

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum 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

### Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Melatonin (Slenyto®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	4
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	6
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	7
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	7
2.4 Therapiekosten .....	7
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>9</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>9</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Melatonin gilt, soweit für ihn gemäß Artikel 38 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nummer 1901/2006 – Verordnung über Kinderarzneimittel – eine Genehmigung für die pädiatrische Verwendung nach den Artikeln 5 bis 15 der Verordnung (EG) Nummer 726/2004 erteilt worden ist, als neuer Wirkstoff im Sinne des § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. 5. Kap. § 2 Satz 3 Nr. 2 VerfO. Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Melatonin im vorliegenden Anwendungsgebiet ist der 15. Januar 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 11. Januar 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. April 2019 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Melatonin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in

5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Melatonin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Melatonin (Slenyto®) gemäß Fachinformation**

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.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

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.

#### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Es sind keine Arzneimittel explizit für Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit den genannten Vorerkrankungen zugelassen.
- zu 2. Psychotherapie gemäß § 26 Psychotherapie-Richtlinie.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse des G-BA zur Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in den vorliegenden Indikationen abgebildet. Diesbezüglich lässt sich feststellen, dass die Datenlage für Arzneimitteltherapien und Behandlungskaskaden im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt sehr limitiert ist. Schlafhygienemaßnahmen und Psychotherapie werden in den Leitlinien empfohlen, eine Bevorzugung bestimmter Therapieformen oder -konzepte lässt sich aus der vorliegenden Evidenz jedoch nicht ableiten. Daher erachtet der G-BA Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie, welche innerhalb einer geplanten Studie sowohl Bestandteil des Interventionsarms als auch des Vergleichsarms (ggf. Ersatz von Melatonin durch Placebo, um Verblindung zu gewährleisten) sein sollte. Begleitende/fortgeführte psychotherapeutische Maßnahmen entsprechend Psychotherapierichtlinie können bei entsprechender Indikation als Bestandteil von BSC, im Rahmen einer Studie in beiden Behandlungsarmen, eingesetzt werden.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Melatonin wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Zum Nachweis des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden und multizentrischen klinischen Studie NEU-CH-7911 vor. Die Studie wurde an zehn Studienzentren in Europa und 14 Studienzentren in den USA durchgeführt. Darin wurden 125 Kinder und Jugendliche (2 bis 17,5 Jahre) mit Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und/oder Smith-Magenis-Syndrom (SMS) und Schlafstörungen eingeschlossen, die unzureichend auf Schlafhygienemaßnahmen angesprochen haben. Der Anteil der SMS-Patienten war jedoch gering (4/125). Patienten ohne vorherige Schlafhygienemaßnahmen erhielten vor Studienstart eine 4-wöchige Basistherapie mit Schlafhygienetraining. Nach einer 2-wöchigen Run-in-Phase mit Placebo wurden die Patienten in zwei Studienarme mit Melatonintherapie (2 – 5 mg/d; n = 60) bzw. Placebo (n = 65) randomisiert. Die doppelblinde Behandlung erfolgte für 13 Wochen; anschließend folgte eine 91-wöchige offene Extensionsphase mit bis zu 10 mg/d Melatonin.

Auch wenn die konkreten Maßnahmen der Begleittherapie nicht detailliert dokumentiert wurden, kann davon ausgegangen werden, dass vor dem Hintergrund des vor Studienbeginn erfolgten Schlafhygienetrainings eine hinreichende Betreuung und Begleitung der Patienten (im Sinne von BSC) während der Studie stattfand; die Studie wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Aufgrund des einarmigen Vorgehens ohne Vergleich in der Extensionsphase ist dieser Studienteil nicht für eine Ableitung des Zusatznutzens geeignet. Die folgenden Betrachtungen der Ergebnisse beziehen sich daher ausschließlich auf die Doppelblindphase.

#### Mortalität

In der Studie ist kein Patient verstorben.

## Morbidität

Die schlafbezogenen Endpunkte Gesamtschlafdauer und Schlaflatenz wurden in der Studie mittels Schlaftagebuch erhoben. Dabei wurden sowohl eine statistisch signifikante Verlängerung der Schlafdauer (32,32 min) als auch eine statistisch signifikante Verkürzung der Schlaflatenz (25,20 min) beobachtet. Grundsätzlich ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Zugewinn der Schlafdauer wichtig und wünschenswert. Auch wenn die Verlängerung der Gesamtschlafdauer grundsätzlich auch mit einer Verbesserung der Schlafqualität einhergehen sollte, wird es im hier vorliegenden Anwendungsgebiet als sachgerecht angesehen, die o.g. Verbesserungen dennoch zur Ableitung eines Zusatznutzens heranzuziehen.

Die klinische Relevanz der beobachteten Veränderungen bleibt jedoch unklar. Das Ausmaß der Verbesserung dieser schlafbezogenen Endpunkte wird als gering eingeschätzt.

Die vorlegten Responderanalysen zu Gesamtschlafdauer und Schlaflatenz werden nicht herangezogen, da die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Responder-Schwellenwerte nicht validiert sind.

Zusätzlich wurde der Composite Sleep Disturbance Index (CSDI) erhoben, welcher laut pharmazeutischem Unternehmer die Schlafqualität erfasst. Aufgrund unzureichend nachgewiesener Validität des Instruments im Anwendungsgebiet kann es jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens berücksichtigt werden. Insgesamt liegen zur Schlafqualität somit keine relevanten Daten vor.

Die emotionale Funktion und die Verhaltensfunktion wurde mittels Children's Global Assessment Scale (CGAS) ermittelt. Mit CGAS wird üblicherweise die allgemeine Funktionalität des betroffenen Kindes durch den Prüfarzt mit Unterstützung durch die Eltern/betreuenden Personen auf einer Skala von 0 bis 100 eingeschätzt. In der vorliegenden Indikation wird die CGAS als validiert angesehen, wobei einschränkend anzumerken ist, dass der pharmazeutische Unternehmer eine modifizierte und nicht validierte Version verwendet, in der anstelle der allgemeinen Funktionalität die emotionale Funktion und Verhaltensfunktion abgefragt wurde. Zusätzlich wurde die Abfrage für den Zeitraum 3 Monate (und nicht 1 Monat) gemacht. Auswirkungen auf die Beurteilung ergeben sich dadurch jedoch nicht, da keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Responderanalyse (Patienten mit mindestens 71 Punkten) war in der Studie nicht präspezifiziert und ist zudem für die verwendete Fragebogenversion nicht validiert. Sie wird daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

Verhaltensstärken und -auffälligkeiten wurden mittels Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ) erhoben. Der Fragebogen besteht aus 25 Items, die zu 5 Faktoren (emotionale Probleme, Verhaltensprobleme, Hyperaktivitäts- und Aufmerksamkeitsprobleme, Probleme im Umgang mit Gleichaltrigen, Prosoziales Verhalten) zusammengefasst werden. Pro Faktor kann sich ein Score vom 0 bis 10 ergeben. Für die ersten vier Faktoren wird zudem ein Gesamtproblemwert (0 bis 40 Punkte) errechnet. Mit dem SDQ-Impact-Score (0 bis 10 Punkte) werden zusätzlich Schwierigkeiten zu Hause, in der Schule, mit Freunden und bei Freizeitaktivitäten erfasst, als auch, wie sehr das Kind unter den Schwierigkeiten leidet. Die genannten Auswertungen werden im vorliegenden Anwendungsgebiet als valide betrachtet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Der zusätzlich vom pharmazeutischen Unternehmer betrachtete „Externalising Score“ (Zusammenfassung der Faktoren Verhaltensprobleme und Hyperaktivitäts- und Aufmerksamkeitsprobleme) wird nicht herangezogen, da die Daten über die anderen Auswertungen abgebildet sind. Weder für die Faktoren des SDQ noch für den Impact-Score zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

## Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie NEU-CH-7911 keine Daten erhoben.

## Nebenwirkungen

Für die Endpunkte SUE und Abbruch aufgrund von UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Melatonin im Vergleich zu BSC/Placebo zeigt sich im UE Somnolenz (28,3% vs. 12,3%,  $p=0,027$ ).

### Aussagesicherheit

Die Aussagesicherheit ist aufgrund mehrerer Gesichtspunkte als eingeschränkt zu betrachten. Zum einen erlaubt das Studiendesign aufgrund der kurzen Studiendauer (randomisierte Phase) nur eine Aussage für einen Zeitraum von 13 Wochen, was in der vorliegenden Indikation einer chronischen Erkrankung als kurz angesehen wird. Zudem musste in der Studie keine Dokumentation der begleitend durchgeführten Maßnahmen (z.B. Weiterführung der Schlafhygiene) im Sinne von BSC erfolgen.

