

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*PedPR Melatonin (Slenyto<sup>®</sup>)*

InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 11.01.2019

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Eigene Tabellen</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen .....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	10
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	28
Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	28
Informationen zum Risk-Management-Plan.....	29
Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	29

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	10
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	26
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

**Eigene Tabellen**

**Seite**

Tabelle 1-A: Zusammenfassung der Ergebnisse und des Zusatznutzens für die  
Studie NEU\_CH\_7911 ..... 18

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
ASS (ASD)	Autismus-Spektrum-Störung (Autismus Spectrum Disorder)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BSC	Best-Supportive-Care
CGAS	Children's Global Assessment Scale
CSDI	Composite Sleep Disturbance Index
CYP	Cytochrome P
EEC	European Economic Community
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (mixed model with repeated measures)
MT-Rezeptoren	Melatonin-Rezeptoren
MT <sub>1</sub> -Rezeptor	Melatonin-Rezeptor 1
MT <sub>2</sub> -Rezeptor	Melatonin-Rezeptor 2
n.b.	Nicht berechenbar
n.s.	Nicht signifikant
PASS	Post-Authorization Safety Study
PedPR Melatonin	Pädiatrisch verzögert freisetzendes Melatonin
PT	Bevorzugte Bezeichnung (preferred term)
PUMA	Paediatric use marketing authorisation
RMP	Risikomanagement-Plan
RR	Relatives Risiko
RTU	Recommendation for Temporary Use
SDQ	Strengths and Difficulties Questionnaire
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz (standardized mean difference)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TST	Total Sleep Time (Gesamtschlafdauer)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH
<b>Anschrift:</b>	Von-Humboldt-Str. 1 64646 Heppenheim

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Dr. Brigitta Sam
<b>Position:</b>	Managerin Market Access und Gesundheitspolitik
<b>Adresse:</b>	Von-Humboldt-Str. 1 64646 Heppenheim
<b>Telefon:</b>	+49 6252 95-7000
<b>Fax:</b>	+49 6252 95-8844
<b>E-Mail:</b>	gesundheitspolitik@infectopharm.com

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Ltd <sup>1</sup>
<b>Anschrift:</b>	One Forbury Square The Forbury Reading Berkshire RG1 3EB Vereinigtes Königreich

---

<sup>1</sup> Zulassungsinhaber für das Produkt ist RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Ltd. InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH vertreibt das Produkt in Deutschland und fungiert als Kontaktperson für den G-BA im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens.

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Melatonin
<b>Handelsname:</b>	Slenyto®
<b>ATC-Code:</b>	N05CH01

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Slenyto® hat eine paediatric use marketing authorisation (PUMA) und ist indiziert für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren.

Slenyto® enthält den Wirkstoff Melatonin in einer kindgerechten, festen, retardierten, oralen Darreichungsform (Mini-Retardtabletten) und ist in zwei Wirkstärken (1 mg und 5 mg) erhältlich. Die spezielle Galenik von Slenyto® führt zu einer verzögerten Wirkstofffreisetzung. Hierdurch ist es möglich, dass das zirkadiane Profil der physiologischen Melatonin-Plasma-Konzentrationen nachgeahmt wird, sofern das Arzneimittel etwa 30 bis 60 Minuten vor dem Zubettgehen eingenommen wird.

Melatonin vermittelt seine physiologischen Effekte durch Bindung an spezifische, zellmembranständige Rezeptoren (Melatonin-Rezeptoren, MT-Rezeptoren). Nach derzeitigem Kenntnisstand sind für die Regulierung des Schlaf-Wach-Rhythmus insbesondere zwei MT-Rezeptoren relevant: MT<sub>1</sub> und MT<sub>2</sub>.

In der vorliegenden Indikation sind in Deutschland bislang keine weiteren Wirkstoffe zugelassen. Das wirkstoffgleiche Produkt Circadin® ist lediglich für die kurzzeitige Behandlung von primären Insomnien bei Erwachsenen zugelassen.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Slenyto <sup>®</sup> ist indiziert für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren	20.09.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren	Best-Supportive-Care (BSC)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

In einem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) BSC festgelegt. Unter BSC wird eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität verstanden.

Gemäß aktueller Therapie-Leitlinien werden Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom primär mit nicht-medikamentösen Maßnahmen (Schlafhygiene) behandelt.

Ferner bedingen die chronischen neurologischen Grunderkrankungen bereits einen ganzheitlichen und kontinuierlichen Betreuungsbedarf. Die Kinder und Jugendlichen im AWG erhalten somit neben Schlafhygienemaßnahmen weitere Psychotherapien. Diese zielen jedoch primär auf die Behandlung der Grunderkrankungen und nicht auf die Behandlung der Schlafstörungen ab.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Psychotherapien können nicht klar von den sonstigen therapeutischen Maßnahmen für die vorliegenden Erkrankungen sowie für die ggf. vorhandenen Komorbiditäten getrennt werden. Da abgesehen von den begleitenden nicht-medikamentösen Maßnahmen keine zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen zur Behandlung der Schlafstörungen zur Verfügung stehen, bedeutet BSC somit für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im AWG eine beobachtende und abwartende Strategie, die sich in einem Placebo-kontrollierten Vergleichsarm widerspiegelt. Mit Slenyto<sup>®</sup> soll die bestehende Versorgungslücke für die Patienten geschlossen werden, indem ein in seiner Wirksamkeit und Unbedenklichkeit geprüftes, in der Darreichungsform pädiatrisch optimiertes und für das AWG zugelassenes Kinderarzneimittel eingeführt wird.

Im vorliegenden Dossier wird Slenyto<sup>®</sup> mit BSC verglichen. In der zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Studie wurde BSC in Form von Placebo nach unzureichender Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) instrumentalisiert. Dem Vorschlag des G-BA für die ZVT von Slenyto<sup>®</sup> wird somit gefolgt.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Slenyto<sup>®</sup> wird eine doppelblinde, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie (Evidenzstufe Ib) herangezogen (Studie NEU\_CH\_7911), deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wird.

Die Studiendauer betrug insgesamt 108 Wochen, inklusive einer 13 Wochen andauernden Doppelblindphase für den Vergleich von Slenyto<sup>®</sup> zu BSC. Anschließend folgte eine 91-wöchige Open-Label Phase. In der Studie wurden validierte patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit erhoben, die für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

### **Mortalität**

In der Studie NEU\_CH\_7911 traten keine Todesfälle auf.

### **Morbidität**

#### ***Gesamtschlafdauer (Total Sleep Time, TST)***

Insgesamt kam es in der Studie NEU\_CH\_7911 bei den Patienten unter Slenyto<sup>®</sup> zu einer signifikanten Verbesserung hinsichtlich der TST im Vergleich zu den Patienten unter BSC. Die Hauptanalyse zeigt den positiven Therapieeffekt von Slenyto<sup>®</sup> vs. BSC. Die Anzahl an Patienten, die nach 13-wöchiger Einnahme von Slenyto<sup>®</sup> eine um mindestens 45 Minuten verlängerte TST zeigten, war signifikant höher als die Anzahl an Patienten, die eine um mindestens 45 Minuten verlängerte TST unter BSC aufwiesen (RR = 2,31; 95 %-KI [1,20; 4,46]; p = 0,012).

Bei den Subgruppenanalysen liegen keine Belege für Interaktionen vor.

#### ***Schlaflatenz***

Insgesamt kam es in der Studie NEU\_CH\_7911 bei den Patienten unter Slenyto<sup>®</sup> zu einer signifikanten Verbesserung hinsichtlich der Schlaflatenz im Vergleich zu den Patienten

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

unter BSC. Durch die Hauptanalyse (Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Schlaflatenz um  $\geq 15$  Minuten nach 13 Wochen Doppelblindphase) kann ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Reduktion der Schlaflatenz bestätigt werden (RR = 1,95; 95 %-KI [1,29; 2,93]; p = 0,001).

Bei den Subgruppenanalysen liegen bezüglich einzelner Subgruppenmerkmale Interaktionen vor, die jedoch stets gleichgerichtet sind.

***Composite Sleep Disturbance Index (CSDI)***

In der Studie NEU\_CH\_7911 zeigten die Patienten der Behandlungsgruppe mit Slenyto<sup>®</sup> zu Visite 4 (Woche 15) eine größere Reduktion des CSDI als die Patienten in der BSC-Gruppe. Durch die Hauptanalyse (mittlere Veränderung des CSDI ab der Baseline-Untersuchung in der Doppelblindphase anhand eines MMRM) kann eine numerische Verbesserung der Patienten unter Slenyto<sup>®</sup> im Vergleich zu den Patienten der BSC-Gruppe gezeigt werden (SMD = -0,34; 95 %-KI [-0,87; 0,20]; p = 0,976). Durch die unterstützende Analyse kann der Vorteil von Slenyto<sup>®</sup> in der Open-Label-Phase weiterhin nachgewiesen werden. Nach zwei Jahren kontinuierlicher Einnahme von Slenyto<sup>®</sup> zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Schlafqualität im Vergleich zur Baseline-Untersuchung.

Bei den Subgruppenanalysen liegen bezüglich einzelner Subgruppenmerkmale Interaktionen vor, die jedoch stets gleichgerichtet sind.

***Children's Global Assessment Scale (CGAS)***

In der Studie NEU\_CH\_7911 ergibt die Hauptanalyse für den Endpunkt CGAS (Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit der Überschreitung des Schwellenwertes von  $\geq 71$  Punkten nach 13 Wochen Doppelblindphase) eine numerische Verbesserung unter Slenyto<sup>®</sup> im Vergleich zu den Patienten der BSC-Gruppe (RR = 1,68; 95 %-KI [0,58; 4,85]; p = 0,335). In der Open-Label-Phase zeigte sich eine langfristige, statistisch signifikante Verbesserung der CGAS im Vergleich zur Baseline-Untersuchung.

Bei den Subgruppenanalysen liegen bezüglich einzelner Subgruppenmerkmale Interaktionen vor, die jedoch stets gleichgerichtet sind.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität*****Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)***

Der positive Therapieeffekt von Slenyto<sup>®</sup> vs. BSC wird weiterhin durch eine signifikante Verbesserung hinsichtlich des Endpunktes SDQ belegt. Die Hauptanalyse (Responderanalysen für den Anteil der Patienten mit der Verbesserung des Schwellenwertes von  $\geq 0,5$  Standardabweichungen des jeweiligen Baseline-Wertes nach 13 Wochen Doppelblindphase) ergibt einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Verbesserung des SDQ in den Skalen „Gesamtproblemwert“ (RR = 2,55; 95 %-KI [1,14; 5,70]; p = 0,022), „Externalizing Score“ (RR = 3,33; 95 %-KI [1,43; 7,75]; p = 0,005), „Emotionale Symptome“ (RR = 2,45 [1,01; 5,95]; p = 0,047) und „Hyperaktivität / Unaufmerksamkeit“ (RR = 4,63; 95 %-KI [1,88; 11,4]; p = 0,001). Die weiteren



---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Skalen „Impact-Skala“ (RR = 1,47; 95 %-KI [0,71; 3,05]; p = 0,297), „Verhaltensprobleme“ (RR = 1,78; 95 %-KI [0,99; 3,19]; p = 0,053), „Beziehungsprobleme mit Gleichaltrigen“ (RR = 1,31; 95 %-KI [0,37; 4,66]; p = 0,672) und „Prosoziales Verhalten“ (RR = 1,05; 95 %-KI [0,45; 2,46]; p = 0,908) zeigen insgesamt alle einen numerischen Vorteil für Slenyto<sup>®</sup>.

Bei den Subgruppenanalysen liegen vereinzelte Interaktionen vor, die nicht gleichgerichtet sind. Da die entsprechenden Subgruppen nur eine geringe Anzahl an Patienten aufweisen, wird dies als Zufallsbefund gewertet und hat keinen Einfluss auf die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse der Hauptanalysen.

**Sicherheit und Verträglichkeit**

Slenyto<sup>®</sup> und BSC zeigten in der Studie NEU\_CH\_7911 ein vergleichbares Sicherheitsprofil.

Bei den Inzidenzraten für unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE) und UE, die zum Therapieabbruch führten, besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Slenyto<sup>®</sup> und BSC. Während der Studie traten keine UE, die zum Tod führten, auf.

Hinsichtlich der UE von besonderem Interesse nach Preferred Terms (PT) wurden die Ereignisse berichtet, die mindestens einmal in einer der Behandlungsgruppen auftraten. Für den PT „Somnolenz“ ergibt sich ein signifikanter Nachteil für Slenyto<sup>®</sup> (RR = 2,17; 95 %-KI [1,06; 4,45]; p = 0,035). Da es sich bei Slenyto<sup>®</sup> um ein Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen handelt, ist dies jedoch entsprechend der therapeutischen Wirkung ein zu erwartendes UE. Für alle anderen UE von besonderem Interesse kann kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Slenyto<sup>®</sup> und BSC festgestellt werden.

Bei den Time-to-Event-Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Slenyto<sup>®</sup> und BSC zu beobachten.

Bei den Subgruppenanalysen liegen keine Belege für Interaktionen vor.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Der Zusatznutzen von Slenyto<sup>®</sup> im Vergleich zu BSC wird auf Basis einer doppelblinden, multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase III-Studie (Evidenzstufe Ib) (Studie NEU\_CH\_7911) bewertet.

Das sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig bewertete Verzerrungspotenzial belegt die hohe Studienqualität sowie die Validität der Studie und der erhobenen Endpunkte. Die Ergebnissicherheit der Studie NEU\_CH\_7911 ist somit hoch und für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Slenyto<sup>®</sup> geeignet.

Daher wird die Aussagekraft der Nachweise auf Basis der Studie NEU\_CH\_7911 als **Hinweis** für einen Zusatznutzen von Slenyto<sup>®</sup> bewertet.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird gemäß den in der AM-NutzenV festgelegten Kategorien bestimmt. Dabei wird zunächst für jeden Endpunkt das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Kriterien der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrads des entsprechenden Ereignisses evaluiert. Anhand der vom IQWiG definierten Schwellenwerte werden zusätzlich die Aussagesicherheit und das Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird anhand der Ergebnisse der Responderanalysen sowie der mittleren Veränderung ab der Baseline-Untersuchung für die patientenrelevanten

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 13 Wochen Doppelblindphase abgeleitet. Gleichzeitig zeigen die Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit keinen Hinweis auf einen Schaden.

Insgesamt zeigen die konsistenten und robusten Ergebnisse in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Slenyto® im Vergleich zu BSC.

Tabelle 1-A: Zusammenfassung der Ergebnisse und des Zusatznutzens für die Studie NEU\_CH\_7911

Kategorie Endpunkte Zeitpunkt	Studie	Effektschätzer (Slenyto® vs. BSC) [95%-KI]; p-Wert	Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Morbidität</b>			
<b>TST</b>			
Anteil der Patienten mit einem Anstieg der TST um $\geq 45$ Minuten			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	RR = 2,31 [1,20; 4,46] p = 0,012	Hinweis / beträchtlich <sup>a</sup>
<b>Schlaflatenz</b>			
Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Schlaflatenz um $\geq 15$ Minuten			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	RR = 1,95 [1,29; 2,93] p = 0,001	Hinweis / beträchtlich <sup>a</sup>
<b>CSDI</b>			
Mittlere Veränderung des CSDI ab der Baseline-Untersuchung			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	SMD = -0,34 [-0,87; 0,20] p = 0,976	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
<b>CGAS</b>			
Anteil der Patienten mit Überschreitung des Schwellenwertes von $\geq 71$ Punkten			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	RR = 1,68 [0,58; 4,85] p = 0,335	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>a</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
<b>SDQ - Gesamtproblemwert</b>			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ Standardabweichungen des jeweiligen Baseline-Wertes			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	RR = 2,55 [1,14; 5,70] p = 0,022	Hinweis / beträchtlich <sup>a</sup>
<b>SDQ – Externalizing Score</b>			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ Standardabweichungen des jeweiligen Baseline-Wertes			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Kategorie Endpunkte Zeitpunkt</b>	<b>Studie</b>	<b>Effektschätzer (Slenyto® vs. BSC) [95%-KI]; p-Wert</b>	<b>Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	RR = 3,33 [1,43; 7,75] p = 0,005	Hinweis / erheblich <sup>a</sup>
<b>SDQ – Subskala Emotionale Symptome</b>			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ Standardabweichungen des jeweiligen Baseline-Wertes			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	RR = 2,45 [1,01; 5,95] p = 0,047	Hinweis / gering <sup>a</sup>
<b>SDQ – Subskala Hyperaktivität / Unaufmerksamkeit</b>			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ Standardabweichungen des jeweiligen Baseline-Wertes			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	RR = 4,63 [1,88; 11,4] p = 0,001	Hinweis / erheblich <sup>a</sup>
<b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>			
<b>Alle UE</b>			
Ergebnisse der Inzidenzraten			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	RR = 1,10 [0,95; 1,29] p = 0,203	Kein Hinweis für einen Schaden <sup>b</sup>
<b>SUE</b>			
Ergebnisse der Inzidenzraten			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	n.b.	Nicht zutreffend
<b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>			
Ergebnisse der Inzidenzraten			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	RR = 2,17 [0,20; 23,3] p = 0,523	Kein Hinweis für einen Schaden <sup>b</sup>
<b>UE, die zum Tod führten</b>			
Ergebnisse der Inzidenzraten			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	n.b.	Nicht zutreffend
<b>UE von besonderem Interesse</b>			
Ergebnisse der Inzidenzraten			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	n.s. bzw. n.b.	Kein Hinweis für einen Schaden <sup>b</sup> bzw. nicht zutreffend*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie Endpunkte Zeitpunkt	Studie	Effektschätzer (Slenyto® vs. BSC) [95%-KI]; p-Wert	Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens basierend auf den transformierten Schwellenwerten (Kehrwert) in der Zielgrößenkategorie „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“:</p> <p>erheblich: <math>1,33 \leq</math> untere Grenze des 95 %-KI            beträchtlich: <math>1,11 \leq</math> untere Grenze des 95 %-KI <math>&lt; 1,33</math>            gering: untere Grenze des 95 %-KI <math>&lt; 1,11</math></p> <p>b: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens basierend auf den Schwellenwerten in der Zielgrößenkategorie „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“:</p> <p>gering: <math>0,9 \leq</math> obere Grenze des 95 %-KI            beträchtlich: <math>0,75 \leq</math> obere Grenze des 95 %-KI <math>&lt; 0,9</math>            erheblich: obere Grenze des 95 %-KI <math>&lt; 0,75</math></p> <p>*Für den PT „Somnolenz“ liegt ein signifikanter Effekt vor (RR = 2,17 [1,06; 4,45]; p = 0,035). Trotz Vorliegen eines Effekts, fällt das UE Somnolenz nicht unter die Zielgrößenkategorie schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen. Gemäß den in den IQWiG Methodenpapier definierten Schwellenwerten für nicht schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen ist kein Beleg für einen Schaden zu erkennen.</p> <p>BSC: Best-Supportive-Care; CSDI: Composite Sleep Disturbance Index; CGAS: Children’s Global Assessment Scale; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; n.s.: nicht signifikant; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire; SMD: Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz); SUE: Schwerwiegende UE; TST: Total Sleep Time (Gesamtschlafdauer); UE: Unerwünschte Ereignisse</p>			

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die Patienten mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom leiden aufgrund eines gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus unter einer chronischen Schlafstörung. Durch diese ist insbesondere die somatische und psychische Entwicklung gefährdet. Die Kinder und Jugendlichen im AWG gelten somit als chronisch kranke Patienten.

### ***Autismus-Spektrum-Störung***

Der Begriff Autismus beschreibt qualitative Unterschiede und Beeinträchtigungen in der gegenseitigen sozialen Interaktion und sozialen Kommunikation, kombiniert mit eingeschränkten Interessen sowie starren und repetitiven Verhaltensweisen, in der Regel mit lebenslanger Wirkung. Kennzeichen von Patienten mit Autismus sind z. B. ein besonderes Bedürfnis nach Routine, Schwierigkeiten beim Verstehen anderer Menschen, einschließlich ihrer Absichten, Gefühle und Perspektiven. Außerdem können Schlafstörungen und Essstörungen auftreten sowie psychische Gesundheitsprobleme wie Angst, Depressionen, Aufmerksamkeitsprobleme, selbstverletzendes Verhalten und andere Verhaltensauffälligkeiten sowie teilweise auch aggressive Verhaltensweisen. Diese Merkmale können sich erheblich auf die Lebensqualität des einzelnen Patienten, seiner Familie oder der betreuenden Personen auswirken.

Unabhängig von der Ätiologie leiden die Kinder und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störungen häufig unter Schlafstörungen, die als eine Komorbidität auftreten. Komorbide Störungen müssen gemäß Leitlinie im diagnostischen Verfahren berücksichtigt werden, da sie einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität haben. Es wird davon ausgegangen, dass mindestens jedes zweite Kind mit Autismus-Spektrum-Störung an Schlafstörungen leidet. Ferner wurde bei Kindern mit Autismus-Spektrum-Störung in Blut- und Urinproben eine im Vergleich zu gesunden Kindern niedrigere Melatonin-Konzentration gemessen. Es wird deshalb diskutiert, dass die bei Patienten mit Autismus-Spektrum-Störung häufig auftretenden Schlafstörungen auf einen gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus infolge von insuffizienter endogener Melatonin-Produktion zurückzuführen sind.

***Smith-Magenis-Syndrom***

Das Smith-Magenis-Syndrom ist eine komplexe genetische Erkrankung, die sich in Form von verschiedenen körperlichen und psychischen Symptomen manifestiert. Insbesondere zeigen sich Skelettfehlbildungen, Schlafstörungen und Entwicklungsverzögerungen, die durch psychiatrische Auffälligkeiten und verzögerte sprachliche und motorische Entwicklung sowie kognitive Beeinträchtigungen gekennzeichnet sind. Die Kombination aus geistiger Behinderung, schweren Verhaltensauffälligkeiten und Schlafstörungen stellt eine erhebliche Belastung für die Familien dar.

Das Smith-Magenis-Syndrom ist mit stark ausgeprägten Schlafstörungen sowie einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus verbunden. Die Schlafstörungen sind pathognomonisch für das Smith-Magenis-Syndrom und sind auf eine inverse Melatonin-Sekretion zurückzuführen. Dies führt zu Tagesschläfrigkeit sowie nächtlichem und frühem Erwachen.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Die Kinder und Jugendlichen im AWG von Slenyto<sup>®</sup> haben bereits eine nicht-medikamentöse Therapie zur Behandlung der Schlafstörungen in Form von Schlafhygienemaßnahmen erhalten. Die Patienten zeigen jedoch ein unzureichendes Ansprechen auf die Verhaltenstherapie (Schlafhygiene). Aufgrund des langjährigen Off-Label-Einsatzes von Melatonin in der Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störungen und / oder Smith-Magenis-Syndrom, ist die Stellung von Melatonin als anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse als gefestigt anzusehen.

Innerhalb des deutschen Versorgungskontextes gibt es neben Melatonin keine weiteren Empfehlungen für eine medikamentöse Behandlung der Schlafstörungen für die Kinder und Jugendlichen im AWG. Auch internationale Leitlinien empfehlen keine weiteren medikamentösen Therapieoptionen.

Die Schlafstörungen bei den Patienten im AWG stellen eine erhebliche Beeinträchtigung für die betroffenen Kinder und Jugendlichen dar und haben großen Einfluss auf deren – ohnehin durch die Grunderkrankung bereits eingeschränkte – psychosoziale und geistige Entwicklung. Die Patienten haben darüber hinaus ein erhöhtes Risiko für gesundheitliche Komplikationen, vor allem chronische Gesundheitsprobleme. Zudem beeinflussen und beeinträchtigen die Schlafstörungen nicht nur die betroffenen Patienten selbst, sondern auch die gesamte Familie (insbesondere die Eltern, aber auch Geschwisterkinder und ggf. weitere im gleichen Haushalt lebende Personen).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Beitrag von Slenyto® zur Erfüllung des therapeutischen Bedarfs**

Mit Slenyto® wurde eine Zulassung für Melatonin im Rahmen eines PUMA-Verfahrens von der Europäischen Kommission erteilt. Damit steht erstmals eine kindgerechte Darreichungsform für die Patienten im AWG zur Verfügung. Gleichzeitig steht mit Slenyto® erstmals ein Produkt zur Verfügung, das in der Zielpopulation in prospektiven klinischen Studien nach aktuellem Stand der Wissenschaft untersucht wurde. Slenyto® wird in Form einer Minitablette mit 3 mm Durchmesser angeboten, wodurch eine optimale Compliance erreicht wird. Aufgrund der Retardierung wird Melatonin langsam über einige Stunden hinweg freigesetzt und ahmt somit die natürliche Ausschüttung von Melatonin im Körper nach. Slenyto® erhöht den Blutspiegel von Melatonin und verbessert dadurch den Schlaf der Patienten.

