

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de melatonina (Slenyto®) en el tratamiento del insomnio en niños y adolescentes con trastorno del espectro del autismo y/o síndrome de Smith-Magenis

IPT, 66/2021. V1

Fecha de publicación: 10 de enero de 2022<sup>†</sup>

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 del autismo (TEA) y/o síndrome de Smith-Magenis (SSM), 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.

El insomnio *per se*, 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 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%), 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 SSM) (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 los diarios 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 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  $\alpha$ -adrenérgicos, antidepresivos, antipsicóticos, benzodiacepinas e hipnóticos sedantes no benzodiacepínicos o fármacos Z, así como complementos alimenticios (16, 17).

Slenyto® ha sido autorizado específicamente en el tratamiento del insomnio en población pediátrica (desde los dos años) en pacientes con TEA y/o SSM.

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®) (19, 20)

Melatonina (Slenyto®) ha sido autorizado en el tratamiento del insomnio en niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad con TEA y/o síndrome de SSM, 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.

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.

### Farmacología (19, 20)

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.

### Eficacia (19, 20)

El desarrollo clínico de Slenyto® para el tratamiento de insomnio en niños y adolescentes con TEA y/o SSM se basa en un ensayo clínico fase III de eficacia y seguridad, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Adicionalmente, se presentan datos de la literatura publicada que se consideran de apoyo a la solicitud.

#### Ensayo NEU-CH-7911

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

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GC REvalMed SNS: 4 de marzo de 2021.

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 de edad (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, evaluado 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, medidos en la escala PSQI, entre otras.

Los resultados demuestran los efectos positivos del tratamiento con melatonina 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 1).

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 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),  $p = 0,001$ .

**Tabla 1. 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).**

	Slenyto® (n=52)	Placebo (n= 48)	Slenyto® vs Placebo		
			MMRM analysis (FAS)	Multiple imputation (MI)*	BOCF*
<b>*Variable principal</b>					
<b>Tiempo total de sueño (TTS) (min)</b>					
(Adj.treatment mean) IC 95%	+51,16 (+30,42, +71,90)	+18,73 (-2,72, +40,19)			
(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-value			0,034	0,026	0,039
<b>*Variables secundarias</b>					
<b>Latencia de sueño (LS) (min)</b>					
(Adj.treatment mean) IC 95%	-37,88 (-51,40, - 24,36)	-12,58 (-26,47, +1,31)			
(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-value			0,011	0,012	0,024
<b>Tiempo de vigilia tras el inicio del sueño (min)</b>					
(Change from BL) (SD)	-13,70 (±29,945)	-7,77 (±15,399)			
(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-value			0,981	0,952	0,957
<b>Número de despertares</b>					
(Change from BL) (SD)	-0,30 (±0,696)	-0,23 (±0,757)			
(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-value			0,474	0,531	0,286
<b>Episodio de sueño más largo (ESML = duración ininterrumpida del sueño) (min)</b>					
(Change from BL) (SD)	+77,93 (±127,322)	+25,45 (±95,600)			
(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-value			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.

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  $\geq 45$  minutos (aumento TTS) y el cambio respecto al valor basal en la LS  $\geq 15$  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, en LS o en ambas variables  $\geq 1$  hora, siendo la dosis media diaria 5,3 mg de melatonina.

### Seguridad (19, 20)

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), en los que un total de 118 niños recibieron el principio activo.

En el estudio CHDR1219, (n=16), las reacciones adversas incluyeron fatiga, somnolencia, quedarse dormido, sensación de pesadez, cefalea y náuseas. Todas las reacciones adversas fueron leves y transitorias. 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 eventos adversos surgidos durante el tratamiento (TEAE, por sus siglas en inglés), mientras que en el grupo placebo 50 pacientes (el 76,9%) notificaron 156 eventos. 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 eventos), la fatiga (19 vs 13 eventos), la agitación (12 vs 8 eventos), la cefalea (8 vs 4 eventos), tos (7 vs 5 eventos) y disnea (6 vs 4 eventos). 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 eventos). 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) 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 reacciones adversas surgidas durante el tratamiento con una frecuencia similar a la reportada en el grupo melatonina durante la fase de doble ciego, siendo somnolencia y fatiga las más comúnmente reportadas. Las tasas de notificación para todas las reacciones adversas 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 reacciones adversas graves (SAE, por sus siglas en inglés), en el estudio CHDR1219 no hubo ninguna reacción adversa grave y ninguna reacción adversa condujo a la interrupción del estudio. En el estudio NEU-CH-7911, se desarrollaron 7 reacciones adversas 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 opositorista 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 reacciones adversas (fatiga, agitación y estereotipia) no consideradas graves, aunque si probablemente relacionadas con el tratamiento. Durante la fase abierta, 8 pacientes abandonaron el tratamiento asignado por reacciones adversas surgidas durante el tratamiento tales como: apatía, fatiga, cambios de humor y cefalea posiblemente relacionados con el tratamiento, aunque ninguna de ellas fue calificada como reacción adversa grave. También condujo al abandono del estudio las reacciones adversas de malestar (consideradas poco probable que esté relacionado con el tratamiento) e insomnio y tricotilomania (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.

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 (-0,198, 0,088), IC 95%, 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. Sin embargo, existe plausibilidad entre los niveles plasmáticos de melatonina (altos en la población prepuberal y drásticamente reducidos durante la pubertad) y una afectación de las vías hipotálamo-pituitaria-adrenal-suprarrenal que puede conducir a anomalías puberales, como retraso de la maduración y del desarrollo sexual. Por tanto, se considera un riesgo potencial relevante y se recoge en el Plan de Gestión de Riesgos del medicamento en cuestión.

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 relacionado con el tratamiento. No se requirió la administración de medicación de rescate.

De los datos post-comercialización, las reacciones adversas más frecuentes notificadas fueron insomnio, dolor de cabeza, pesadilla, náuseas, somnolencia, mareos, fatiga e inquietud. Se estima que un 56,4% de los informes 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

### DISCUSIÓN

El tratamiento de insomnio en la población pediátrica en pacientes con TEA y/o síndrome SSM 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 SSM, 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.

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 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.

Su autorización se basa principalmente en los datos de eficacia y seguridad que arroja el ensayo pivotal de fase III que se presentó para registro. Los resultados del ensayo muestran superioridad frente a placebo en la semana 13 en la variable principal, tiempo total de sueño. Los pacientes durmieron de media ajustada de +33,11 min comparado con placebo (DE=14,856), con imputación múltiple (MI)  $p=0,026$ . Esta superioridad está apoyada por la variable secundaria, latencia de sueño. Los pacientes se durmieron una media ajustada de 25,31 min antes (DE=10,022)  $p=0,012$  y tuvieron una duración ininterrumpida del sueño significativamente mayor que placebo, +43,2 min (DE=20,787), (MI)  $p=0,039$ . Estos valores se mantuvieron significativos en los resultados de las primeras 39 semanas del periodo de extensión abierto: TTS: +44,35 min (DE= 13,935),  $p=0,002$ ; LS: -41,36 min (DE= 6,64),  $p= 0,009$  e ESML: +78,63 min (DE=17,18),  $p< 0,001$  respecto del valor basal. Un 76% de los pacientes (43% tratados a la dosis de 10 mg) consiguieron una mejoría general en TTS, en LS o en ambas variables  $\geq 1$  hora, siendo la dosis media diaria 5,3 mg de melatonina. La relevancia clínica previamente definida se estableció en un cambio respecto al valor basal del TTS  $\geq 45$  minutos (aumento TTS) y el cambio respecto al valor basal en la LS  $\geq 15$  minutos (reducción de la LS). Publicaciones recientes apuntan que la tasa de respuesta clínicamente significativa tras 52 semanas de tratamiento con Slenyto® es del 76% (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. 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).

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). Las reacciones adversas reportadas 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. No hay datos de seguridad más allá de los 2 años.

Dado que el uso de Slenyto® en la indicación autorizada puede prolongarse en el tiempo, la principal preocupación radica en la falta

de datos de seguridad a largo plazo (mas de 2 años) y el potencial efecto a largo plazo en el desarrollo puberal. Aunque, los datos del estudio pivotal a los dos años de tratamiento no sugieren ningún efecto de retraso en la maduración y/o desarrollo sexual, se esperan obtener datos adicionales más sólidos de la Recomendación de Uso Temporal (RTU) para melatonina otorgada por Francia en 2015 (5 años más de seguimiento).

