



# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- RL):**

### **Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Melatonin**

Vom 4. Juli 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 4. Juli 2019 (BAnz AT 30.07.2019 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Melatonin wie folgt ergänzt:**

Beschluss wurde aufgehoben

## Melatonin

Beschluss vom: 4. Juli 2019

In Kraft getreten am: 4. Juli 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. September 2018):

Slenyto ist indiziert für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 – 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren.

### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche im Alter von 2 – 18 Jahren mit Schlafstörungen bei Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care.

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Melatonin gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

#### Studienergebnisse nach Endpunkten:

Kinder und Jugendliche im Alter von 2 – 18 Jahren mit Schlafstörungen bei Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren

Ergebnisse der Studie NEU\_CH\_7911 <sup>1</sup>:

Endpunktkategorie Endpunkt	Melatonin		Placebo		Melatonin vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	60	0 (0)	65	0 (0)	-

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-04) und dem Addendum (A19-47) zur Dossierbewertung.

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Melatonin			Placebo			Melatonin vs. Placebo
	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW <sup>b</sup> (SD)	Änderung Woche 15 MW <sup>c</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW <sup>b</sup> (SD)	Änderung Woche 15 MW <sup>c</sup> (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Morbidität</b>							
Gesamtschlafdauer (Minuten)	k. A.	457,21 (101,28)	51,03 (10,46)	k. A.	459,85 (109,22)	18,71 (10,82)	32,32 [2,38; 62,26] 0,035
Schlaf latenz (Minuten)	k. A.	95,16 (59,25)	-37,77 (6,82)	k. A.	98,76 (73,90)	-12,57 (7,01)	-25,20 [-44,61; -5,80] 0,011
Emotionale Funktion und Verhaltensfunktion (CGAS) <sup>d</sup>	k. A.	45,5 (19,42)	1,96 (1,33)	k. A.	47,5 (18,43)	1,84 (1,36)	0,13 [-3,64; 3,89] 0,948
Verhaltensstärken und -auffälligkeiten (SDQ)							
SDQ Gesamtproblemwert <sup>e</sup>	k. A.	20,2 (5,28)	-0,84 (0,39)	k. A.	21,1 (5,86)	0,17 (0,41)	-1,01 [-2,12; 0,11] 0,077
Verhaltensprobleme	k. A.	3,0 (2,00)	-0,24 (0,14)	k. A.	3,5 (1,98)	0,05 (0,14)	-0,29 [-0,69; 0,11]
emotionale Probleme	k. A.	4,3 (2,69)	-0,11 (0,23)	k. A.	4,3 (2,98)	-0,02 (0,24)	-0,10 [-0,75; 0,55]
Hyperaktivität / Aufmerksamkeitsprobleme	k. A.	8,0 (2,00)	-0,47 (0,20)	k. A.	8,0 (2,27)	0,07 (0,21)	-0,54 [-1,12; 0,03]
Probleme im Umgang mit Gleichaltrigen	k. A.	4,9 (2,15)	-0,02 (0,15)	k. A.	5,4 (2,11)	0,03 (0,16)	-0,05 [-0,49; 0,39]
SDQ Prosoziales Verhalten <sup>f</sup>	k. A.	4,9 (2,94)	0,21 (0,24)	k. A.	4,4 (2,89)	0,34 (0,25)	-0,13 [-0,81; 0,55] 0,702
SDQ Impact-Score <sup>e</sup>	k. A.	5,3 (2,84)	-0,57 (0,28)	k. A.	5,3 (2,69)	0,16 (0,30)	-0,74 [-1,55; 0,08] 0,076
<b>Lebensqualität</b>							
Es liegen keine Daten vor.							
<p>a: Anzahl der in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen und Patienten unklar; anhand der Rückläufe ist aber sicher, dass sie ausreichend hoch ist</p> <p>b: Entspricht dem Zeitpunkt der Randomisierung: Woche 2 der Studie</p> <p>c: MW und SE (Änderung Woche 15 pro Behandlungsgruppe) sowie MD, 95 %-KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM</p> <p>d: höhere Werte bedeuten eine bessere Funktion; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Melatonin</p> <p>e: höhere Werte bedeuten mehr Probleme bzw. eine stärkere Beeinträchtigung; ein negativer Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Melatonin</p> <p>f: höhere Werte bedeuten ein besseres prosoziales Verhalten; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Melatonin</p> <p>CGAS: Children's Global Assessment Scale; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung; SDQ: Strength and Difficulties Questionnaire; vs.: versus</p>							

Endpunktkategorie Endpunkt	Melatonin		Placebo		Melatonin vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE (ergänzend dargestellt) <sup>b</sup>	60	51 (85,0)	65	50 (76,9)	-
SUE	60	0 (0)	65	1 (1,5)	0,36 [0,01; 8,69] 0,515
Abbruch wegen UE <sup>b</sup>	60	1 (1,7)	65	1 (1,5)	1,08 [0,07; 16,94] > 0,999
Somnolenz (PT, UE) <sup>b</sup>	60	17 (28,3)	65	8 (12,3)	2,30 [1,07; 4,94] 0,027
<p>a: Berechnung des IQWiG von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von RR und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.</p> <p>b: Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 A und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus Modul 5.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Kinder und Jugendliche im Alter von 2 – 18 Jahren mit Schlafstörungen bei Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren

ca. 8 000 – 86 000 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Slenyto® (Wirkstoff: Melatonin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Mai 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/slenyto-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/slenyto-epar-product-information_de.pdf)

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Kinder und Jugendliche im Alter von 2 – 18 Jahren mit Schlafstörungen bei Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Melatonin	928,07 € - 3.744,66 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Juli 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 4. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken