupción completa del tratamiento.

Los comprimidos deben tragarse enteros y no deben romperse, triturarse ni masticarse para mantener sus propiedades de liberación prolongada. Pueden administrarse con alimentos como yogur, zumo de naranja o helado para facilitar la deglución, pero deben consumirse inmediatamente sin conservar la mezcla.

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de la melatonina, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes. No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia hepática debido a la falta de experiencia en esta población. No está indicado para niños menores de 2 años.

Farmacología

La melatonina es una hormona endógena, secretada mayoritariamente por la glándula pineal. Actúa en los receptores MT₁, MT₂ y MT₃ del núcleo supraquiasmático del hipotálamo anterior, ejerciendo su función principal (aunque no la única) de la sincronización del “reloj biológico” que contribuye a las propiedades inductoras del sueño. Otra de las acciones que se le atribuye es en el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, modulando el desarrollo puberal (19,20).

Eficacia

El desarrollo clínico de melatonina para el tratamiento de insomnio en niños y adolescentes con TEA y/o trastornos neurogenéticos con secreción diurna aberrante de melatonina y/o despertares nocturnos se basa en un ensayo clínico fase III NEU_CH_7911 de eficacia y seguridad, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Además, se consideraron datos de apoyo del programa de recomendación temporal de utilización (RTU) francés con Circadin® en niños con trastornos neurogenéticos, y un marco de prescripción compasiva para melatonina que se consideran de apoyo a la solicitud.

Recomendación Temporal de Utilización (RTU) – Francia (20)

Se trata un de estudio observacional prospectivo y abierto que incluyó unos 926 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 6 y 18 años. Estos datos proceden de un programa de RTU en Francia utilizando Circadin® 2 mg comprimidos de liberación prolongada en lugar de Slenyto®. Circadin® contiene melatonina de liberación prolongada, y está indicado para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario caracterizado por un sueño de mala calidad en adultos mayores de 55 años, con una duración de tratamiento que puede extenderse hasta 3 meses. La dosis recomendada en adultos es de 2 mg una vez al día (38).

El diseño del estudio no incluyó un grupo control, lo que significa que todos los participantes recibieron el tratamiento con Circadin®. La dosis recomendada fue de 4 a 6 mg al día vía oral, con una titulación progresiva. Este enfoque permitió observar los efectos del tratamiento en un entorno más cercano a la práctica clínica habitual, aunque limita la capacidad de establecer comparaciones directas con un placebo o tratamiento alternativo.

La biodisponibilidad de ambos fármacos en condiciones de alimentación fue comparada en el estudio CHDR1742. Los perfiles farmacocinéticos de Slenyto® 1 mg, Circadin® 2 mg y Slenyto® 5 mg se consideraron comparables, y sus dosis se consideraron proporcionales (20).

La población del estudio incluyó 926 niños, con una edad media de 10 años, de los cuales 839 con TEA, 35 con síndrome de Smith-Magenis (SMS), 29 con síndrome de Angelman, 15 con síndrome de Rett, y 8 con esclerosis tuberosa. La mayoría eran varones (72,1%), y el 94,1% había experimentado trastornos del sueño durante más de tres meses. La calidad del sueño se consideró pobre o muy pobre en el 79,9% de los casos. Antes del estudio, el 71,4% había recibido al menos un tratamiento para el insomnio, siendo la melatonina de liberación inmediata el más común.

La variable principal fue la calidad del sueño y el estado del niño al despertar, notificada por los cuidadores. La calidad del sueño fue clasificada en las categorías “muy buena”, “buena”, “suficiente”, “pobre” y “muy pobre”. El estado del niño

al despertar se clasificó como "completamente alerta", "alerta", "suficiente", "cansado" y "muy cansado". Fueron analizadas durante 9 periodos (P1 a P9), en intervalos de 6 meses. En todos los casos se comparó respecto a la visita inicial.

Los resultados mostraron que, durante el periodo de tratamiento de 55 meses, la calidad del sueño mejoró para más del 71,4% de los pacientes. En el primer periodo de estudio (P1), el 17,0% de los pacientes reportaron una calidad de sueño "muy buena", mientras que el 35,7% la calificaron como "buena". A medida que avanzaba el estudio, se observó una tendencia de mejora en la calidad del sueño, con un aumento en el porcentaje de pacientes que reportaron una calidad de sueño "buena" o "muy buena". La mejora en la calidad del sueño fue estadísticamente significativa. Estos resultados sugieren que el tratamiento con Circadin® tuvo un impacto positivo en la calidad del sueño de los niños con trastornos del espectro autista y otros trastornos neurogenéticos (Tabla A2).

Las variables secundarias clave incluyeron el estado del niño al despertar, los cambios desde el inicio en la calidad del sueño y los cambios desde el inicio en el estado al despertar. Estas variables se evaluaron utilizando escalas similares a la de la variable principal, permitiendo una comparación directa de los cambios a lo largo del tiempo y proporcionando una visión más completa del impacto del tratamiento en el bienestar general del niño.

A lo largo del estudio, se observó una mejora en el estado al despertar, con un aumento en el porcentaje de niños que se despertaron "completamente alerta" o "alerta". En el periodo P1, el 19,5% de los niños se despertaron "completamente alerta", y el 29,9% "alerta". En el periodo P2, el 22,8% de los niños se despertaron "completamente alerta", P3 21,7%, P4 16,7%. Se evaluaron los cambios en la calidad del sueño desde el inicio del estudio. En el periodo P1, el 78,3% de los pacientes mostraron una mejora en la calidad del sueño. Esta tendencia de mejora se mantuvo a lo largo del estudio, con el 83,5% de los pacientes mostrando mejoras en el periodo P2; P3 89,2%; P4 77,8%. Los cambios en el estado al despertar desde el inicio también fueron evaluados. En el periodo P1, el 64,1% de los pacientes mostraron una mejora en su estado al despertar. Esta mejora continuó en el periodo P2, con el 64,6% de los pacientes mostrando mejoras.

El estudio no preespecificó subpoblaciones ni estratificaciones. Sin embargo, se incluyeron análisis de subgrupos para condiciones específicas como el síndrome de Angelman, el síndrome de Rett y el complejo de esclerosis tuberosa. El periodo de inclusión abarcó desde 2015 hasta 2021, permitiendo la recopilación de datos a largo plazo sobre la eficacia del tratamiento.

En el subgrupo de pacientes con síndrome de Angelman (7 pacientes), se observó que el 85,7% de los pacientes mostraron una mejora en la calidad del sueño en el periodo P1. Esta mejora fue consistente en los periodos siguientes, con el 100% de los pacientes mostrando mejoras en el periodo P2, que se mantuvo en el seguimiento. Además, el 71,4% de los pacientes mostraron una mejora en el estado al despertar en el periodo P1, que se mantuvo en las visitas siguientes.

En el subgrupo de pacientes con síndrome de Rett (6 pacientes), el 100% de los pacientes mostraron una mejora en la calidad del sueño en el periodo P1. Esta tendencia continuó en el periodo P2 con el 66,7% de los pacientes mostrando mejoras, y 100% hasta P5. Además, el 83,3% de los pacientes mostraron una mejora en el estado al despertar en el periodo P1, P2 66,7% y 100% hasta P4.

En el subgrupo de pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (1 paciente), no experimentó mejora en P1, pero sí mejora en la calidad del sueño en el periodo P2. Además, mostró una mejora en el estado al despertar en el periodo P2.

Durante el estudio RTU francés, no se reportaron modificaciones de protocolo que pudieran haber afectado significativamente los resultados.

Ensayo NEU-CH-7911 (19, 20, 22)

La autorización inicial de Slenyto® se basa principalmente en los datos de eficacia y seguridad que arroja el ensayo pivotal de fase III (NEU-CH-7911) que se presentó para registro. Este estudio incluyó a niños con TEA y síndrome de Smith-Magenis (SMS). El ensayo diseñado para demostrar superioridad frente a placebo consta de 5 fases: 1) periodo de lavado (si se requiere) con intervención conductual y de aplicación de medidas de higiene del sueño (4 semanas), 2) periodo basal de enmascaramiento simple con placebo (2 semanas), 3) fase principal con tratamiento aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo empezando con 2 mg de melatonina y con opción de incremento a 5 mg tras tres semanas (13 semanas), 4) fase de extensión abierta sin enmascaramiento (91 semanas), que permite aumentar la dosis hasta 10 mg desde la semana 28 de tratamiento, y 5) periodo de salida de enmascaramiento simple con placebo (2 semanas).

125 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre los 2 y 17 años (media de $8,7 \pm 4,15$ años), fueron asignados al azar en una proporción 1:1 para recibir melatonina (n=60) o placebo (n=65). La población del estudio incluyó pacientes con diagnóstico definitivo de TEA (96,8%) o trastornos neurogenéticos como síndrome de Smith-Magenis (3,2%) de acuerdo con los criterios DSM-V o CIE-10. Se registró el uso de melatonina como medicación previa en el 15,2% de los pacientes.

La variable principal fue el cambio con respecto al valor basal en el tiempo total de sueño diario (TTS) evaluado mediante el diario de sueño tras 13 semanas de tratamiento con el enmascaramiento doble. El diario de sueño debe ser completado cada mañana 2-3 horas después de que el niño se despierte durante los 14 días previos a la siguiente visita.

Las variables secundarias también medidas en el diario de sueño fueron: a) latencia de sueño (LS), b) tiempo de vigilia tras el inicio del sueño, c) número de despertares, d) episodio de sueño más largo (ESML = duración ininterrumpida del sueño), y otras, como por ejemplo: trastornos del sueño, valorado mediante el índice combinado de trastornos del sueño (CSDI, por sus siglas en inglés), funcionamiento social en el hogar, en la escuela y en entornos comunitarios medido en la escala de evaluación global infantil (CGAS, por sus siglas en inglés) y el comportamiento en el hogar y en la escuela medido en el cuestionario de capacidades y dificultades (SDQ). Como medidas exploratorias de eficacia se incluyeron: la somnolencia diurna de la persona cuidadora, evaluada por el ESS; el bienestar de la persona cuidadora, evaluado por el cuestionario de bienestar de la Organización Mundial de la Salud (OMS-5) y la calidad del sueño de las personas cuidadoras por la noche, medida en la escala PSQI, entre otras.

Los resultados demuestran los efectos positivos del tratamiento con melatonina de liberación prolongada en el tiempo total de sueño (variable principal), con una media ajustada de +33,11 min (DE=14,856) comparado con placebo, con imputación múltiple (MI) $p=0,026$; y en la latencia de sueño (variable secundaria), con una media ajustada de -25,31 min (DE=10,022) comparado con placebo, (MI) $p=0,012$, sin causar una hora de despertar más temprana. Además, se observó un aumento en el ESML con una diferencia estimada ajustada entre los tratamientos de 43,2 min (DE=20,787), (MI) $p=0,039$. Sin embargo, no se observa mejoría significativa ni en el tiempo de vigilia tras el inicio del sueño, ni en el número de despertares durante la noche (Tabla A3).

El resto de las variables secundarias evaluadas relativas al funcionamiento social en el hogar y en la escuela (CGAS) y el comportamiento en el hogar y en la escuela de los niños (SDQ) no muestran datos estadísticamente significativos frente a placebo ($p=0,948$ y $p=0,07$, respectivamente), salvo en el subdominio SDQ del comportamiento de exteriorización que mejora significativamente frente a placebo ($p=0,021$).

El resultado del bienestar de la persona cuidadora (cuestionario de la OMS-5), ($p=0,01$) en la semana 13, es significativo a favor del tratamiento. Dicho resultado mantiene su significación estadística hasta la valoración final de la semana 39 de seguimiento abierto ($p=0,001$), en comparación con el valor basal. Otras variables como son, la calidad del sueño de la persona cuidadora y la satisfacción de los padres con respecto a los trastornos del sueño de sus hijos miden aspectos relevantes en la persona cuidadora y muestran que, mientras que al final de la fase doble ciego los resultados no difirieron del placebo, tras el período de seguimiento abierto de 39 semanas obtuvieron mejorías significativas en la

puntuación de PSQI, $p < 0,001$, y en la escala CSDI, $p < 0,001$ que mide la satisfacción de los padres con respecto a los trastornos del sueño de sus hijos.

Los resultados que aportan las primeras 39 semanas del período de extensión abierto (21) con el tratamiento activo ($n = 79$, de los que 41 provenían del grupo Slenyto® y 38 del grupo placebo en la fase previa de doble ciego) respaldan los datos observados en la fase de doble ciego tanto en la variable primaria TTS: cambio respecto del valor basal de +44,35 min (DE= 13,935), $p = 0,002$, como en las variables secundarias LS: cambio respecto del valor basal de -41,36 min (DE= 6,64), $p = 0,009$ y ESML: cambio respecto del valor basal de +78,63 min (DE=17,18), $p < 0,001$. El resultado en el número de despertares tras las primeras 39 semanas disminuyó significativamente ($p = 0,001$) en comparación con el valor basal.

De ellos, los pacientes tratados con Slenyto® durante las 52 semanas (13 en el doble ciego y 39 en la fase de extensión abierta) ($n = 41$) durmieron (TTS) una media de 62,08 minutos más (DE= 21,5), $p = 0,007$; se quedaron dormidos (LS) 48,6 minutos antes (DE=10,2), $p < 0,001$ y tuvieron una mayor duración del sueño ininterrumpido (ESML): 89,1 min (DE= 25,5), $p = 0,001$.

Al final de la semana 52 de tratamiento, 16 pacientes estaban recibiendo la dosis de 2 mg, 26 pacientes recibían la dosis de 5 mg y 30 pacientes la dosis de 10 mg. De los 30 pacientes que aumentaron la dosis hasta la máxima diaria de 10 mg, 19 de ellos tuvieron un beneficio clínico; considerándose como clínicamente relevante el cambio respecto al valor basal del TTS ≥ 45 minutos (aumento TTS) y el cambio respecto al valor basal en la LS ≥ 15 minutos (reducción de la LS). Además, un 76% de los pacientes (43% tratados a la dosis de 10 mg) consiguieron una mejoría general en TTS ≥ 1 hora, en LS o en ambas variables, siendo la dosis media diaria 5,3 mg de melatonina.

Seguridad

El perfil de seguridad en la población pediátrica se basa en los datos de los estudios CHDR1219 (estudio de farmacocinética) y NEU-CH-7911, (estudio pivotal de eficacia y seguridad, utilizado para su autorización inicial) (22), en los que un total de 118 niños recibieron el principio activo. Adicionalmente, se presentaron los datos del RTU francés, que incluía a 926 niños, con información desde el 1 de octubre de 2015 al 1 de octubre de 2021, que fueron utilizados para la ampliación de indicación objeto de este informe de posicionamiento.

En el estudio CHDR1219, ($n = 16$), los eventos adversos incluyeron fatiga, somnolencia, quedarse dormido, sensación de pesadez, cefalea y náuseas. Todos los eventos adversos fueron leves y transitorios. Las náuseas, la fatiga y la cefalea se informaron con mayor frecuencia tras la administración de 10 mg en comparación con la dosis de 2 mg.

En el estudio NEU-CH-7911, durante la fase de doble ciego (13 semanas), 51 pacientes (el 85,0%) del grupo de tratamiento informaron 208 acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (TEAE, por sus siglas en inglés), mientras que en el grupo placebo 50 pacientes (el 76,9%) notificaron 156 acontecimientos. De todos ellos, los más frecuentemente reportados ($\geq 10\%$ en algún grupo), fueron somnolencia, fatiga, cambios de humor, infecciones del tracto respiratorio superior, vómitos, agitación, cefalea, tos, disnea y erupción. Entre ellos, se notificó más comúnmente con melatonina que con placebo la somnolencia (18 vs 8 acontecimientos), la fatiga (19 vs 13 acontecimientos), la agitación (12 vs 8 acontecimientos), la cefalea (8 vs 4 acontecimientos), tos (7 vs 5 acontecimientos) y disnea (6 vs 4 acontecimientos). El resto, tuvieron una frecuencia similar entre ambos grupos. En cuanto a los cambios de humor, se notificó con más frecuencia en placebo (10 vs 12 acontecimientos). Se considera que los cambios de humor, la agitación y la agresividad pueden deberse a la enfermedad subyacente.

La duración media del tratamiento en el periodo de doble ciego fue de 89,1 días en el grupo de melatonina (14-149 días) en comparación con 77,7 días en el grupo placebo (15-112 días).

Durante la fase abierta (91 semanas), 80 pacientes (el 84,2%) informaron 524 acontecimientos adversos observados durante el tratamiento con una frecuencia similar a la notificada en el grupo melatonina durante la fase de doble ciego, siendo somnolencia y fatiga las más comúnmente notificadas. Las tasas de notificación para todos los eventos adversos

fueron similares entre los pacientes que continuaron el tratamiento con melatonina desde la fase doble ciego y aquellos que cambiaron de placebo a melatonina en la fase abierta.

La duración media del tratamiento fue de 517,8 días (3 - 666) en el grupo melatonina-melatonina y de 545,5 días (80 - 659) en el grupo Placebo- Slenyto®. Por otra parte, para los pacientes que recibieron melatonina tanto en la fase doble ciego como durante la fase abierta, la duración total promedio con el tratamiento de melatonina fue de 547,4 días (14 - 770), aproximadamente 18 meses.

En cuanto a eventos adversos graves (SAE, por sus siglas en inglés), en el estudio CHDRI219 no hubo ningún evento adverso grave y ningún evento adverso condujo a la interrupción del estudio. En el estudio NEU-CH-7911, se desarrollaron 7 eventos adversos graves: 1 en el grupo placebo (neumonía leve e infección viral del tracto respiratorio grave que requirió hospitalización) y 6 en la fase abierta: agresividad grave, estreñimiento moderado, otitis media aguda moderada e infección ocular moderada, considerándose no relacionadas con el tratamiento, e infección del tracto respiratorio inferior leve y trastorno oposicionista desafiante grave, que se consideran poco probables que tengan relación con el tratamiento.

No se ha producido ninguna muerte en ninguno de los estudios pediátricos.

En la fase doble ciego del estudio NEU-CH-7911, un paciente abandonó el tratamiento por eventos adversos (fatiga, agitación y estereotipia) no consideradas graves, aunque sí probablemente relacionadas con el tratamiento. Durante la fase abierta, 8 pacientes abandonaron el tratamiento asignado por eventos adversos surgidos durante el tratamiento tales como: apatía, fatiga, cambios de humor y cefalea posiblemente relacionados con el tratamiento, aunque ninguna de ellas fue calificada como evento adverso grave. También condujo al abandono del estudio los eventos adversos de malestar (consideradas poco probable que esté relacionado con el tratamiento) e insomnio y tricotilomanía (ambas consideradas no relacionadas con el tratamiento).

Por otro lado, no hubo diferencias notables entre ambos grupos de tratamiento para los parámetros de laboratorio medidos, como la presión arterial, frecuencia del pulso, frecuencia respiratoria o la temperatura.

En lo que se refiere a crisis epilépticas/convulsiones, 4 de los 16 pacientes aleatorizados con antecedentes de epilepsia reportaron crisis de ausencia y/o convulsiones tónico-clónicas, clasificadas como leves o moderadas y poco probable que estuviesen relacionadas con el tratamiento. No se requirió la administración de medicación de rescate.

Otro aspecto importante relativo a la seguridad, en particular de medicamentos con indicación pediátrica, está relacionado con la función endocrina y el impacto en el crecimiento. Se evalúan parámetros relativos al peso, altura e índice de masa corporal (IMC), así como parámetros hormonales. En general, a corto plazo en ninguno de ellos se encontraron diferencias clínicamente significativas entre los dos grupos (tratamiento activo y control). En el IMC, la diferencia de tratamiento (melatonina vs placebo) fue de -0,055 (IC 95% -0,198; 0,088), lo que indica que no hay diferencia estadísticamente significativa en la fase doble ciego de 13 semanas. En cuanto al desarrollo puberal (medidos en la escala Tanner), la duración de la fase doble ciego es demasiado corta para permitir detectar diferencias. Los resultados del IMC y la escala de Tanner que comparan los datos desde el inicio con los que se obtienen a los 2 años de tratamiento no sugieren ningún efecto relacionado con el tratamiento, permitiendo solo la comparación con la curva de distribución normal (20).

En el estudio observacional del Programa RTU francés, se administró melatonina a 35 pacientes (3,8%) con síndrome de Smith-Magenis (SMS), 29 pacientes (3,1%) con síndrome de Angelman (AS), 15 pacientes (1,6%) con síndrome de Rett (RS) y 8 pacientes (0,9%) con complejo de esclerosis tuberosa. Se observó un evento adverso grave en un paciente con síndrome de Angelman y epilepsia, que experimentó un estatus epiléptico, considerado no relacionado con el tratamiento con Circadin®. Los eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento con Circadin® (n = 9) consistieron en tres casos de somnolencia, un caso de somnolencia con fatiga, uno de diarrea con dolor abdominal, un caso de náuseas y un caso de agitación con hiperfagia, ataques de pánico y despertares nocturnos, un caso de

taquicardia y un caso de alteración del estado de ánimo. La depresión y la agitación podrían estar relacionadas con cambios en la neurotransmisión serotoninérgica, dado que la melatonina es un metabolito de la serotonina, pero no se han proporcionado datos específicos que respalden esta relación en el caso de Slenyto®.

Se dispone de datos post-comercialización de Slenyto® para el periodo de 2019 a 2023. Los datos incluyen 60 notificaciones asociadas a indicaciones alternativas (uso *off-label*). La mayoría de los pacientes no notificaron ningún efecto adverso. No se han identificado nuevos riesgos en el tratamiento de pacientes con síndrome de Angelman, síndrome de Rett o complejo de esclerosis tuberosa. No se proporcionaron datos asociados al tratamiento de pacientes con síndrome de Williams.

De los datos post-comercialización, los eventos adversos más frecuentes notificadas fueron insomnio, dolor de cabeza, pesadilla, náuseas, somnolencia, mareos, fatiga e inquietud. Se estima que un 56,4% de las notificaciones de reacciones adversas notificadas tras la comercialización de otra melatonina de liberación prolongada autorizada para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario en pacientes mayores de 55 años son referentes a su uso fuera de indicación (uso *off-label*), de los que aproximadamente un tercio (38%) de los pacientes tratados fueron menores de 18 años, a los que se les diagnosticó principalmente trastornos psiquiátricos, mentales y del desarrollo.

No se dispone de datos en mujeres embarazadas, lactancia, pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.

En cuanto a las interacciones de Slenyto® con otros medicamentos, no se han reportado interacciones farmacológicas específicas en los estudios clínicos disponibles. La melatonina puede interactuar con medicamentos que afectan el sistema nervioso central, como los sedantes y los hipnóticos, potenciando sus efectos sedantes. También se ha sugerido que la melatonina podría interactuar con medicamentos que afectan el sistema inmunológico, como los inmunosupresores, aunque nuevamente, no se han documentado interacciones específicas en los estudios de Slenyto®. En el caso de los anticonvulsivos, como la carbamazepina y el valproato, que son comúnmente utilizados en pacientes con TEA, no se han reportado interacciones significativas con Slenyto®, pero se recomienda precaución debido a la posibilidad de efectos sinérgicos sobre el sistema nervioso central.

Discusión

El tratamiento de insomnio en la población pediátrica en pacientes con trastornos del espectro autista (TEA) y/o trastornos neurogenéticos consiste en el enfoque integral de la etiología médica, psiquiátrica y/o social, así como el manejo de su sintomatología. Es importante identificar las condiciones comórbidas que podrían contribuir al trastorno del sueño, así como tratarlas adecuadamente.

Las medidas de primera línea empleadas son medidas de higiene del sueño, cognitivas-conductuales e intervenciones psicológicas (17). Cuando éstas se muestran insuficientes, se considera adecuado la combinación con tratamiento farmacológico.

Debido principalmente a las características diferenciales de los niños, niñas y adolescentes con TEA y/o trastornos neurogenéticos, como socialización más pobre, dificultades de autorregulación y condiciones de salud asociadas que afectan al bienestar físico y emocional, así como una peor calidad de vida en comparación con un desarrollo típico, se hace especialmente importante identificar los trastornos de sueño y condiciones comórbidas y emplear las intervenciones efectivas lo antes posible para evitar la complicación de los problemas de funcionamiento, salud y bienestar. Estos pacientes a menudo experimentan una secreción diurna aberrante de melatonina y/o despertares nocturnos, lo que contribuye a un sueño de mala calidad.

El insomnio en niños y adolescentes con TEA y trastornos neurogenéticos es una condición que puede tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y sus familias. La prevalencia del insomnio en la población pediátrica es notablemente alta, entre el 10-50%, alcanzando entre el 50-80% en niños que presentan problemas del neurodesarrollo (6, 7). La falta de sueño adecuado puede exacerbar los síntomas del TEA, como la irritabilidad, la

hiperactividad y los problemas de comportamiento, y puede afectar negativamente el desarrollo cognitivo y emocional. Además, el insomnio en estos pacientes puede aumentar el estrés familiar y la carga sobre los cuidadores, lo que subraya la necesidad de intervenciones terapéuticas eficaces.

Las opciones de tratamiento para el insomnio en niños con TEA y trastornos neurogenéticos son limitadas. Las intervenciones no farmacológicas, como la terapia conductual del sueño, son la primera línea de tratamiento, pero pueden no ser suficientes para todos los pacientes. Dentro de los tratamientos farmacológicos, la melatonina es uno de los pocos agentes utilizados, aunque su uso en esta población específica no siempre está respaldado por evidencia robusta. Otros medicamentos, como los antihistamínicos y los hipnóticos, se utilizan ocasionalmente, pero su perfil de seguridad y eficacia en niños con TEA es incierto, y no están específicamente aprobados para esta indicación. La falta de tratamientos aprobados específicamente para esta población resalta una necesidad médica no cubierta para abordar las particularidades del insomnio en estos pacientes.

A pesar del uso generalizado de medicamentos y/o complementos alimenticios con melatonina para tratar los trastornos del sueño entre los niños con TEA, hasta la autorización de Slenyto® no se disponía de tratamiento específico aprobado, y los medicamentos que se manejan en la práctica clínica se utilizan fuera de indicación (uso *off-label*).

En este sentido, Slenyto® es el primer tratamiento con melatonina con autorización específica en esta indicación que ha demostrado aumentar el tiempo de sueño, disminuir su latencia, aumentar la duración ininterrumpida del sueño y conseguir un mayor bienestar en el paciente e indirectamente en sus personas cuidadoras en su comparación con placebo.

Slenyto® se desarrolló inicialmente para el tratamiento del insomnio caracterizado por problemas de mantenimiento y dificultades para conciliar el sueño en niños con trastornos generalizados del desarrollo (TGD) y enfermedades neurogenéticas (36). El término TGD se utilizó en función de la clasificación del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos (DSM – IV), que incluía el trastorno autista, el síndrome de Rett, el trastorno desintegrativo infantil, el trastorno de Asperger y los TGD no especificados de otra forma. El término TGD se cambió a TEA, ya que a las personas con un diagnóstico bien establecido en el DSM-IV de trastorno autista, trastorno de Asperger o TGD se les dio el diagnóstico de TEA en el DSM-V. Además, durante la evaluación de la autorización de comercialización inicial, la indicación se redujo de enfermedad neurogenética a síndrome de Smith-Magenis (SMS) ya que el estudio pivotal de fase III incluyó principalmente a niños con TEA y SMS. No se incluyó a niños con otros trastornos neurogenéticos ya que, debido a su escasa prevalencia, no pudieron ser reclutados en el ensayo pivotal, aunque se había planeado incluir a estas poblaciones por protocolo.

Apoyado en los nuevos datos que se han acumulado desde la autorización inicial, se propuso ampliar la indicación de Slenyto® para tratar el insomnio en niños y adolescentes de 2 a 18 años con trastornos del desarrollo neurológico asociados con trastornos neurogenéticos, que engloba el síndrome de Angelman, el síndrome de Rett, el complejo de esclerosis tuberosa y el síndrome de Williams, en los que las medidas de higiene del sueño han sido insuficientes.

Su autorización inicial se basa principalmente en los datos de eficacia y seguridad que arroja el ensayo pivotal de fase III (NEU_CH_7911) que se presentó para registro. Este estudio incluyó a niños con TEA y síndrome de Smith-Magenis, y demostró que Slenyto® mejoró significativamente la latencia del sueño y la duración total del sueño en comparación con el placebo. Los resultados del ensayo muestran superioridad frente a placebo en la semana 13 en la variable principal, con un aumento promedio de +33 minutos en el tiempo total de sueño ($p=0.026$), una reducción de -25 minutos en la latencia del sueño ($p=0.011$), y una duración ininterrumpida del sueño significativamente mayor que placebo, +43 minutos ($p=0.039$). Estos valores se mantuvieron significativos en los resultados de las primeras 39 semanas del periodo de extensión abierto. Estos hallazgos son clínicamente relevantes, ya que una mejora en la calidad del sueño puede tener un impacto positivo en el comportamiento y el funcionamiento diario de los pacientes.

La tasa de respuesta clínicamente significativa tras 52 semanas de tratamiento con Slenyto® se observó en el 76% de los pacientes que completaron el estudio en las variables de tiempo total de sueño y/o la latencia de sueño respecto a basal (21), mas no se observa mejoría significativa ni en el tiempo de vigilia tras el inicio del sueño, ni en el número de despertares durante la noche, lo que sugiere que el beneficio de Slenyto® podría estar limitado a ciertos aspectos del insomnio. Se considera importante destacar el bienestar de la persona cuidadora, con resultados estadísticamente significativos a favor del tratamiento durante todo el estudio. La calidad del sueño de la persona cuidadora y su satisfacción con respecto a los trastornos del sueño del paciente fue estadísticamente significativa en su evaluación en el periodo de seguimiento abierto (39 semanas).

El diseño del estudio cumple con las recomendaciones de la guía europea de la evaluación de la eficacia en el tratamiento del insomnio; en cuanto a la existencia de un periodo de pre-inclusión con intervenciones conductuales estandarizadas que permitirá aleatorizar solamente a los pacientes no respondedores, así como en el uso de variables clínicas como valoración primaria y evaluación de parámetros cognitivos, de conducta y de calidad de vida (tanto en el niño o niña como en la persona cuidadora) como variables secundarias. La guía también recoge la evaluación activa de los efectos del tratamiento sobre la altura, el peso, el estado puberal; así como el riesgo de dependencia y tolerancia (12).

El estudio observacional del programa RTU francés se llevó a cabo utilizando Circadin®, ya que se inició 3 años antes de la aprobación de Slenyto® (realizado de 2015 a 2021). Debido al tamaño del comprimido de Circadin®, el estudio RTU se limitó a niños mayores de 6 años. Sin embargo, se consideró que la eficacia observada en niños de 6 años o más sería aplicable a niños de 2 a 6 años según los resultados del análisis de subgrupos realizado para el estudio de fase III NEU_CH_7911. En este análisis, se compararon los resultados del tiempo total de sueño y latencia del sueño para niños de 2 a 6 años y de 7 a 17 años para el período doble ciego.

Estos análisis muestran que el efecto del tratamiento con Slenyto® no fue significativamente diferente entre los grupos de edad. Si bien los datos del estudio del Programa de RTU se basan en comprimidos de Circadin® en lugar de minicomprimidos de Slenyto®, un estudio comparativo de biodisponibilidad ha demostrado que ambos tienen un perfil farmacocinético similar (20). En base a esto, los resultados del Programa de RTU de Circadin® se consideran aplicables a Slenyto®. Cabe señalar que al menos el 25% de estos pacientes no tomaron los comprimidos enteros, ya que no es una formulación apropiada para la edad. Además, la dosis diaria media en el estudio de RTU (3,3 mg/día) fue menor que la dosis diaria media informada para Slenyto® (6,06 mg/día) en el ensayo clínico NEU_CH_7911, muy probablemente debido a la dificultad para ingerir más de un comprimido sin recubrimiento de Circadin® 2 mg 8 mm de diámetro al día. En consecuencia, es posible que estos niños no se hayan beneficiado plenamente de la dosis óptima y de la formulación de liberación prolongada. Por lo tanto, es razonable esperar que los resultados presentados para Circadin® son menos significativos de lo esperado con la dosis y la forma correctas que proporcionaría Slenyto®

Los resultados del Programa RTU francés corresponden a un estudio abierto de un solo brazo. Hubo un gran abandono del estudio durante el período de seguimiento, con más de un 50% de abandono tras los primeros 6 meses, y pocos niños de los subgrupos de síndrome de Angelman, síndrome de Rett y esclerosis tuberosa permanecieron en el estudio durante más de 12 meses (4, 3 y 1 pacientes respectivamente). La variable principal relacionada con la calidad del sueño se basó en la evaluación en cada visita del estudio a intervalos de 6 meses, haciendo preguntas a los padres sobre la calidad del sueño del niño y el estado del niño al despertar. En cada visita se evaluaron los cambios en comparación con el valor inicial. Esta variable se considera débil en comparación con la variable utilizada en el estudio fundamental original para Slenyto®, en el que se utilizó un diario de sueño para analizar la latencia del sueño por la tarde y el período de sueño más prolongado durante la noche. Los análisis de subgrupos para el síndrome de Angelman (N = 7), el síndrome de Rett (N = 6) y el complejo de esclerosis tuberosa (N = 1) incluyen muy pocos pacientes, de los cuales incluso menos seguían en el estudio después del período inicial de estudio de 6 meses (4, 3, 1, respectivamente), lo que no permite sacar ninguna conclusión sobre los efectos del tratamiento con Circadin en la calidad del sueño de los niños y el estado al despertarse.

Es importante mencionar que el estudio fue un programa de uso compasivo, lo que implica que los pacientes no eran necesariamente *naïve* en el tratamiento con melatonina, y esto podría haber influido en los resultados observados.

Por otra parte, el perfil de seguridad a corto plazo y hasta los dos años de tratamiento se considera aceptable, considerándose un fármaco bien tolerado (22). Los eventos adversos notificados en los ensayos están dentro del perfil conocido para melatonina. Las más frecuentes fueron cefalea, fatiga, somnolencia, sueño repentino, cambios de humor, agitación, infecciones del tracto respiratorio superior. Asimismo, el conocimiento de la seguridad a largo plazo (más de 2 años) en niños es limitado. Se dispone de datos post-comercialización para el periodo de 2019 a 2023. La mayoría de los pacientes no notificaron ningún efecto adverso. No se han identificado nuevos riesgos en el tratamiento de pacientes con síndrome de Angelman, síndrome de Rett o complejo de esclerosis tuberosa. No se proporcionaron datos asociados al tratamiento de pacientes con síndrome de Williams.

Una de las publicaciones indica que los pacientes no muestran síntomas emergentes o de empeoramiento del insomnio durante el período de retirada del fármaco, lo que sugiere que la interrupción no se asocia con efectos de abstinencia o insomnio de rebote (22).

Existen varias incertidumbres y limitaciones en la evidencia disponible sobre Slenyto®. La principal limitación es la naturaleza del estudio del Programa de RTU en Francia, que fue un estudio abierto y de un solo brazo, realizado con Circadin®, lo que introduce sesgos potenciales en la evaluación de la eficacia y seguridad del medicamento. Además, la retención de pacientes en el estudio fue baja, y los datos de seguimiento estuvieron disponibles solo para una minoría de los pacientes, lo que limita la capacidad de extraer conclusiones definitivas sobre los efectos a largo plazo de Slenyto®.

Otros tratamientos farmacológicos utilizados en la práctica clínica (todos en uso *off-label*) son: antihistamínicos de primera generación (hidroxizina, doxilamina, alimemazina o difenhidramina), agonistas α -adrenérgicos (clonidina, guanfacina), antidepresivos (amitriptilina, trazodona, mirtazapina, etc), antipsicóticos (risperidona, quetiapina, aripiprazol, olanzapina), benzodiacepinas (clonazepam) y análogos de benzodiacepinas (zolpidem, zopiclona).

Si bien, existe una evidencia limitada y hay pocos ensayos bien diseñados que proporcionen resultados consistentes. Los estudios, en general, provienen de ensayos no aleatorizados, no controlados, abiertos y/o retrospectivos. Este tipo de estudios se asocian con un riesgo elevado de sesgo a favor del fármaco del estudio. Por ello, se requiere una interpretación cuidadosa de los datos. La mayoría de ellos tienen perfiles de seguridad en los que destacan los efectos anticolinérgicos, la alteración de la arquitectura del sueño, sedación diurna, riesgo potencial de dependencia y tendencia a desarrollar tolerancia (16, 23, 24).

Los antihistamínicos de primera generación están aprobados como hipnóticos en personas adultas y, aun cuando se prescriben considerablemente en la práctica clínica pediátrica, existe escasez de datos de ensayos aleatorizados controlados o fueron estudios fallidos (25). El tratamiento benzodiacepinas y/o neurolépticos debe limitar su uso a corto plazo (para benzodiacepinas limitar su uso entre 2-4 semanas, incluyendo su retirada) y solo considerarse para tratar una enfermedad comórbida (comportamientos agresivos y autolesivos en niños y niñas con TEA) (24). Por otra parte, los antidepresivos tricíclicos no se recomiendan en la infancia por su perfil de seguridad y aunque trazodona y mirtazapina parecen ser prometedores, se requieren más estudios (26, 27).

Previo a la autorización de Slenyto®, la evidencia que apoyaba el uso de melatonina en insomnio en la población pediátrica con TEA y/o trastornos del neurodesarrollo tras el fracaso de intervenciones conductuales apropiadas y combinándose con ellas se analizaba en diversas revisiones sistemáticas y metaanálisis. En la mayoría, se comparaba melatonina frente a placebo y/o a terapias no farmacológicas (28, 29, 30). En dos revisiones recogidas en una meta-síntesis (31) se trató de abordar a) diferentes alternativas farmacológicas, como melatonina, ramelteon, clonidina y clonazepam. La melatonina parece tener una calidad de evidencia más sólida, ya que los datos de las alternativas provienen de estudios abiertos y de estudios de casos (16); y, b) diferentes terapias incluyendo terapias alternativas

(aromaterapia, hierro, complementos multivitamínicos, melatonina, risperidona) (32). A pesar de la heterogeneidad de los estudios, los resultados sugieren que ninguna intervención es efectiva en todos los trastornos del sueño en niños y niñas con TEA. Sin embargo, la melatonina junto con las intervenciones conductuales y los programas de educación para padres parecen ser los más efectivos para mejorar los trastornos del sueño.

Otra revisión sistemática con el objetivo de comparar intervenciones farmacológicas utilizadas para tratar los trastornos de sueño en niños y niñas con TEA (melatonina, atomoxetina y risperidona) (33). Mientras que atomoxetina no mostró diferencias entre los grupos, melatonina mejoró significativamente la latencia del sueño y el tiempo total de sueño. El estudio que incluyó risperidona, inicialmente diseñado para evaluar la seguridad y tolerabilidad, mostró datos de tiempo medio de sueño aumentados.

Cabe resaltar que la recomendación del uso de melatonina para el tratamiento del insomnio en niños y niñas con trastornos del desarrollo neurológico con dosis dentro del rango de 2-10 mg se recoge en guías clínicas internacionales y en diferentes documentos de consenso como opción farmacológica cuando las medidas de higiene del sueño han sido insuficientes, y se han abordado las comorbilidades y los medicamentos concomitantes. La combinación de melatonina con la terapia cognitivo-conductual es más efectiva que cada uno de los tratamientos por separado (13, 14, 17, 34, 35, 37).

Se reconoce la escasez de ensayos bien diseñados con los fármacos que se utilizan en la práctica clínica.

Aunque, el ensayo pivotal de Slenyto® está adecuadamente diseñado, el desarrollo clínico no incluyó ninguna comparación con ningún tratamiento farmacológico utilizado en la práctica habitual.

En la literatura, no hay datos comparativos directos frente a otras opciones con suficiente poder estadístico que permitan establecer una jerarquía basada en la evidencia en términos de eficacia y tolerabilidad. Fundamentalmente, la literatura identificada incluye poblaciones con patologías distintas a la autorizada para melatonina, con diferencias metodológicas sustanciales y/o enfocadas a tratar principalmente los síntomas comórbidos (agresividad, ansiedad, depresión, comportamientos autolesivos, etc.). La ausencia de homogeneidad y de similitud metodológica no permite aplicar tampoco una comparación indirecta.

Los datos más robustos provienen de los estudios clínicos con melatonina, que ha demostrado mediante superioridad frente a placebo con un perfil de seguridad aceptable. La falta de comparación (directa e indirecta) dificulta concluir sobre su superioridad frente a otras opciones. Se necesita más investigación que proporcione datos sólidos del resto de opciones utilizadas en la clínica en el tratamiento de insomnio en la población pediátrica con TEA.

Por el momento, ningún otro medicamento ha sido aprobado para esta indicación.

Conclusión

Melatonina (Slenyto®) ha sido el primer medicamento autorizado en el tratamiento de insomnio en niños y adolescentes de 2 a 18 años con trastornos del espectro autista (TEA) y/o trastornos neurogenéticos con secreción diurna aberrante de melatonina y/o despertares nocturnos, en los que las medidas de higiene del sueño han sido insuficientes.

Esta indicación responde a una necesidad médica no cubierta, ya que el insomnio es altamente prevalente en esta población, afectando a, entre el 50% y el 80% de los niños con trastornos del espectro autista TEA. La formulación de melatonina de liberación prolongada de Slenyto® busca regular el ciclo sueño-vigilia, mejorando la latencia del sueño y la duración total del mismo.

Slenyto® ha demostrado superioridad frente a placebo a corto plazo en el tiempo total de sueño: +33,11 min ($p=0,026$); en la latencia de sueño: -25,31 min ($p=0,012$); en el episodio de sueño más largo: + 43,2 min ($p=0,039$) y mantenimiento del efecto en la fase de extensión abierta con datos respecto del valor basal. El cambio respecto del valor basal del tiempo total de sueño $TTS \geq 45$ minutos y de la latencia de sueño $LS \geq 15$ minutos se estableció como clínicamente

relevante. Otras variables secundarias consideradas relevantes y relacionadas con la persona cuidadora mostraron datos estadísticamente significativos al final de la fase de extensión abierta.

En lo que respecta a su seguridad muestra un perfil de eventos adversos conocidos y manejables en la clínica, siendo un fármaco bien tolerado. Los eventos adversos más comunes de Slenyto® incluyen somnolencia (15%), cansancio (12%), cambios de humor (10%), cefalea (8%), irritabilidad (9%), agresividad (7%) y sensación de resaca (6%). No se identifican eventos adversos graves relacionados con el tratamiento. Además, con datos de seguridad a largo plazo obtenidos del Programa de RTU francés, se ha descartado su riesgo potencial a largo plazo en el desarrollo puberal.

A tal efecto, Slenyto® representa la única opción terapéutica en el tratamiento del insomnio en niños y adolescentes de 2 a 18 años con trastornos del espectro autista (TEA) y/o trastornos neurogenéticos con secreción diurna aberrante de melatonina y/o despertares nocturnos, en los que las medidas de higiene del sueño han sido insuficientes.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, los laboratorios titulares de los comparadores, la Asociación española de urología (AEU), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), el Consejo General de Colegios Farmacéuticos (CGCF), la Asociación española de pediatría (AEPED), la Federación Española de Medicina del Sueño (FESMES), la Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP), la Sociedad Española del sueño (SES), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Síndrome Smith- Magenis España (ASME), la Confederación Autismo España (CAE), la Asociación Española Esclerosis Tuberosa (ESTU) y Autismo Madrid han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Nombre	Slentyto® (Melatonina)(19)
Presentación	1 mg comprimidos de liberación prolongada 5 mg comprimidos de liberación prolongada
Posología	2 mg una vez al día, 30-60 minutos antes de acostarse. Si es insuficiente, aumentar a 5 mg. Máximo 10 mg.
Indicación aprobada en FT o no	Tratamiento del insomnio en niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad con trastorno del espectro autista (TEA) y/o trastornos neurogenéticos con secreción diurna aberrante de melatonina y/o despertares nocturnos, en los que las medidas de higiene del sueño han sido insuficientes
Efectos adversos	- Frecuentes: - Somnolencia - Cansancio - Cambios de humor - Cefalea - Irritabilidad - Agresividad - Resaca - Poco frecuentes: - Dolor abdominal
Conveniencia	Vía oral. Tragar enteros. No romper, triturar ni masticar. Puede mezclarse con alimentos como yogur, zumo de naranja o helado.
Otras características diferenciales	Mini comprimidos de 3 mm de diámetro

Tabla A2. Resultados Recomendación Temporal de Utilización (RTU) – Francia (20)

Resultados Recomendación Temporal de Utilización (RTU) – Francia (20)									
	Periodo de estudio								
	P1 (N=301)	P2 (N=127)	P3 (N=83)	P4 (N=54)	P5 (N=29)	P6 (N=16)	P7 (N=7)	P8 (N=7)	P9 (N=2)
Variable principal: Calidad del sueño, N (%)									
N	300	127	83	54	29	15	7	7	2
Muy buena	51 (17,0)	23 (18,1)	10 (12,0)	8 (14,8)	4 (13,8)	1 (6,7)	1 (14,3)	1 (14,3)	0
Buena	107 (35,7)	58 (45,7)	37 (44,6)	22 (40,7)	13 (44,8)	10 (66,7)	2 (28,6)	2 (28,6)	1 (50,0)
Suficiente	93 (31,0)	36 (28,3)	30 (36,1)	17 (31,5)	7 (24,1)	4 (26,7)	3 (42,9)	4 (57,1)	1 (50,0)
Mala	46 (15,3)	10 (7,9)	5 (6,0)	7 (13,0)	5 (17,2)	0	1 (14,3)	0	
Muy mala	3 (1,0)	0	1 (1,2)	0	0	0	0	0	0
Cambio en la Calidad del sueño respecto a basal, N (%)									
N	300	127	83	54	29	15	7	7	2
Mejora	235 (78,3)	106 (83,5)	74 (89,2)	42 (77,8)	23 (79,3)	12 (80,0)	5 (71,4)	6 (85,7)	2 (100,0)
Sin cambios	54 (18,0)	17 (13,4)	7 (8,4)	6 (11,1)	2 (6,9)	2 (20,0)	2 (28,6)	1 (14,3)	0
Empeoramiento	11 (3,7)	4 (3,1)	2 (2,4)	6 (11,1)	4 (13,8)	0	0	0	0

Tabla A3. Resultados de eficacia tras la finalización de la fase de doble ciego (semana 15 desde el inicio del estudio, tras 13 semanas de tratamiento doble ciego).

NEU_CH_791					
	Slenlyto® (n=52)	Placebo (n= 48)	Slenlyto® vs Placebo (39)		
			MMRM analysis (FAS)	Multiple imputation (MI)*	BOCF*
Variable principal					
Tiempo total de sueño (TTS) (min) (Adj.treatment mean) IC 95%	+51,16 (+30,42, +71,90)	+18,73 (-2,72, +40,19)			
Tiempo total de sueño (TTS) (min) (Treatment difference) (SE) IC 95%			32,43 (15,107) (2,48, 62,38)	33,11 (14,856) (3,99, 62,23)	32,57 (15,563) (1,68, 63,46)
p			0,034	0,026	0,039
Variables secundarias					
Latencia de sueño (LS) (min) (Adj.treatment mean) IC 95%	-37,88 (-51,40, -24,36)	-12,58 (-26,47, +1,31)			
Latencia de sueño (LS) (min) (Treatment difference) (SE) IC 95%			-25,30 (9,788) (-44,71, -5,90)	-25,31 (10,022) (-44,95, -5,67)	-23,09 (10,080) (-43,10, -3,09)
p			0,011	0,012	0,024
Tiempo de vigilia tras el inicio del sueño (min) (Adj.treatment mean) IC 95%	-13,70 (±29,945)	-7,77 (±15,399)			
Tiempo de vigilia tras el inicio del sueño (min) (Treatment difference) (SE) IC 95%			0,08 (3,489) (-7,02, 6,86)	-0,19 (3,156) (-6,38, 5,99)	-0,19 (3,499) (-6,77, 7,15)
p			0,981	0,952	0,957
Número de despertares (Adj.treatment mean) IC 95%	-0,30 (±0,696)	-0,23 (±0,757)			

Número de despertares (Treatment difference) (SE) IC 95%			-0,09 (0,129) (-0,35, 0,16)	-0,08 (0,134) (-0,35,-0,18)	-0,14 (0,131) (-0,40, 0,12)
p			0,474	0,531	0,286
Episodio de sueño más largo (ESML = duración ininterrumpida del sueño) (min) (Adj.treatment mean) IC 95%	+77,93 (±127,322)	+25,45 (±95,600)			
Episodio de sueño más largo (ESML = duración ininterrumpida del sueño) (min) (Treatment difference) (SE) IC 95%			42,16 (21,440) (- 0,42, 84,73)	43,20 (20,878) (2,28, 84,12)	44,72 (21,856) (1,29, 88,15)
p			0,052	0,039	0,044

* Los métodos alternativos MI y BOCF se desarrollan como análisis de sensibilidad para confirmar los resultados del análisis primario MMRM.