Una de las publicaciones más reciente 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).

El diseño del estudio cumple ampliamente 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).

Otros tratamientos farmacológicos utilizados en la práctica clínica (todos en uso *off-label*) son: antihistamínicos de primera generación (hidroxizina, doxilamina o difenhidramina), agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos (clonidina, guanfenacina), 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). 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). 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).

Previa a la autorización de Slenyto®, la evidencia que apoyaba el uso de melatonina en el 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 metanálisis. 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.

Recientemente, se publicó 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. 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).

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

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

En la literatura, no hay datos comparativos directos frente a otras alternativas 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 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) priva de concluir sobre su superioridad frente a otras alternativas. Se necesita más investigación que proporcione datos sólidos de las alternativas utilizados 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

Slenyto® ha sido el primer medicamento autorizado en el tratamiento de insomnio en niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad con trastornos del espectro del autismo (TEA) y/o síndrome de Smith-Magenis (SSM), en los que las medidas de higiene del sueño han sido insuficientes.

Slenyto® ha demostrado superioridad frente a placebo a corto plazo en el tiempo total de sueño: +33,11 min (DE=14,856) p=0,026; en la latencia de sueño: -25,31 min (DE=10,022) p=0,012; en el episodio de sueño más largo: + 43,2 min (DE=20,787) p=0,039 y mantenimiento del efecto en la fase de extensión abierta con datos respecto del valor basal de a) TTS: +44,35 min (DE= 13,935), p=0,002; b) LS: -41,36 min (DE= 6,64), p= 0,009 y, c) ESML: +78,63 min (DE=17,18), p< 0,001. El cambio respecto del valor basal del TTS  $\geq$  45 minutos y de la LS  $\geq$  15 minutos se estableció como clínicamente relevante. Un 76% de los pacientes (24% de ellos con la dosis máxima)

consiguieron una mejora de TTS, de LS o en ambas variables  $\geq$  1 hora. Otras variables secundarias consideradas relevantes y relacionadas con la persona cuidadora (bienestar del cuidador o cuidadora, calidad del sueño del cuidador o cuidadora y satisfacción del cuidador o cuidadora con respecto a los trastornos del sueño del paciente) mostraron datos estadísticamente significativos al final de la fase de extensión abierta.

En lo que respecta a su seguridad muestra un perfil de reacciones adversas conocidas y manejables en la clínica, siendo un fármaco bien tolerado. No se identifican reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento ni tampoco en el desarrollo puberal. Sin embargo, faltan datos de seguridad a largo plazo (de más de 2 años de duración) y del potencial efecto a largo plazo en el desarrollo puberal.

A tal efecto, Slenyto® representa una opción adecuada en el tratamiento del insomnio en niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad con trastornos del espectro del autismo (TEA) y/o síndrome de Smith-Magenis (SSM), en los que las medidas de higiene del sueño han sido insuficientes.

Con la incertidumbre de la seguridad a largo plazo (más allá de 2 años) y las limitaciones por la escasez de estudios, la elección del medicamento adecuado, las combinaciones y la sustitución entre ellos debe valorarse individualmente no sólo por los efectos sedantes sino teniendo en cuenta la presencia de otras condiciones comórbidas (ansiedad, comportamiento autolesivos, etc.).

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para SLENYTO® (melatonina).

## 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. Claustrat B, Brun J, Chazgot 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;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 Gomariz 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/en/documents/product-information/slenyto-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/slenyto-epar-product-information_en.pdf)
20. EPAR Slenyto (melatonina). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/slenyto-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/slenyto-epar-public-assessment-report_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>



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

#### **Comunidad Autónoma de Canarias**

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Neurología, la Sociedad Española del Sueño, la Sociedad Española de Pediatría, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, la Asociación Smith-Magenis España, la Confederación Autismo España, la Fundación ConecTEA y Autismo Madrid han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC RevalMed SNS.