Die klinische Relevanz der beobachteten statistisch signifikanten Verbesserung der Gesamtschlafdauer und Schlaflatenz ist nicht abschließend beurteilbar. Die sinkende Rücklaufquote der Morbiditäts-Fragebögen im Studienverlauf mit deutlichen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen erhöht das Verzerrungspotenzial der Morbiditäts-Endpunkte.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität und unerwünschte Ereignisse ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten.

Aufgrund der Unsicherheiten ist die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt einzustufen.

### Gesamtbewertung

Für den Endpunkt Mortalität wurde kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt, da kein Todesfall auftrat. Für die Endpunkte Gesamtschlafdauer und Schlaflatenz ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Melatonin gegenüber BSC, deren klinische Relevanz nicht abschließend beurteilbar ist und deren Ausmaß als gering eingeschätzt wird. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien nicht untersucht.

In der Kategorie Nebenwirkungen lässt sich in den Gesamtraten (UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erkennen. Im PT Somnolenz lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Melatonin beobachten. Dieses Ergebnis führt in der Gesamtbetrachtung nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens.

Aufgrund der Ergebnisse der Studie kann in der Kategorie Morbidität ein Vorteil für Melatonin gegenüber BSC bei Kindern und Jugendliche im Alter von 2 – 18 Jahren mit Schlafstörungen bei Autismus- Spektrum-Störung (ASS) und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren, abgeleitet werden.

Insgesamt liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

## **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Melatonin im Anwendungsgebiet 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.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Melatonin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care (BSC) wurde die Studie NEU-CH-7911 berücksichtigt. Eingeschlossen waren 125 Patienten im Alter von 2 bis 17,5 Jahren.

In der Endpunktkategorie Mortalität ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich statistisch signifikante Vorteile von Melatonin bei der Gesamtschlafdauer und der Schlaflatenz, deren Ausmaß als gering eingeschätzt wird. Für weitere bewertungsrelevante Endpunkte (emotionale Funktion, Verhaltensfunktion sowie

Verhaltensstärken und -auffälligkeiten) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich unter Melatonin vermehrt Somnolenz.

Die Aussagesicherheit ist aufgrund der kurzen Studiendauer, der nicht genau dokumentierten Begleitmaßnahmen, der sinkenden Rücklaufquoten der Morbiditäts-Fragebögen und der nicht abschließend beurteilbaren klinischen Relevanz der beobachteten Ergebnisse eingeschränkt.

Insgesamt liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

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

Die Angabe der Patientenzahl (ca. 8 000 – 86 000 Patienten) folgt den Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers und den Auswertungen des IQWiG. Dabei wurden die Zahlen der Patienten mit den Grunderkrankungen Autismus-Spektrum-Störung und Smith-Magenis-Syndrom zunächst separat erfasst. Unsicherheiten betreffen hier die Diagnoseabgrenzung und Prävalenzangaben der verwendeten Quellen. Des Weiteren liegen auch den Anteilen der Patienten mit Schlafstörungen und der Patienten, die unzureichend auf Schlafhygienemaßnahmen angesprochen haben, unsichere Quellen zu Grunde. Auch die nicht einheitliche Verwendung der Begriffe Autismus-Spektrum-Störung, Schlafstörungen und Schlafhygienemaßnahmen in den berücksichtigten Publikationen erschwert eine genaue Bestimmung. Insgesamt ist die angegebene Patientenzahl daher als unsicher zu betrachten.

## **2.3 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)

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2019).

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Melatonin	kontinuierlich, 1x täglich	365	1	365

Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchs chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Melatonin	2 mg –	2 mg –	2 x 1 mg -	365	730 x 1 mg –
	10 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungs größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Melatonin 1 mg	30 RET	41,61 €	1,77 €	1,70 €	38,14 €
Melatonin 5 mg	30 RET	164,14 €	1,77 €	8,48 €	153,89 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: RET = Retardtabletten					

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. Mai 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 11. Januar 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Melatonin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. Januar 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Melatonin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. April 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. April 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. April 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Mai 2019 statt.

Mit Schreiben vom 27. Mai 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 14. Juni 2019 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Juni 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	22. Mai 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	15. Mai 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	5. Juni 2019 19. Juni 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Juli 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken