

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

PedPR Melatonin (Slenyto[®])

InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH

Modul 3 A

Zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Zusätzliches Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	32
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	45
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	46
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	47
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	60
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	60
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	65
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	67
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	69
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	72
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	76
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	79
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	80
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	81
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	81
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	88
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	88
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	89
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	92
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	92
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	92

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	46
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	47
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	71
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	72
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	73

Zusätzliches Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-A: Schlafstörungen gemäß ICD-10.....	20
Tabelle 3-B: Lebendgeburten und Anzahl an Neuerkrankten in Deutschland von 2013 bis 2017 mit Autismus-Spektrum-Störungen.....	34
Tabelle 3-C: Lebendgeburten und Anzahl an Neuerkrankten in Deutschland von 2013 bis 2017 mit Smith-Magenis-Syndrom.....	34
Tabelle 3-D: Lebendgeburten und durchschnittliche Anzahl an Neuerkrankten in Deutschland von 2013 bis 2017 mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom	35
Tabelle 3-E: Prävalenz von Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störungen im Jahr 2017 (Bevölkerungsstand: 12.798.869)	37
Tabelle 3-F: Prävalenz von Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Smith-Magenis-Syndrom im Jahr 2017 (Bevölkerungsstand: 12.798.869).....	38
Tabelle 3-G: Prävalenz von Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren im AWG im Jahr 2017 (Bevölkerungsstand: 12.798.869).....	39
Tabelle 3-H: Entwicklung der Inzidenz in Deutschland bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störungen in den Jahren 2018 bis 2023	40
Tabelle 3-I: Entwicklung der Inzidenz in Deutschland bei Kindern und Jugendlichen mit Smith-Magenis-Syndrom in den Jahren 2018 bis 2023	41
Tabelle 3-J: Entwicklung der Inzidenz in Deutschland bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom in den Jahren 2018 bis 2023	41
Tabelle 3-K: Entwicklung der Anzahl der Kinder und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren in Deutschland mit Autismus-Spektrum-Störungen in den Jahren 2018 bis 2023 ..	43
Tabelle 3-L: Entwicklung der Anzahl der Kinder und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren in Deutschland mit Smith-Magenis-Syndrom in den Jahren 2018 bis 2023	44
Tabelle 3-M: Erwartete durchschnittliche Entwicklung der Anzahl der Kinder und Jugendlichen im AWG in den Jahren 2018 bis 2023	45
Tabelle 3-N: Verteilung der maximal verabreichten Dosierung von Slenyto® in der Studie NEU_CH_7911	67
Tabelle 3-O: Herleitung der Jahrestherapiekosten für die GKV für Slenyto® (pro Patient und Gesamt) unter Berücksichtigung der Dosierung	75
Tabelle 3-P: Häufig aufgetretene Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Slenyto®	87
Tabelle 3-Q: Zusammenfassende Tabelle der Sicherheitsbedenken	90
Tabelle 3-R: Zusammenfassende Tabelle der Aktivitäten zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz pro Sicherheitsbedenken	91

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Störung der Melatonin-Sekretion	23
Abbildung 3-2: Algorithmus nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen	26
Abbildung 3-3: Schlafhygiene im Kontext der verhaltenstherapeutischen Maßnahmen und Psychotherapie	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AA-NAT	Arylalkylamin- <i>N</i> -Acetyltransferase
AAP	Apothekenabgabepreis
AEP	Apothekeneinkaufspreis
AM	Arzneimittel
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AMWF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
ApU	Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens
ASS (ASD)	Autismus-Spektrum-Störung (Autismus Spectrum Disorder)
ATC-Klassifikation	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
AWG	Anwendungsgebiet
BGBI	Bundesgesetzblatt
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMJV	Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
BSC	Best-Supportive Care
CYP	Cytochrome P
DDD	Defined Daily Dose
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V.
DGKJP	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V.
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V.
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V.
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V.
DGSPJ	Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (fünfte Auflage)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC	European Commission
EEC	European Economic Community

Abkürzung	Bedeutung
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GfH	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KCE	Belgian Health Care Knowledge Center
KI	Konfidenzintervall
MT-Rezeptoren	Melatonin-Rezeptoren
MT ₁ -Rezeptor	Melatonin-Rezeptor 1
MT ₂ -Rezeptor	Melatonin-Rezeptor 2
N	Anzahl
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NVL	Nationale Versorgungsleitlinien
OHG	Offene Handelsgesellschaft
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PedPr Melatonin	Pädiatrisch verzögert freisetzendes Melatonin
PIP	Paediatric Investigation Plan
pU	Pharmazeutische Unternehmer
PUMA	Paediatric-Use Marketing Authorisation
PZN	Pharmazentralnummer

Abkürzung	Bedeutung
RAI1	Retinoic Acid Induced 1
SCN	Suprachiasmatischer Nukleus (synonym: Nucleus suprachiasmaticus)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines
USA	United States of America
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Slenyto[®] (pädiatrisch verzögert freisetzendes Melatonin, PedPR Melatonin), ist ein zentral zugelassenes Arzneimittel, das seit 20.09.2018 in der Europäischen Union (EU) zugelassen ist (EC 2018)¹. Mit Slenyto[®] wurde eine Erweiterung des Anwendungsgebietes (AWG) von Melatonin im Rahmen eines paediatric use marketing authorisation (PUMA)-Verfahrens bei der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) beantragt. Die Zulassung von Kinderarzneimitteln ist nach wie vor eine Besonderheit. Auch heute noch erhalten Kinder oft Arzneimittel, die für ihre Altersgruppe nicht zugelassen sind. Um ein Arzneimittel für Kinder zur Verfügung zu stellen, genügt es häufig nicht, die Dosierung für Erwachsene zu reduzieren. Die Arzneimittel müssen für Kinder zusätzlich auf ihre Wirksamkeit und Unbedenklichkeit geprüft werden. Mit Slenyto[®] erhalten die Patienten erstmals ein Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen, welches speziell für Kinder und Jugendliche entwickelt und in der Zielpopulation klinisch untersucht wurde.

Die zugelassene Indikation lautet wie folgt: „Slenyto[®] 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“ (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Slenyto[®] wird Best-Supportive-Care (BSC) benannt. BSC wird als diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (G-BA 2018a).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 14.06.2018 fand unter der Vorgangsnummer 2018-B-048 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen

¹ 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. InfectoPharm war auch der Antragsteller für das o. g. Beratungsverfahren.

Bundesausschuss (G-BA) unter anderem zur Festlegung der ZVT statt (G-BA 2018a). Der G-BA hat als Ergebnis dieser Beratung für Slenyto® folgende ZVT bestimmt:

Die ZVT für Slenyto® zur 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, ist BSC (G-BA 2018a).

Die Herleitung der ZVT erfolgt anhand der Kriterien gemäß Kapitel 5, § 6 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA und beruht auf folgender Rationale (G-BA 2018c):

Der Gesetzgeber hat in § 6 (2) der AM-NutzenV folgende Feststellungen zur Bestimmung der ZVT getroffen: „Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet (AWG) sein (§ 12 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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.“ (BMJV 2017a).

Gemäß § 6 im 5. Kapitel der VerfO des G-BA erfolgte die Bestimmung der ZVT insbesondere anhand folgender Kriterien (G-BA 2018c):

Kriterium 1 - Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Der G-BA hält in der Niederschrift fest, dass es keine Arzneimittel gibt, die explizit für Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit den genannten Vorerkrankungen zugelassen sind. Es wird hierzu jedoch weiter ausgeführt, dass sich in den Gruppen Benzodiazepine, Neuroleptika und Histaminantagonisten zugelassene Wirkstoffe für Schlafstörungen befinden, die keine generelle Kontraindikation für Kinder und Jugendliche aufweisen. Hinzukommen noch Tryptophan und Baldrian-Präparate. Die genannten Wirkstoffe dürfen zum Teil nur unter besonderer Berücksichtigung des patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses verordnet werden (G-BA 2018a).

Grundsätzlich ist anzumerken, dass die Kinder und Jugendlichen im vorliegenden AWG aufgrund des gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus unter einer chronischen Schlafstörung leiden. Folglich müssen die Kinder und Jugendlichen im AWG langfristig behandelt werden, sodass Wirkstoffe zur Kurzzeitbehandlung bzw. zur Behandlung nervös bedingter Schlafstörungen nicht infrage kommen.

Kriterium 2 - Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein.

Der G-BA hält in der Niederschrift fest: „Indikationen für die Anwendung der Psychotherapie gemäß § 26 Psychotherapie-Richtlinie sind u. a. nichtorganische Schlafstörungen sowie Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend.“

Ergänzend möchte InfectoPharm aufführen, dass die psychologischen bzw. psychotherapeutischen Therapieformen fester Bestandteil bei der Behandlung von Schlafstörungen sind. Zu den eingesetzten Behandlungstechniken gehören u. a. die Patientenaufklärung und -beratung, Schlafhygiene, Stimuluskontrolle, Entspannungstherapie sowie weitere verhaltenstherapeutische Techniken wie Schlafrestriktion und kognitive Therapien. Dabei stellt die Schlafhygiene, die von den Leitlinien empfohlen wird, das Basisverfahren der Verhaltenstherapie dar. Weitere verhaltenstherapeutische Techniken umfassen die Entspannungstherapie und die Psychotherapie im engeren Sinn (Verhaltenstherapie, interpersonelle Psychotherapie, analytische Psychotherapie) und werden erst anschließend angewendet (DGSM 2017; Fricke-Oerkermann 2011; Hajak 1997).

Aufgrund der chronischen neurologischen Grunderkrankungen besteht bereits ein ganzheitlicher und kontinuierlicher Betreuungsbedarf für die Kinder und Jugendlichen im AWG von Slenyto[®] (NICE 2014). Die Kinder und Jugendlichen im AWG erhalten somit neben Schlafhygienemaßnahmen weitere Psychotherapien. Diese Psychotherapien zielen jedoch primär auf die Behandlung der Grunderkrankungen und nicht auf die Behandlung der Schlafstörungen ab. Folglich können weitere Psychotherapien, welche die in Rede stehenden Patienten erhalten, nicht Teil der ZVT sein, da sie nicht eindeutig der Behandlung von Schlafstörungen zuzuordnen sind. In der Summe lässt sich also festhalten, dass es sich bei den geeigneten Psychotherapien im AWG um verhaltenstherapeutische Maßnahmen (Schlafhygiene) handelt. Dem hinzuzufügen ist, dass die Verhaltenstherapie als anerkannte Behandlungsform der Psychotherapie definiert wird (G-BA 2018b; Herpertz 2018). Entsprechend ist die Verhaltenstherapie in Form von Schlafhygienemaßnahmen eine nicht-medikamentöse Behandlung, die im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar ist. Die nicht-medikamentösen verhaltenstherapeutischen Maßnahmen (Schlafhygiene) sind für die Patienten im AWG jedoch nur unzureichend wirksam.

Kriterium 3 - Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

Im AWG von Slenyto[®] liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.

Kriterium 4 - Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im AWG gehören.

Der G-BA begründet seine Aussagen durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation. Übermittelt wurde die Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der ZVT nach § 35a SGB V mit der Niederschrift an InfectoPharm. Zusammenfassend wurde jedoch wenig Evidenz für die Arzneimitteltherapie und die Behandlungskaskaden im AWG identifiziert. Die identifizierten Empfehlungen in der Recherche beziehen sich auf Anwendungen außerhalb der vorgesehenen Zulassung. Einzig für Schlafhygienemaßnahmen und Psychotherapie liegen Empfehlungen in den Leitlinien vor (KCE 2014; NICE 2013; SIGN 2016). Eine Bevorzugung bestimmter Therapieformen oder -konzepte liegt, gemäß Angaben des G-BA, nicht vor. Die begleitenden bzw. fortgeführten psychotherapeutischen Maßnahmen entsprechend der Psychotherapie-Richtlinie

können bei entsprechender Indikation als Bestandteil von BSC eingesetzt werden (G-BA 2018a).

Ergänzend möchte InfectoPharm aufführen, dass die begleitenden bzw. fortgeführten psychotherapeutischen Maßnahmen entsprechend der Psychotherapie-Richtlinie in Form von Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) im vorliegenden AWG von Slenyto[®] eine unzureichende Wirksamkeit gezeigt haben. Eine unzureichende Wirksamkeit von Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) wurde auch als Einschlusskriterium für die NEU_CH_7911 Studie gewählt (Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018). Deshalb kann BSC mit Hilfe einer Placebo-Kontrolle instrumentalisiert werden. Es ist davon auszugehen, dass für die Kinder und Jugendlichen im AWG, aufgrund von chronischen neurologischen Grunderkrankungen bereits ein ganzheitlicher und kontinuierlicher Betreuungsbedarf besteht (NICE 2014).

Zusammenfassend wurde in einem Beratungsgespräch mit dem G-BA als ZVT BSC festgelegt. Unter BSC wird eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität, verstanden. Verhaltenstherapien (Schlafhygienemaßnahmen) wurden bereits durchgeführt, zeigten jedoch keine ausreichende Wirkung. Das unzureichende Ansprechen spiegelt sich im AWG von Slenyto[®] und folglich in der ZVT wider. Darüber hinaus können andere Psychotherapien nicht klar von den sonstigen therapeutischen Maßnahmen für die vorliegenden Erkrankungen sowie die ggf. vorhandenen Komorbiditäten getrennt werden. Mit Slenyto[®] soll die bestehende Versorgungslücke für die Patienten geschlossen werden indem ein in seiner Wirksamkeit und Unbedenklichkeit geprüftes, in der Darreichungsform optimiertes und für das AWG zugelassenes Kinderarzneimittel eingeführt wird. Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im AWG bedeutet BSC somit eine beobachtende und abwartende Strategie, die sich in einem Placebo-kontrollierten Vergleichsarm widerspiegelt.

Im vorliegenden Dossier wird Slenyto[®] mit BSC verglichen. BSC wurde in Form von Placebo nach unzureichender Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) instrumentalisiert. Dem Vorschlag des G-BA für die ZVT von Slenyto[®] wird somit gefolgt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Quelle für diesen Abschnitt wurde die finale Niederschrift und die Synopse der Evidenz zur Bestimmung der ZVT, zum Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2018-B-048 herangezogen (G-BA 2018a). Außerdem wurden die zitierten Quellen aus der Antwort zur vorläufigen Niederschrift berücksichtigt. Weitere Informationen zum Zulassungszeitpunkt von Slenyto[®] wurden auf der Webseite der Europäischen Kommission abgerufen (EC 2018). Das AWG von Slenyto[®] ist der deutschen Fachinformation entnommen (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018).

Die gesetzlichen Rahmenbedingungen und formalen Vorgaben werden durch § 35a SGB V, die AM-NutzenV und die VerFO des G-BA gegeben (BMJV 2017a, 2017b; G-BA 2018c). Zusätzlich war keine weitere Informationsbeschaffung notwendig.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Belgian Health Care Knowledge Center (KCE) 2014. *Management of Autism in Children and Young People: a good clinical practice Guideline (GCP)*. Verfügbar unter: <https://kce.fgov.be/en/management-of-autism-in-children-and-young-people-a-good-clinical-practice-guideline>, abgerufen am: 12.03.2018.
2. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) 2017a. *Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477): 20.12.1988*. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf, abgerufen am: 06.03.2018.
3. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) 2017b. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV): 28.12.2010*. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_6.html, abgerufen am: 06.03.2018.
4. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM), Riemann D., Baum E. et al. 2017. *S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen: Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“*. Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin 21 (1), S. 2–44.

5. European Commission (EC) 2018. *Commission Implementing Decision of 20.9.2018 granting a paediatric use marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Regulation (EC) 1901/2006 of the European Parliament and of the Council for "Slenyto - melatonin"*. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180920142259/dec_142259_en.pdf, abgerufen am: 17.10.2018.
6. Fricke-Oerkermann L. und Lehmkuhl G. 2011. 7.6 *Inadäquate Schlafhygiene*. S. 149-151, in: Wiater A., Lehmkuhl G. (Hrsg.), *Handbuch Kinderschlaf*. Grundlagen, Diagnostik und Therapie organischer und nicht organischer Schlafstörungen, 1. Aufl. Schattauer GmbH, Stuttgart.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-048* Korrespondenz. Data on file.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018b. *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung der Psychotherapie: (Psychotherapie-Richtlinie)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1733/PT-RL_2018-10-18_iK-2018-12-21.pdf, abgerufen am: 02.01.2019.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018c. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1614/VerfO_2018-03-16_iK-2018-07-05.pdf, abgerufen am: 09.07.2018.
10. Hajak G., Müller-Popkes K., Riemann D. et al. 1997. *Psychologische, psychotherapeutische und andere nichtpharmakologische Therapieformen zur Behandlung der Insomnie. Eine Stellungnahme der Arbeitsgruppe "Insomnie" der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin*. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie 65 (3), S. 133–144.
11. Herpertz S. C. 2018. *Psychotherapie: Verhaltenstherapie*. Verfügbar unter: <https://www.neurologen-und-psychiater-im-netz.org/psychiatrie-psychosomatik-psychotherapie/therapie/psychotherapie/verhaltenstherapie/>, abgerufen am: 09.07.2018.
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013. *Autism spectrum disorder in under 19s: support and management*. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg170>, abgerufen am: 17.02.2018.
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014. *Autism: Quality standard*. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs51>, abgerufen am: 10.10.2018.
14. Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018. *Integrated clinical and statistical report - Final Version 5.0: A randomized, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of Circadin® to alleviate sleep disturbances in children with neurodevelopmental disabilities*. NEU_CH_7911. Data on file.
15. RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018. *Fachinformation Slenyto® - 1 mg/5 mg Retardtabletten*. Data on file.

16. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2016. *Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders: A national clinical guideline*. Verfügbar unter: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign145.pdf>, abgerufen am: 12.03.2018.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Slenyto[®] ist gemäß Fachinformation indiziert zur 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 (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018). Durch die Zulassung von Slenyto[®] steht Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom erstmals ein Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen zur Verfügung, welches speziell für Kinder und Jugendliche entwickelt und in der Zielpopulation klinisch untersucht wurde. Mit der Zulassung von Slenyto[®] wird der bisher ungedeckte medizinische Bedarf („unmet medical need“) dieser Patienten in Bezug auf die zugelassene Indikation und die erforderliche Langzeittherapie gedeckt.

Definition und Klassifikation

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 (Wing 1979). 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 (DGKJP 2016; Noterdaeme 2011). Diese Merkmale können sich erheblich auf die Lebensqualität des einzelnen Patienten, seiner Familie oder der betreuenden Personen auswirken (Noterdaeme 2011).

Trotz intensiver Forschung bleibt die Ätiologie der Autismus-Spektrum-Störung in den meisten Fällen unbekannt. Die bislang vorliegenden Ergebnisse sprechen für die Beteiligung von genetischen Komponenten und verschiedenen Umweltrisikofaktoren, insbesondere im Rahmen der Schwangerschaft (DGKJP 2016; Howes 2018). Allerdings treten Autismus-Spektrum-Störungen tendenziell häufiger bei Menschen mit bestimmten genetischen oder chromosomalen Erkrankungen auf (EMA 2017; Lichtenstein 2010). Die aktuelle Forschung identifiziert außerdem überlappende neurobiologische Signalwege, die an der Pathogenese beteiligt sind (Baumer 2018; Noterdaeme 2011).

Die Diagnose in Deutschland erfolgt aktuell nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10 (ICD-10)) und nicht entsprechend der Klassifizierungen nach dem diagnostischen und statistischen Leitfaden psychischer Störungen (Diagnostic and Statistical Manual of the American Psychiatric Association 5 (DSM-5)) (DGKJP 2016). Nach ICD-10 werden Störungen des autistischen Spektrums unter dem Begriff tiefgreifende Entwicklungsstörungen zusammengefasst. Die tiefgreifenden Entwicklungsstörungen lassen sich in zwei Subgruppen aufteilen. Entsprechend dem aktuellen Forschungsstand werden der frühkindliche Autismus (F84.0), der atypische Autismus (F84.1), das Asperger-Syndrom (F84.5), die nicht näher bezeichneten (F84.9) und die sonstigen und tiefgreifenden Entwicklungsstörungen (F84.8) unter dem Begriff Autismus-Spektrum-Störung zusammengefasst. Diese lassen sich somit von den anderen tiefgreifenden Entwicklungsstörungen, wie dem Rett-Syndrom (F84.2), der desintegrativen Störung (F84.3) oder der überaktiven Störung mit Intelligenzminderung und Bewegungsstereotypien (F84.4), abgrenzen. Für das vorliegende AWG wird nicht zwischen den verschiedenen autistischen Formen unterschieden, da die Grenzen zwischen den einzelnen Autismus-Spektrum-Störungen fließend und nicht verlässlich abgrenzbar sind (DGKJP 2016; NICE 2013). Das klinische Bild der Autismus-Spektrum-Störung ist aufgrund der Unterschiede in der Schwere des Autismus selbst und des Vorhandenseins von Komorbiditäten sowie von unterschiedlichen kognitiven Fähigkeiten sehr komplex. Dabei reichen die verschiedenen Ausprägungsformen von einer tiefgreifenden intellektuellen Behinderung bis hin zu einem überdurchschnittlichen Intelligenzquotienten (DGKJP 2016; NICE 2013).

Unabhängig von der Ätiologie leiden die Kinder und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störungen häufig unter Schlafstörungen, die als eine Komorbidität bei den Patienten auftreten (Miano 2010). Komorbide Störungen müssen gemäß Leitlinie im diagnostischen Verfahren berücksichtigt werden, da sie einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität haben. Schlafstörungen treten bei Kindern und Jugendlichen mit der Diagnose Autismus-Spektrum-Störung deutlich häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung (DGKJP 2016). Es wird davon ausgegangen, dass mindestens jedes zweite Kind mit Autismus-Spektrum-Störung an Schlafstörungen leidet (Krakowiak 2008). Die Angaben zur Häufigkeit von Schlafstörungen bei Kindern mit Autismus-Spektrum-Störung weichen jedoch stark voneinander ab. Lai et al. gehen von einer Prävalenz von 40 bis 80 % aus, wohingegen in der NICE-Leitlinie eine Prävalenz von 61 % (95 %-KI: 31-88) genannt wird (Lai 2014; NICE 2011a). Aufgrund dieser hohen Rate an Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung

wird von der deutschen Fachgesellschaft empfohlen, dass Schlafstörungen im diagnostischen Prozess beachtet und behandelt werden sollen (DGKJP 2016). Als diagnostische Bausteine zählen die Angaben der Eltern, Beobachtung sowie psychiatrische, neuropsychologische und medizinische Evaluationen. Ferner wurde bei Kindern mit Autismus-Spektrum-Störung in Blut- und Urinproben eine im Vergleich zu gesunden Kindern niedrigere Melatonin-Konzentration gemessen (Melke 2008; Tordjman 2005; Tordjman 2012). 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 (Goldman 2014; Phillips 2004).

Smith-Magenis-Syndrom

Das Smith-Magenis-Syndrom, auch genannt Mikrodeletionssyndrom 17p11.2, 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 (Smith 2005; Smith 2012). Bei einigen Patienten treten zusätzlich Organfehlbildungen auf, die vor allem das Herz und die Nieren betreffen. Der Schweregrad der Erkrankung kann stark variieren. Das Smith-Magenis-Syndrom ist eine chronische Erkrankung, die nachhaltig die Lebensqualität der betroffenen Patienten und ihrer Angehörigen beeinträchtigt (Smith 2012). Die Kombination aus geistiger Behinderung, schweren Verhaltensauffälligkeiten und Schlafstörungen stellt eine erhebliche Belastung für die Familien dar. Es wird berichtet, dass die Eltern häufiger an Depressionen leiden, und dass das allgemeine Stresslevel in Familien mit Smith-Magenis-Syndrom-Patienten signifikant höher ist als in Familien von Kindern mit unspezifischen Entwicklungsstörungen (Foster 2010; Hodapp 1998; Smith 2012). In der Europäischen Union (EU) sind weniger als 1 von 10.000 Menschen vom Smith-Magenis-Syndrom betroffen, sodass es als seltene Erkrankung gilt (EMA 2016). Das Smith-Magenis-Syndrom wird durch Deletion (90 %) oder Mutation (10 %) von RAI1 auf dem Chromosom 17p11.2 verursacht. Komplexe familiäre Chromosomenumlagerungen, die zu del(17)(p11.2) und dem Smith-Magenis-Syndrom führen, treten auf, sind aber selten. Die Mikrodeletion bzw. Mutation entsteht fast immer neu. Dementsprechend ist das Wiederholungsrisiko gering, wenn eine elterliche chromosomale Strukturveränderung im Chromosom 17 bzw. ein seltenes elterliches Mosaik für eine RAI1-Mutation ausgeschlossen wurde. Wenn die elterliche Chromosomenanalyse normal ist, liegt das Risiko für die Kinder wahrscheinlich unter 1 % (Elsea 2008; Smith 2012). Somit wird die genetische Anomalie nicht von den Eltern vererbt, sondern tritt spontan auf. Es sind keine weiteren Risikofaktoren für das Smith-Magenis-Syndrom bekannt. Je nach Länge des chromosomalen Verlustes fehlen entsprechend viele genetische Informationen. Dies wirkt sich auf die auftretenden Symptome aus (Elsea 2008).

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 (Boudreau 2009; Bruni 2014; Leersnyder 2001; Leersnyder 2006; Potocki 2000; Smith 1998; Williams 2012).

Autismus-Spektrum-Störung und Smith-Magenis-Syndrom

Autismus-Spektrum-Störungen und Smith-Magenis-Syndrom sind zwei voneinander abgrenzbare Erkrankungen. Populationsbasierte Studien zur Rate von genetischen Syndromen bei Kindern mit Autismus-Spektrum-Störung oder zur Rate von Autismus-Spektrum-Störungen bei Kindern mit einem spezifischen genetischen Syndrom sind bisher kaum erfolgt. Aufgrund klinischer Stichproben konnte aber ein Zusammenhang von bestimmten Erkrankungen mit Autismus-Spektrum-Störungen identifiziert werden. Untersuchungen haben gezeigt, dass bei 93 % der Patienten mit Smith-Magenis-Syndrom gleichzeitig Symptome einer Autismus-Spektrum-Störung auftreten (DGKJP 2016; Laje 2010; Persico 2013). Dahingegen liegt die Inzidenz des Smith-Magenis-Syndroms bei Autismus-Spektrum-Störungen bei < 1 % der Fälle.

Schlafstörungen

Eine Schlafstörung ist eine subjektiv oder objektiv beobachtete Abweichung vom normalen Schlaf. Der Schlaf ist entweder zu kurz oder zu lang, zu häufig unterbrochen, zu spät eintretend oder nicht erholsam. Damit weichen Einschlafzeit, Schlafdauer, Schlafzyklen und / oder Schlafstadien vom normalen Schlaf ab. Unter Umständen beeinträchtigt das auch die Tagesbefindlichkeit des Betroffenen. Häufig wird eine Unterscheidung in primäre und sekundäre Schlafstörung vorgenommen. Unter einer primären Schlafstörung wird nichterholsamer Schlaf, der als eigenes Krankheitsbild bzw. ohne andere nachweisbare Erkrankung auftritt, bezeichnet. Dagegen liegt bei einer sekundären Schlafstörung eine Erkrankung zugrunde, die häufig Zeichen einer körperlichen oder psychischen Krankheit, z. B. einer Depression oder einer Angststörung ist. Oft bleibt jedoch auch unklar, ob die Schlafstörung eine Folge der Grunderkrankung oder eine komorbide Störung ist (DGSM 2009).

Folglich unterscheidet sich das AWG von Slenyto[®] deutlich von dem AWG von Circadin[®], dem bisher einzigen in Deutschland zugelassenen Arzneimittel mit dem Wirkstoff Melatonin. Letzteres ist indiziert zur kurzfristigen Behandlung der primären Insomnie (schlechte Schlafqualität) bei Patienten ab 55 Jahren (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2015). Das bedeutet gemäß EMA, dass die Schlafstörung keine erkennbare Ursache wie etwa medizinische, psychische oder umweltbedingte Faktoren hat (EMA 2010). Im Gegensatz dazu wird Slenyto[®] zur Behandlung einer sekundären Schlafstörung eingesetzt, welche aus der Grunderkrankung und einer damit verbundenen Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus resultiert (Bruni 2014; DGSM 2009; Dubocovich 2010; Leersnyder 2006; Phillips 2004; Potocki 2000; Smith 1998; Williams 2012).

Es existieren verschiedene Schemata zur Klassifizierung von Schlafstörungen. International finden vor allem die Klassifizierungen nach DSM-5 und nach der Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen 3 (International Classification of Sleep Disorders 3 (ICSD-3)) Anwendung. In Deutschland ist aktuell die ICD-10 verbindlich gültig (DGSM 2009; DGSM 2017; Wiater 2011). Im Folgenden wird deshalb lediglich die aktuell bestehende Klassifikation und Definition gemäß ICD-10 dargestellt.

Für den Begriff Schlafstörung werden auch die Synonyme Insomnie, Schlaflosigkeit bzw. Ein- und Durchschlafstörung verwendet. Der Begriff bezeichnet einerseits die Symptomatik,

gekennzeichnet durch Ein- und Durchschlafstörungen und andererseits dient er als Oberbegriff bei der Klassifikation von Krankheiten, die mit dem Leitsymptom einhergehen (Peter 2007). Die Symptome einer Schlafstörung sind nicht spezifisch für eine bestimmte psychische oder organische Erkrankung. Somit können Schlafstörungen komorbid mit (fast) jeder anderen Erkrankung oder als eigenes Krankheitsbild auftreten (Taylor 2007). Dementsprechend werden Schlafstörungen einerseits als nichtorganische und andererseits als organische Schlafstörungen bezeichnet. Gemäß ICD-10 werden die nichtorganischen Schlafstörungen unter F51 und die organischen Schlafstörungen unter G47 zusammengefasst. Eine Übersicht über die ICD-10 gibt Tabelle 3-A. Unter beiden Kategorien werden Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus aufgeführt.

Tabelle 3-A: Schlafstörungen gemäß ICD-10

ICD-10	Titel
F51	Nichtorganische Schlafstörungen
F51.0	Nichtorganische Insomnie
F51.1	Nichtorganische Hypersomnie
F51.2	Nichtorganische Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus
F51.3	Schlafwandeln [Somnambulismus]
F51.4	Pavor nocturnus
F51.5	Alpträume [Angsträume]
F51.8	Sonstige nichtorganische Schlafstörungen
F51.9	Nicht näher bezeichnete nicht-organische Schlafstörungen
G47	Schlafstörungen
G47.0	Ein- und Durchschlafstörungen
G47.1	Krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis
G47.2	Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus
G47.3	Schlafapnoe
G47.4	Narkolepsie und Kataplexie
G47.8	Sonstige Schlafstörungen
G47.9	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet
Quelle: DIMDI 2018	

In der ICD-10-Klassifikation sind keine speziellen kindlichen Schlafstörungen vorgesehen. Die Klassifikation von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen erfolgt wie bei Erwachsenen (DGSM 2009). Einschlafstörungen liegen dann vor, wenn das Kind trotz Unterstützung und Einschlafhilfe durch die Eltern signifikante Schwierigkeiten beim Einschlafen hat. Dahingegen sind Durchschlafstörungen durch mehrmaliges Aufwachen pro Nacht gekennzeichnet. Dabei ist meist entweder eine elterliche Intervention oder der Wechsel zum elterlichen Bett erforderlich (DGKJP 2013). Anders als bei Schlafstörungen in der Erwachsenenbevölkerung wird die Schlafstörung bei Kindern häufig von einer Bezugsperson berichtet (Wiater 2011).

Gemäß ICD-10 ist eine krankheitswertige und somit behandlungsbedürftige Insomnie dann gegeben, wenn

- Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen oder eine schlechte Schlafqualität vorliegen,
- die Schlafstörungen wenigstens dreimal pro Woche über einen Zeitraum von einem Monat auftreten,
- die Betroffenen vor allem nachts viel an ihre Schlafstörung denken und sich während des Tages übertriebene Sorge über deren negative Konsequenzen machen oder
- die unbefriedigende Schlafdauer oder -qualität entweder einen deutlichen Leidensdruck verursacht oder sich störend auf Alltagsaktivitäten auswirkt (DGSM 2017).

Eine weitere Unterscheidung von Schlafstörungen kann in akut und chronisch erfolgen. Akute Insomnien bzw. nervös bedingte Schlafstörungen werden durch Stressoren, z. B. durch arbeitsbezogenen oder interpersonellen Stress, ausgelöst. Allerdings handelt es sich bei der akuten Insomnie um ein transientes und sehr häufig auftretendes Phänomen, welches sich bei den meisten Menschen nach Wegfall des Stressors wieder zurückbildet und häufig keiner Behandlung bedarf (Ellis 2012). Dahingegen sind chronische Schlafstörungen behandlungsbedürftig, da die Betroffenen vermehrt an erhöhter Tagesmüdigkeit, kognitiven Einschränkungen und körperlichen Beschwerden leiden (Katz 2002; Léger 2002; Walsh 1999). Die Chroniker-Richtlinie definiert chronisch kranke Patienten als Personen, die sich nachweislich wegen derselben Krankheit seit wenigstens einem Jahr und mindestens einmal pro Quartal in ärztlicher Dauerbehandlung befinden. Dabei macht die Erkrankung eine kontinuierliche medizinische Versorgung (ärztliche oder psychotherapeutische Behandlung, Arzneimitteltherapie) erforderlich, ohne die nach ärztlicher Einschätzung eine dauerhafte Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die zugrundeliegende schwerwiegende chronische Erkrankung zu erwarten ist (G-BA 2017). Gemäß ICD-10 ist eine behandlungsbedürftige Insomnie dann gegeben, wenn die Beschwerden vier Wochen anhalten (DGSM 2017). Da die komorbiden Schlafstörungen bei Patienten im AWG chronisch bestehen, können sie mit einer Kurzzeitbehandlung nicht ausreichend therapiert werden (Perlis 2007).

Nach ersten Hinweisen aus der Forschung gehen die chronischen Schlafstörungen im AWG mit einem hohen Ausmaß an Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus einher. Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus sind mit abnormal zeitlicher oder inadäquater Melatonin-Sekretion assoziiert (Melke 2008; Tordjman 2005; Tordjman 2013). Die Kinder und Jugendlichen im vorliegenden AWG leiden somit aufgrund des gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus unter einer chronischen Schlafstörung. Chronische Schlafstörungen führen zu einer dauerhaften Beeinträchtigung. Durch die chronische Schlafstörung ist insbesondere die somatische und psychische Entwicklung gefährdet (Fricke-Oerkermann 2007). Die Kinder und Jugendlichen im AWG gelten somit als chronisch kranke Patienten.

Ursache der Schlafstörungen

Der Mensch hat, wie die meisten anderen Organismen, in vielen Bereichen der Physiologie und des Verhaltens, einschließlich des täglichen Zyklus von Schlaf und Wachsein, einen fast

24-stündigen Rhythmus. Diese zirkadianen Rhythmen sind keine einfache Reaktion auf Umweltveränderungen, die mit Tag und Nacht verbunden sind, sondern die Fähigkeit eines Organismus, physiologische Vorgänge auf eine Periodenlänge von etwa 24 Stunden zu synchronisieren. Die Gesamtkoordination des zirkadianen Rhythmus wird im Nucleus suprachiasmaticus (suprachiasmatischer Nucleus, SCN) des Hypothalamus im Gehirn reguliert (Kim 2013; Tordjman 2017; Zhu 2012). Der SCN fungiert dabei als zentraler Schrittmacher für die zirkadiane Rhythmik, indem er die physiologischen Funktionen und das Verhalten mit der 24-Stunden-Periodizität des Tages synchronisiert. Dies umfasst u. a. den Schlaf-Wach-Rhythmus, die Körpertemperatur, das Ernährungsverhalten, den Stoffwechsel und die Hormonsekretion (Zisapel 2018).

Der wichtigste zirkadiane Rhythmus ist der Schlaf-Wach-Rhythmus, der darauf ausgelegt ist, beim Menschen in der Dunkelphase ein Optimum an Schlaf und Erholung bzw. in der Hellphase ein Optimum an Leistung zu ermöglichen (Karasek 2006; Zisapel 2018). Der Schlaf-Wach-Rhythmus wird durch ein komplexes Zusammenspiel zwischen dem homöostatischen Prozess und dem zirkadianen Prozess reguliert. Bei dem homöostatischen Prozess handelt es sich um einen Antrieb für den Schlaf, der sich während des Wachzustandes aufbaut und während des Schlafes abnimmt. Im Gegensatz dazu ist der zirkadiane Prozess ein unabhängiger 24-Stunden-Oszillationsrhythmus, der die Schlafneigung moduliert (Tordjman 2017; Zhu 2012). Änderungen an einem dieser Prozesse oder an der Interaktion zwischen ihnen können jedoch zu Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus führen. Daher ist die richtige Ausrichtung zwischen dem homöostatischen und zirkadianen Prozess entscheidend für eine optimale Schlafqualität und das Schlafverhalten (Zhu 2012).

Ein zuverlässiger biologischer Phasenmarker des endogenen zirkadianen Rhythmus ist Melatonin. Neben einer direkten schlafinduzierenden Wirkung hat Melatonin auch einen Einfluss auf die Synchronisation des inneren zirkadianen Rhythmus mit der Außenwelt (Cajochen 2003; Hunkeler 2013; Kirchoff 2018). Melatonin ist ein natürlich vorkommendes Hormon, das von der Epiphyse (Zirbeldrüse) produziert wird (siehe Abbildung 3-1) (Hunkeler 2013; Zisapel 2018).

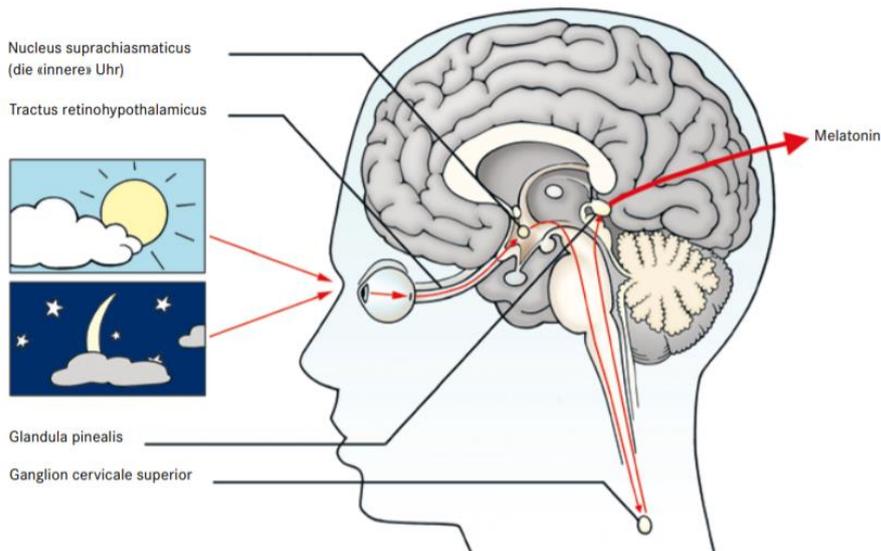


Abbildung 3-1: Störung der Melatonin-Sekretion

Quelle: Hunkeler 2013

Die Synthese von Melatonin in der Epiphyse findet in den Pinealozyten statt und erfolgt auf enzymatischem Wege in mehreren Schritten aus der Aminosäure Tryptophan (Tordjman 2017). Der Schlüsselschritt der Melatonin-Synthese ist die *N*-Acetylierung durch die Arylalkylamin-*N*-Acetyltransferase (AA-NAT). Synthetisiertes Melatonin wird nicht in den Pinealozyten gespeichert, sondern direkt ins Blut sezerniert (Karasek 2006).

Neben der Epiphyse wurden weitere endogene Syntheseorte für Melatonin bei Säugetieren (einschl. Mensch) beschrieben (u. a. Netzhaut, Knochenmarkzellen, Thrombozyten, Haut sowie insbesondere der Gastrointestinaltrakt) (Karasek 2006). Für die Steuerung der zirkadianen Rhythmik scheint jedoch in erster Linie das in der Epiphyse synthetisierte Melatonin verantwortlich zu sein (Tordjman 2017).

Die Synthese, und damit auch die Sekretion von Melatonin, werden streng durch die herrschenden Lichtbedingungen kontrolliert. Dunkelheit fördert die Synthese von Melatonin, Licht inhibiert sie (Hunkeler 2013; Karasek 2006; Tordjman 2017; Zisapel 2018). Die Lichtinformation wird dabei von spezialisierten Zellen der Retina erfasst und polyneuronal, u. a. über den SCN, an die Epiphyse weitergegeben (Karasek 2006). Postganglionäre sympathische (noradrenerge) Nervenfasern, welche die Epiphyse innervieren, spielen die Schlüsselrolle bei der Regulierung der Melatonin-Synthese.

Physiologischerweise steigen die Melatonin-Plasma-Konzentrationen kurz nach Einsetzen der Dunkelheit an, erreichen zwischen zwei und vier Uhr nachts mit 80 bis 120 pg/ml ihren Höhepunkt und fallen in der zweiten Nachthälfte wieder ab. Am Tag werden vergleichsweise niedrige Melatonin-Plasmakonzentrationen gemessen (10-20 pg/ml) (Brzezinski 1997; Karasek 2006). Etwa 80 % der täglichen Melatonin-Synthese findet nachts statt.

Die schlaffördernden Eigenschaften werden durch die Aktivierung von Melatonin-Rezeptoren (MT-Rezeptoren) erzeugt (Benarroch 2008; Chan 2013). An der Regulierung des Schlaf-Wach-Rhythmus sind insbesondere MT₁ und MT₂, zwei hochaffine G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, beteiligt (Dubocovich 2010; Karasek 2006). Die Wirkungen der MT-Rezeptoren sind dabei sehr vielfältig. Während die MT₁-Rezeptoren die neuronale Signalübertragung hemmen und den Schlaf induzieren, z. B. durch Verringerung des Wecksignals, sind die MT₂-Rezeptoren hingegen an der Phasenverschiebung und somit an der Synchronisation des zirkadianen Rhythmus mit der Außenwelt beteiligt (Chan 2013; Doghramji 2007). Bewirkt eine Störung eine Melatonin-Ausschüttung zum falschen Zeitpunkt oder verursacht sie eine ungenügende Melatonin-Ausschüttung, kann eine gesteigerte Wachheit zum gewünschten Einschlafzeitpunkt und Schläfrigkeit am nachfolgenden Tag die Folge sein (Kirchhoff 2018).

Die Schlafstörungen bei den Kindern und Jugendlichen im AWG sind gekennzeichnet durch Ein- und / oder Durchschlafstörungen sowie einer daraus resultierenden verkürzten Gesamtschlafdauer im Vergleich zu gesunden Kindern (Mindell 2006). Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass bei Kindern mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom die Melatonin-Plasma-Konzentrationen erniedrigt sind und / oder eine gestörte Rhythmik der Melatonin-Sekretion vorliegt, was als ursächlich für die beobachteten Schlafstörungen angesehen wird (EMA 2018a; Leersnyder 2003; Leersnyder 2011; Tordjman 2005; Tordjman 2013).

Geschlechtsspezifische Besonderheiten

Bei den Schlafstörungen von Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren im AWG von Slenyto[®] sind keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bekannt. Es wird ausschließlich davon berichtet, dass Frauen im Erwachsenenalter häufiger an Schlafstörungen leiden als Männer (Ohayon 2002). Diese Aussagen finden sich jedoch im Kindesalter nicht wieder und sind deshalb für das AWG von Slenyto[®] nicht weiter von Bedeutung.

Es existieren jedoch geschlechtsspezifische Besonderheiten bei den einzelnen Grunderkrankungen im AWG. Bei Autismus-Spektrum-Störungen zeigt sich ein deutlicher Unterschied in der Verteilung von männlichen und weiblichen Erkrankten. Jungen sind wesentlich häufiger von Autismus-Spektrum-Störungen betroffen als Mädchen. Epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass das Geschlechtsverhältnis männlich:weiblich zwischen 2-3:1 und 4:1 liegt (Baron-Cohen 2011; Idring 2012). In einzelnen Untersuchungen wurde sogar ein Geschlechtsverhältnis männlich:weiblich von 6:1 berichtet (Noterdaeme 2011).

Beim Smith-Magenis-Syndrom sind keine Unterschiede in der Geschlechtsverteilung bekannt (Orphanet 2018b; Smith 2012).

Altersspezifische Besonderheiten

Bei den Schlafstörungen von Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren im AWG von Slenyto[®] sind keine relevanten altersspezifischen Unterschiede bekannt. Die Schlafstörungen manifestieren sich im Kindes- oder Jugendalter, das den Zeitraum bis zum Abschluss der körperlichen Reifeentwicklung jenseits des 16. Lebensjahres umfasst (DGSM 2009). Außerdem sind die Schlafstörungen bei Kindern mit Entwicklungsstörungen, wie im

AWG von Slenyto[®], häufig chronisch und bestehen unter Umständen auch im Erwachsenenalter weiter (Baker 2015; Hollway 2011).