** Calculadoras para variables binarias: RAR y sus IC 95 %. Calculadoras CASPe, SIGN, etcétera.

Referencias

1. Darien, IL. American Academy of Sleep Medicine. Diagnostic and coding Manual (DSM V). AASM; 2013.
2. Darien, IL. The International Classification of Sleep Disorders – Third Edition (ICSD-3) American Academy of Sleep Medicine- 2014.
3. Nunes ML, Bruni O. Insomnia in childhood and adolescence: clinical aspects, diagnosis, and therapeutic approach. *J Pediatr (Rio J)*. 2015; 91: 526-35.
4. Smaldone_A, Honig_JC, Byrne_MW. Sleepless in America: inadequate sleep and relationships to health and well being of our nation's children. *Paediatrics* 2007;119(Suppl 1):S29-S37.
5. Lumeng JC, Somashekar D, Appugliese D, Kaciroti N, Corwyn RF, Bradley RH. Shorter sleep duration is associated with increased risk for being overweight at ages 9 to 12 years. *Pediatrics* 2007;120:1020-1029.
6. Calhoun SL, Fernández-Mendoza J, Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO. Prevalence of insomnia symptoms in a general population sample of Young children and preadolescents: gender effects. *Sleep Med*. 2014.
7. Reynolds AM, Malow BA. Sleep and autism spectrum disorders. *Pediatr Clin North Am* 2011;58:685-698
8. Hodge D, Carollo TM, Lewin M, Hoffman CD, Sweeney DP. Sleep patterns in children with and without autism spectrum disorders: developmental comparisons. *Res Dev Disabil* 2014;35:1631-1638.
9. Richdale AL, Schreck KA. Sleep problems in autism spectrum disorders: prevalence, nature, & possible biopsychosocial aetiologies. *Sleep Med Rev* 2009;13:403-11
10. Claustat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005;9:11-24
11. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*.2002;418:935-41
12. Guideline on medicinal products for the treatment of insomnia. EMA/CHMP/16274/2009 previously (EMA/16274/2009) Rev. 1. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicinal-products-treatment-insomnia>
13. Buckley AW, Hirtz D, Oskoiu M et al. Practice guideline: Treatment for insomnia and disrupted sleep behavior in children and adolescents with autism spectrum disorder. *AAN. Neurology* 2020. 2020;94:392-404
14. Wilson S, Anderson K, Baldwin D. et al BAP guideline. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: An update *Journal of Psychopharmacology* 2019, Vol. 33(8) 923-947
15. Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia en Atención Primaria. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo; 2011. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS No. 2009/8
16. Hollway JA, Aman MG. Pharmacological treatment of sleep disturbance in developmental disabilities: a review of the literature. *Res Devel Disab*. 2011;32:939-62.
17. Pin Arboledas G, Soto Insuga V, Jurado Luque MJ, Fernández Comariz C, Hidalgo Vicario MI, Lluch Rosello A, et al. Insomnio en niños y adolescentes. Documento de consenso. *An Pediatr (Barc)*. 2017;86(3):165.e1-165.e11.
18. Meltzer LJ, Mindell JA. Systematic review and meta-analysis of behavioral interventions for pediatric insomnia. *J Pediatr Psychol*. 2014; 39: 932-48.
19. Ficha técnica de Slenyto (melatonina). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/slenyto-epar-product-information_es.pdf
20. EPAR Slenyto (melatonina). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/slenyto-h-c-004425-ii-0025-epar-assessment-report-variation_en.pdf
21. Maras A, Schroder C.M., Malow B.A., et al. Long-term efficacy and safety of pediatric prolong-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* Volume 28, Number 10, 2018
22. Malow BA, Findling RL, Schroder CM, Maras A et al. Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged-Release Melatonin in Children With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021 Feb;60(2):252-261.e3
23. Owens J.A., Rosen C.L., Mindell J.A., and Kirchner, H.L. Use of pharmacotherapy for insomnia in child psychiatry practice: A national survey. *Sleep Medicine* (2010) 11, 692-700.
24. Bruni O, Angriman M, Calisti F, Comandini A et al. Practitioner Review: Treatment of chronic insomnia in children and adolescents with neurodevelopmental disabilities. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* (2017). doi:10.1111/jcpp.12812

25. Merenstein D, Diener-West M, Halbower AC, Krist A, Rubin HR. The trial of infant response to diphenhydramine: the Tired study-a randomized, controlled, patient-oriented trial. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160:707-12
26. Posey, D.J., Guenin, K.D., Kohn, A.E., Swiezy, N.B., & McDougale, C.J. A naturalistic open-label study of mirtazapine in autistic and other pervasive developmental disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology.* 2001. 11, 267-277
27. Pranzatelli, M.R., Tate, E.D., Dukart, W.S., Flint, M.J., Hoffman, M.T., & Oksa, A.E. (2005). Sleep disturbance and rage attacks in opsoclonus-myoclonus syndrome: Response to trazodone. *The Journal of Pediatrics,* 147, 372-37
28. Braam W, Smits MG, Didden R, Korzilius H, van Geijlswijk M, Curfs LMG. Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:340-9
29. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:783-92.
30. Guénolé F, Godbout R, Nicolas A, Franco P, Claustrat B, Baleyte JM. Melatonin for disordered sleep in individuals with autism spectrum disorders: systematic review and discussion. *Sleep Med Rev* 2011; 15:379-87.
31. Cuomo BM, Vaz S, Lee EAL, Thompson C, Rogerson JM, Falkmer T. Effectiveness of sleep-based interventions for children with autism spectrum disorder: a meta-synthesis. *Pharmacotherapy.* 2017;37:555-78.
32. Malow BA, Byars K, Johnson K, et al. A practice pathway for the identification, evaluation, and management of insomnia in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2012;130 (Suppl 2):S106-24.
33. Ensiyeh J. et al. Evaluation of drug interventions for the treatment of sleep disorders in children with autism spectrum disorders: a systematic review. *Korean J Pediatr* 2019;62(11):405-409
34. National Institute for Health and Care Excellence. Clinical guideline (CG170). Autism spectrum disorder in under 19s: support and management. Aug 2013. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg170/>
35. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders. Edinburgh: SIGN; 2016. (SIGN publication no. 145). [June 2016]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
36. Plan de investigación pediátrico EMEA-000440-PIP02-11-M05. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-000440-pip02-11-m05>
37. Suresh Kotagal, Beth Malow, Karen Spruyt, Guanghai Wang, Carlos Ernest Bolaños Almeida, Lina Marcela Tavera Saldaña, Sarah Blunden, Indra Narang, Osman S. Ipsiroglu, Oliviero Bruni, Barbara Gnidovec Strazisar, Narong Simakajornboon, Magda Lahorgue Nunes, Samuele Cortese. Melatonin use in managing insomnia in children with autism and other neurogenetic disorders - An assessment by the international pediatric sleep association (IPSA). *Sleep Medicine.* 2024;119:222-228.
38. Ficha técnica de Circadin (melatonina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07392001/FT_07392001.html
39. 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.e4.