Mit Slenyto® wird nun erstmals der therapeutische Bedarf zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, bei unzureichendem Ansprechen auf Schlafhygienemaßnahmen, gedeckt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren	7.998 – 86.324
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren	Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, bei unzureichendem Ansprechen auf Schlafhygienemaßnahmen	Hinweis / erheblich	7.998 – 86.324
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren	<b>2 mg, 1 x täglich (2 Retardtabletten à 1 mg)</b> 927,10 €	1.820.824,40 € - 19.655.447,10 €
		<b>5 mg, 1 x täglich (1 Retardtablette à 5 mg)</b> 1.879,75 €	6.594.163,00 € - 71.171.094,50 €
		<b>10 mg, 1 x täglich (2 Retardtabletten à 5 mg)</b> 3.759,50 €	9.496.497,00 € - 102.487.729,50 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
17.911.484,40 € - 193.314.271,10 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren	Slenyto® (PedPR Melatonin)	<b>2 mg, 1 x täglich (2 Retardtabletten à 1 mg)</b> 927,10 €	1.820.824,40 € - 19.655.447,10 €
			<b>5 mg, 1 x täglich (1 Retardtablette à 5 mg)</b> 1.879,75 €	6.594.163,00 € - 71.171.094,50 €
			<b>10 mg, 1 x täglich (2 Retardtabletten à 5 mg)</b> 3.759,50 €	9.496.497,00 € - 102.487.729,50 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
17.911.484,40 € - 193.314.271,10 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren	BSC	Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren	Kosten nicht bestimmbar aufgrund patienten-individueller Therapie	Kosten nicht bestimmbar aufgrund patienten-individueller Therapie
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

### **Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation**

Aus der Fachinformation von Slenyto<sup>®</sup> ergeben sich folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.

Es sind keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik, Qualifikationen der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals inklusive spezieller Notfallmaßnahmen sowie der Infrastruktur notwendig.

### ***Dosierung***

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2 mg. Bei unzureichendem Ansprechen sollte die Dosis auf 5 mg erhöht werden. Die maximale Dosis beträgt 10 mg.

### ***Dauer der Behandlung und Kontrolle der Behandlung***

Es liegen Daten für eine Behandlungsdauer von bis zu zwei Jahren vor. Der Patient sollte in regelmäßigen Abständen (mindestens alle sechs Monate) kontrolliert werden, um sicherzustellen, dass Slenyto<sup>®</sup> immer noch die am besten geeignete Behandlung ist.

### ***Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation):***

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. In Ermangelung spezifischer Studien bei Kindern sind die Wechselwirkungen in der Fachinformation aufgeführt, die u. a. zwischen Melatonin und anderen Wirkstoffen infolge ihrer Wirkung auf CYP1A-Enzyme bei Erwachsenen bekannt sind.

Ausführlichere Informationen sind der vollständigen Fachinformation zu entnehmen.

### **Bedingungen für das Inverkehrbringen**

Slenyto<sup>®</sup> ist ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt. Eine sonstige Bedingung und Auflage der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel.

**Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

Der Assessment Report zu Slenyto® beinhaltet keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.

**Informationen zum Risk-Management-Plan**

Im Assessment Report wurden wichtige potentielle Risiken und fehlende Informationen als Sicherheitsbedenken aufgeführt.

Der Antragsteller hat die Machbarkeit einer Studie / Registrierung zur Überwachung und Bewertung von Veränderungen in der pubertären Entwicklung (z. B. Beginn der Pubertät oder maximale Körpergröße) diskutiert. Der Antragsteller stimmte auch zu, eine nicht-interventionelle Post-Autorisation-Sicherheitsstudie (PASS) zu sponsern, falls Evidenz für pubertäre Entwicklungsstörungen aus der Post-Marketing- oder der NEU\_CH\_7911 / RTU-Studie vorliegen.

Darüber hinaus erklärte sich der Antragsteller bereit, bis April 2019 Daten von der langfristigen Nachbeobachtung (RTU) und Neu\_CH\_7911 Studie vorzulegen, um die Langzeitsicherheit zu bewerten.

Ausführlichere Informationen sind dem vollständigen Risikomanagement-Plan (RMP) zu entnehmen.

**Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Über die aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.