Krankheitsbild und Verlauf

Die Schlafstörungen im AWG von Slenyto[®], gekennzeichnet durch Ein- und / oder Durchschlafstörungen, gehen mit einem hohen Ausmaß an Störungen im Schlaf-Wach-Rhythmus einher.

Die Schlafstörungen 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. Darüber hinaus sind die Schlafstörungen mit erheblichen Belastungen für die Familien der betroffenen Patienten verbunden (Doo 2006). Hinzukommt, dass diese Schlafstörungen häufig chronisch sind und langfristig Einfluss auf die Entwicklung der Kinder und Jugendlichen nehmen (Hollway 2011). Die Daten aus der Literatur unterstützen weiterhin die Aussage, dass Kinder und Jugendliche, die unter einem diskontinuierlichen Schlaf mit häufigem Erwachen während der Nacht leiden, eine erhöhte Tendenz zu Hyperaktivität, Reizbarkeit, Unruhe, Konzentrationsschwäche, Impulsivität, Selbstmordrisiko und Gedächtnisschwäche aufweisen. Angehörige zeigen negative Auswirkungen auf die tägliche Leistungsfähigkeit und das Wohlbefinden sowie einen erhöhten familiären Stress (Appleton 2012; Doo 2006).

Diagnostik

Schlafstörungen stellen eine sehr häufige komorbide Störung bei den beiden Grunderkrankungen im AWG von Slenyto[®] dar (Bruni 2014; Leersnyder 2001; Leersnyder 2006; Malow 2012; Potocki 2000; Williams 2012). Aufgrund dieser Häufigkeit stellen Schlafstörungen den frühesten verfügbaren diagnostischen Indikator für diese Erkrankungen dar und sollten entsprechend als Teil der klinischen Diagnosekriterien betrachtet werden (DGKJP 2016; Lehmkuhl 2011; Malow 2012).

Die Diagnostik von Schlafstörungen hat das Ziel einer adäquaten, effizienten, bedarfsgerechten, wirtschaftlichen und nebenwirkungsarmen Therapie. Die Diagnostik umfasst Anamnese, Fragebögen zur Selbstbeurteilung und Tagebuchaufzeichnungen / Protokolle, Einkanal- sowie ambulante und stationäre Mehrkanalgeräte-Messungen, Videometrie und bildgebende Verfahren, klinische Labordiagnostik und nichtapparative bzw. apparative Leistungsdiagnostik. Sie dienen einzeln oder in Kombination zur Diagnosefindung und zur Therapiekontrolle. Ferner sind sie für eine sozialmedizinische Beurteilung und Begutachtung erforderlich. Eine umfangreiche Diagnostik stellt die Grundlage zur Auswahl geeigneter Behandlungsmethoden dar (DGSM 2009; DGSM 2017).

Die folgenden Angaben zur Diagnostik sind zu großen Teilen den deutschen Leitlinien „Nichtorganische Schlafstörungen (F51)“ und „Nicht erholsamer Schlaf/ Schlafstörungen“ entnommen. Dabei ist zu beachten, dass die Angaben in den Leitlinien nicht spezifisch für Kinder sind (DGKJP 2018; DGSM 2009; DGSM 2017). Zum aktuellen Zeitpunkt (Suche durchgeführt am 29.10.2018) existiert keine Leitlinie für Kinder mit Schlafstörungen.

Einen Leitfaden zur Auswahl von Instrumenten stellt der Algorithmus „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“ dar, über dessen Entscheidungspfade bestimmte Verfahren ausgewählt werden können (siehe Abbildung 3-2). Die diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen (ja / nein) werden als Sechseck, die daraus resultierenden Handlungen als Rechteck dargestellt. Die einzelnen geometrischen Formen sind nach der logischen Abfolge nummeriert und durch Pfeile verbunden (DGSM 2009).

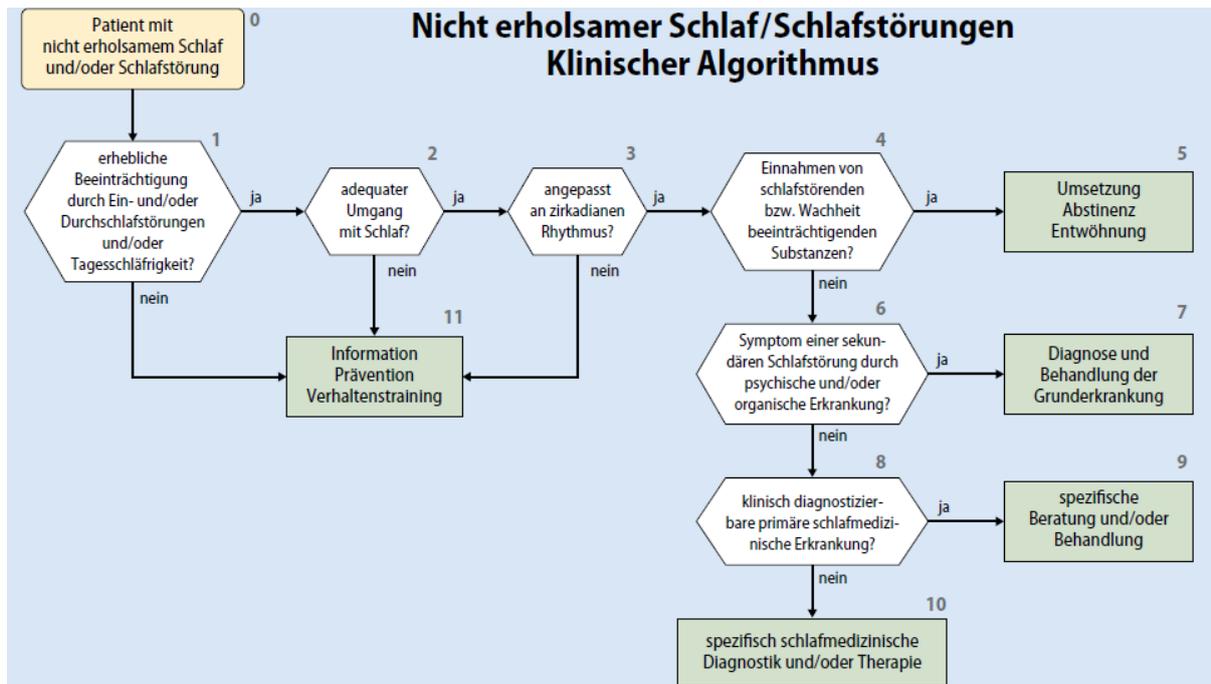


Abbildung 3-2: Algorithmus nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen

Quelle: (DGSM 2009)

Im Folgenden werden die nichtapparativen und apparativen Verfahren sowie Leistungsdiagnostika vorgestellt, die für eine Sicherstellung der Diagnose geeignet sind.

Nichtapparative Diagnostik

- Anamnese, inklusive einer Abklärung körperlicher und psychischer Erkrankungen.
- Einsatz von Schlafragebögen und Schlaftagebüchern.
- Abfrage nach Substanzen, die den Schlaf stören.

Die Befragung kann sowohl mit dem Patienten als auch von den Eltern bzw. betreuenden Personen (ggf. Schule, Kindergarten) erfolgen. Vor allem im Kindesalter ist das Einbeziehen der Eltern bzw. betreuenden Personen wichtig, da Schlafqualität und schlafstörende Verhaltensweisen anhand von Schlaftagebüchern und Fragebögen von Eltern bzw. betreuenden Personen gemeinsam mit dem Kind erhoben werden (DGKJP 2018).

Apparative Diagnostik

- Die Polysomnographie soll bei begründetem Verdacht zum Ausschluss organischer Schlafstörungen (periodische Beinbewegungen im Schlaf, schlafbezogene Atmungsstörungen) verwendet werden.
- Die Aktigraphie kann empfohlen werden, um individuell erhobene Schlaftagebücher bei Schlafgesunden, Insomnien und Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen durch objektive Erfassung der Schlaf-Wach-Zeiten zu ergänzen. Die Dauer der Aktigraphie sollte mindestens zwei Wochen betragen.

Vorhandene Behandlungsmöglichkeiten

Die aktuellen Behandlungsstandards wurden anhand einer Leitlinienrecherche identifiziert. Es wurde nach aktuellen und evidenzbasierten Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten gesucht. Dabei wurden zur Behandlung von Schlafstörungen nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapien identifiziert. Dennoch gilt festzuhalten, dass die Datenlage für Behandlungskaskaden und Arzneimitteltherapien sehr limitiert ist.

Nicht-medikamentöse Interventionen

Die erste Wahl bei der Therapie sind nicht-medikamentöse Interventionen (Malow 2012). Dazu zählen alle Maßnahmen zur Behandlung und Verbesserung des Schlafs. Die nicht-medikamentösen Interventionen basieren primär auf psychologischen bzw. psychotherapeutischen Strategien und beziehen den Patienten, aber auch die Eltern bzw. betreuenden Personen aktiv in die Behandlung mit ein (Hajak 1997; Malow 2012).

Die psychologischen bzw. psychotherapeutischen Therapieformen sind fester Bestandteil der Behandlung von Schlafstörungen. Zu den eingesetzten Behandlungstechniken gehören u. a. die Patientenaufklärung und -beratung, Schlafhygiene, Stimuluskontrolle, Entspannungstherapie sowie weitere verhaltenstherapeutische Techniken wie Schlafrestriktion und kognitive Therapien. Dabei stellt die von den bestehenden Leitlinien empfohlene Schlafhygiene das Basisverfahren der Verhaltenstherapie dar. Weitere verhaltenstherapeutische Techniken umfassen die Entspannungstherapie und die Psychotherapie im engeren Sinn (Verhaltenstherapie, interpersonelle Psychotherapie, analytische Psychotherapie) und werden erst anschließend angewendet (DGSM 2017; Fricke-Oerkermann 2011; Hajak 1997).

Bei der Verhaltenstherapie handelt es sich gemäß Ausführungen in der Psychotherapie-Richtlinie um eine „Analyse der ursächlichen und aufrechterhaltenden Bedingungen des Krankheitsgeschehens (Verhaltensanalyse). Sie entwickelt ein entsprechendes Störungsmodell und eine übergeordnete Behandlungsstrategie, aus der heraus die Anwendung spezifischer Interventionen zur Erreichung definierter Therapieziele erfolgt“ (G-BA 2018b). Dem ist hinzuzufügen, dass die Verhaltenstherapie in Deutschland als anerkannte Behandlungsform der Psychotherapie definiert wird (G-BA 2018b; Herpertz 2018). Schlafhygiene ist als Teil der Verhaltenstherapie zu sehen und kann gemäß Psychotherapie-Richtlinie § 17 Abs. 2 Nr. 5 unter Selbststeuerungsmethoden (z. B. psychologische und psychophysiologische Selbstkontrolltechniken) verstanden werden (siehe Abbildung 3-3) (G-BA 2018b).

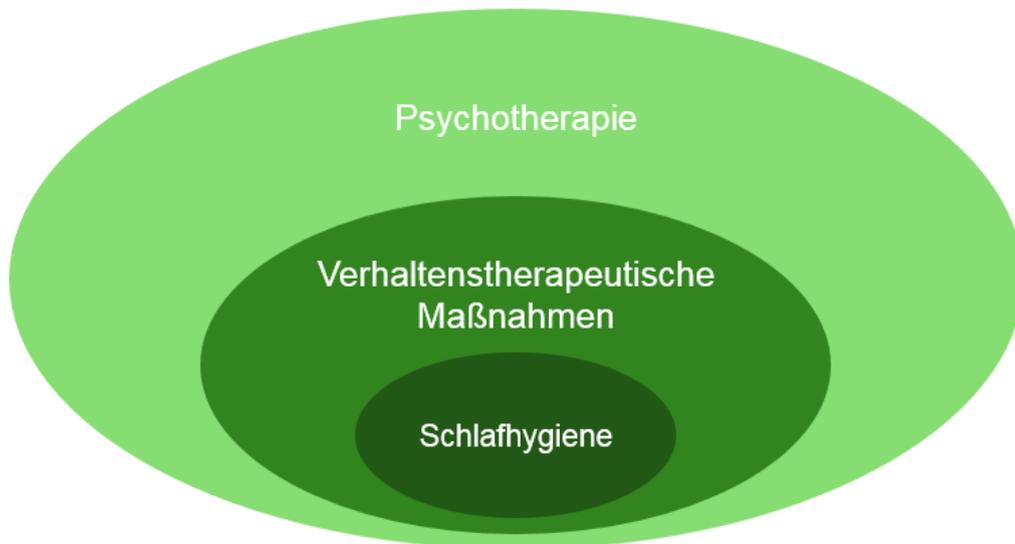


Abbildung 3-3: Schlafhygiene im Kontext der verhaltenstherapeutischen Maßnahmen und Psychotherapie

Quelle: eigene Darstellung

Unter Schlafhygiene wird ein konsequentes schlafförderndes Verhalten verstanden (Hajak 1997). Die Maßnahmen beinhalten dabei Komponenten zur Verbesserung des Schlafverhaltens des Kindes selbst oder das der Eltern bzw. betreuenden Personen. Den Eltern bzw. betreuenden Personen werden Kenntnisse über die Grundlagen der Schlafpsychologie, den Einfluss von Dunkelheit, koffeinhaltiger Limonaden, Medienkonsum, etc. und über die Einführung eines Schlafplans vermittelt. Häufig werden die Begriffe „Verhaltenstherapie“ und „Schlafhygiene“ in der Literatur synonym verwendet (Stepanski 2003; Vriend 2011).

Die weiteren psychologischen bzw. psychotherapeutischen Therapieformen stellen grundsätzlich mögliche Behandlungsalternativen bei Schlafstörungen im Allgemeinen dar. Die Ursachenbehandlung oder die Behandlung der zugrundeliegenden Störungen sollte patientenindividuell gestaltet werden (Richdale 2005). Aufgrund der chronischen neurologischen Grunderkrankungen besteht bereits ein ganzheitlicher und kontinuierlicher Betreuungsbedarf für die Kinder und Jugendlichen im AWG von Slenyto[®] (NICE 2014). Da es sich im AWG von Slenyto[®] um die symptomatische Behandlung von Störungen der zirkadianen Rhythmik handelt, sind entsprechend nicht alle Therapien geeignet. Hinzu kommt, dass die Kinder und Jugendlichen im AWG aufgrund ihres Alters sowie der bestehenden Grunderkrankungen nicht für alle vorhandenen Therapieoptionen infrage kommen. Der Einsatz von kognitiven Techniken bei Kindern und Jugendlichen ist aufgrund ihres geistigen Entwicklungsstandes nur schwer umsetzbar (Sonnenmoser 2011). Als wirksamste Therapieoption für Kinder und Jugendliche mit Entwicklungsstörungen, darunter Autismus-Spektrum-Störung und Smith-Magenis-Syndrom, wird zur Verbesserung des Schlaf-Wach-Rhythmus die Verhaltenstherapie, insbesondere Schlafhygiene, empfohlen (Cohen 2014; Johnson 2009; LeBlanc 2012; Mindell 2008; Weiskop 2005).

Eine weitere nicht-medikamentöse Therapieoption stellt die Lichttherapie dar. Mit einer Lichttherapie wird der zirkadiane Rhythmus vor- oder nachgestellt. Da helles Licht der wirksamste Zeitgeber ist, wird davon ausgegangen, dass durch die Hilfe von Licht zirkadiane Rhythmen beim Menschen verändert werden können (Chesson, Jr. 1999). Zu definierten Tageszeiten kommen spezielle Lampen zur Anwendung. Die hohen Lichtstärken beeinflussen als natürlicher Zeitgeber den Hormonhaushalt des Körpers und damit die innere Uhr sowie den zirkadianen Rhythmus (DGKJP 2018; Kirchoff 2018). Die Lichttherapie im AWG von Slenyto[®] wird in Deutschland jedoch nicht von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet (KBV 2018).

Medikamentöse Interventionen

Die Therapie der zweiten Wahl stellen medikamentöse Interventionen dar, wenn verhaltenstherapeutische Maßnahmen (Schlafhygienemaßnahmen) nur unzureichend wirksam oder nicht durchführbar sind (DGSM 2009; KCE 2014; Malow 2012; SIGN 2016). Als Mittel der Wahl wird Melatonin empfohlen, wobei die Anwendungshinweise dabei leicht variieren. Vor allem bei Ein- und / oder Durchschlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störungen zeigt Melatonin einen positiven Effekt (Freitag 2017). Häufig wird angegeben, dass Melatonin nur im „off-label use“ anzuwenden ist und die Anwendung daher genau kontrolliert werden muss. Neben Melatonin werden auch noch weitere Arzneimittel, wie Benzodiazepine, Neuroleptika, Histaminantagonisten, Tryptophan und Baldrian-Präparate, bei Schlafstörungen eingesetzt (DGSM 2009; DGSM 2017). Für diese medikamentösen Interventionen besteht jedoch einerseits eine geringe Evidenzlage und andererseits wird von der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen abgeraten. Die genannten Wirkstoffe dürfen zum Teil nur unter besonderer Berücksichtigung des patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei Kindern verordnet werden. Die Patienten mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom leiden aufgrund eines gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus unter einer chronischen Schlafstörung und müssen langfristig behandelt werden (G-BA 2018a). Aufgrund der dargestellten Kontraindikationen und der Anwendungseinschränkungen ergibt sich, dass für die Kinder und Jugendlichen im AWG von Slenyto[®] keine weitere medikamentöse Therapie neben Melatonin existiert.

Weitere Therapiemöglichkeiten

Weitere Therapiemöglichkeiten wie z. B. Achtsamkeit, Akupunktur, Aromatherapie, Bewegung, Homöopathie, Hypnotherapie, Massage, Meditation, Musiktherapie, Öl, Reflexzonenmassage, Yoga / Tai Chi / Chi Gong werden aufgrund fehlender Evidenz nicht zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen im AWG empfohlen (DGSM 2017; Escalona 2001; Malow 2012; Piravej 2009).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser

Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Therapeutischer Bedarf

Die Kinder und Jugendlichen im AWG von Slenyto® 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 (DGSM 2017; Kirchhoff 2018). Bisher wurde schnell-freisetzendes Melatonin in Form von Nahrungsergänzungsmitteln oder das für Erwachsene zugelassene Arzneimittel Circadin®, das Melatonin in retardierter Form enthält, off-label angewendet. 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 (Auger 2015; Bruni 2014; KCE 2014; SIGN 2016). Es existieren zurzeit auch keine hochwertigen klinischen Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Hypnotika bei Kindern und Jugendlichen, was jedoch die Grundvoraussetzung für eine wirksame und unbedenkliche Arzneimitteltherapie im Kindesalter wäre. Kinder besitzen andere Bedürfnisse und stellen andere Anforderungen an ein Arzneimittel als Erwachsene, z. B. kindgerechte Darreichungsformen (Kindernetzwerk e.V. 2016).

Durch die Zulassung von Slenyto® steht Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom erstmals ein Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen zur Verfügung, welches speziell für Kinder und Jugendliche entwickelt und in der Zielpopulation klinisch untersucht wurde.

Die Schlafstörungen bei den Patienten im AWG stellen eine erhebliche Beeinträchtigung für die betroffenen Kinder und Jugendlichen selbst 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 (Daley 2009). 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) (Doo 2006; Foster 2010).

Zu den patientenindividuellen Beeinträchtigungen kommt hinzu, dass Schlafstörungen hohe Kosten im Gesundheitssystem verursachen. Einerseits entstehen direkte Kosten durch benötigte Medikamente oder verhaltenstherapeutische Maßnahmen (Schlafhygiene) und andererseits indirekte Kosten durch eine verminderte Leistung bzw. Fehltage am Arbeitsplatz durch die

Eltern bzw. betreuenden Personen (Daley 2009; Gustavsson 2011; Léger 2010; Ozminkowski 2007). Auch wenn für Deutschland keine spezifischen Daten über die Höhe der Kosten vorliegen, zeigt sich dennoch in europäischen Untersuchungen, dass Schlafstörungen den neunten Platz aller neuropsychiatrischen Erkrankungen belegen (Gustavsson 2011). Grundsätzlich besteht jedoch bei Schlafstörungen Bedarf an weiteren gesundheitsökonomischen Studien, um aussagekräftige Daten zu erheben (DGSM 2017).

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass aufgrund der bislang fehlenden Behandlungsoptionen für die Patienten im AWG von Slenyto[®] ein erheblicher therapeutischer Bedarf besteht, der nicht nur auf eine Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten selbst abzielt, sondern auch auf eine Verringerung der gesellschaftlichen und wirtschaftlichen Belastungen, die von Schlafstörungen ausgehen.

Beitrag von Slenyto[®] zur Erfüllung des therapeutischen Bedarfs

Die Zulassung von Kinderarzneimitteln ist nach wie vor eine Besonderheit. Auch heute noch erhalten Kinder oft Arzneimittel, die für ihre Altersgruppe nicht zugelassen sind. Wie auch bei Melatonin erhalten Kinder bisher ein Arzneimittel, das für ihre Altersgruppe nicht zugelassen ist (i. e. Circadin[®]), aber die primäre medikamentöse Behandlungsoption laut Leitlinien darstellt. Um ein Arzneimittel für Kinder zur Verfügung zu stellen, genügt es häufig nicht, die Dosierung für Erwachsene zu reduzieren. Die Arzneimittel müssen für Kinder zusätzlich geprüft und ihre Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in eigenen Studien nachgewiesen werden. Das Ziel der EU-Kommission im Jahr 2006 war die Verbesserung der Versorgung von Kindern mit Arzneimitteln durch die Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 (EU 2006).

Mit Slenyto[®] wurde eine Zulassung für Melatonin im Rahmen eines PUMA-Verfahrens von der Europäischen Kommission erteilt. Die Initiative zur Entwicklung des Arzneimittels ging dabei initial von der EMA aus, indem sie an den Zulassungsinhaber des Erwachsenen-Produktes Circadin[®] RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited herangetreten ist und auf den therapeutischen Bedarf in der pädiatrischen Population hingewiesen hat (EMA 2018b). Die Genehmigung für die pädiatrische Verwendung in Form einer zentralen Zulassung durch die EMA (PUMA) ist eine vergleichsweise neue Form der Arzneimittelzulassung. Für nicht patentgeschützte Wirkstoffe können auf diesem Weg nach abgeschlossenem pädiatrischen Prüfkonzept für Kinder (Paediatric Investigation Plan (PIP)) Zulassungsanträge für die pädiatrische Verwendung gestellt werden. Diese besondere zusätzliche Genehmigung kann für jedes Arzneimittel erteilt werden, das bereits für Erwachsene zugelassen ist und für das eine weitere Zulassung ausschließlich für die Verwendung in der pädiatrischen Bevölkerung beantragt wird. Diese Genehmigung kann für alle pädiatrischen Indikationen in allen oder ausschließlich in bestimmten Altersgruppen erteilt werden. Die Entwicklung kindgerechter Darreichungsformen ist obligatorischer Bestandteil einer PUMA. Die Zulassungsbehörde gewährt dem Hersteller einen zehnjährigen Unterlagenschutz, der die Marktexklusivität des kindgerechten Präparats sichern soll (EU 2006).

Mit Slenyto[®] 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. Die Größe der Tabletten ermöglicht eine Verabreichung des Arzneimittels auch bei kleineren Kindern ab einem Alter von zwei Jahren. Außerdem simuliert die spezielle Retard-Formulierung den natürlichen Verlauf des Melatonin-Plasma-Spiegels während der Nacht. 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. Dies hat positive Effekte auf die Einschlafdauer, das Durchschlafen und die Gesamtschlafdauer der Patienten (Gringras 2017). Die positiven Auswirkungen auf die unterschiedlichen Schlafparameter hielten auch unter der Langzeittherapie (52 Wochen) mit Slenyto[®] an (Maras 2018).

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 (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Zielpopulation von Slenyto[®] umfasst Kinder und Jugendliche mit Schlafstörungen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, die unzureichend auf Schlafhygienemaßnahmen ansprechen. In Deutschland existiert kein Register, vergleichbar z. B. mit dem Krebsregister, in dem Patientendaten zu Autismus-Spektrum-Störungen und Smith-Magenis-Syndrom systematisch gesammelt werden. Es existieren außerdem bisher keine Angaben im Rahmen einer Nutzenbewertung vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und dem G-BA, die als Vergleichsgröße für die im folgenden Abschnitt ermittelten Werte herangezogen werden könnten. Aus diesem Grund wurde zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz in Deutschland eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt, deren Ergebnisse in den folgenden Abschnitten dargelegt sind. Die Auswahl der identifizierten Publikationen zur Inzidenz und Prävalenz erfolgte nach drei Kriterien:

- Aktualität der Publikation
- Vergleichbarkeit der Bevölkerungsstruktur mit dem deutschen Versorgungskontext
- Alter der betrachteten Patientenpopulation (i. e. Kinder vs. Erwachsene)

Bei den folgenden Berechnungen zur Inzidenz und Prävalenz wurden die Ergebnisse, auch bei Zwischenschritten, auf ganze Zahlen aufgerundet.

Inzidenz

In der deutschen Leitlinie zu Autismus-Spektrum-Störungen im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter wird ausgeführt, dass zur Inzidenz derzeit nur wenige Studien verfügbar sind. Die Angaben zur Inzidenz variieren dabei von 0,65:10.000 bis 27,2:10.000 Geburten (Davidovitch 2013; DGKJP 2016; Honda 2005). Neben den beiden Extremwerten gibt es auch Daten aus Australien (4,3-5,5:10.000), Großbritannien (8,3:10.000), Dänemark (8,6:10.000) und China (5,4:10.000) (Lauritsen 2004; Smeeth 2004; Williams 2005; Wong 2008). Bei der Inzidenz von 0,65:10.000 handelt es sich um Angaben aus Israel. Die Autoren führen als Erklärung für die niedrige Inzidenz einerseits den abweichenden diagnostischen Prozess und andererseits die genetischen Unterschiede an (Davidovitch 2013). Die aktuell höchste Inzidenz wurde in einer japanischen Population, mit 27,2:10.000, identifiziert. Dabei handelt es sich um eine kumulative Inzidenz bis zu einem Alter von sieben Jahren und begründet damit die hohe Inzidenzrate (Honda 2005). Aufgrund dessen werden die beiden Inzidenzen, 0,65:10.000 und 27,2:10.000 nicht für die Berechnung herangezogen. Somit erfolgt die Berechnung der Inzidenz für Deutschland mit einer Spanne von 4,3:10.000 bis 8,6:10.000, die sich aus den Angaben von Lauritsen et al., Smeeth et al., Williams et al. und Wong et al. ergibt (Lauritsen 2004; Smeeth 2004; Williams 2005; Wong 2008).

In der Leitlinie wurde außerdem von einem Aufwärtstrend der Inzidenz berichtet, der sich aber aufgrund methodischer Unterschiede in den Studien nicht abschließend klären lässt (DGKJP 2016; Fombonne 2009). Folglich findet der berichtete Aufwärtstrend bei der Berechnung für Deutschland keine Beachtung.

Für die Ermittlung der Inzidenz in Deutschland wurden Daten des Statistischen Bundesamts (Destatis) zu den Geburten der Jahre 2013 bis 2017 herangezogen (Destatis 2018b). Für die Berechnung der Patientenzahlen wurde stets aufgerundet. Bei einer Inzidenzrate von 4,3:10.000 ergibt das durchschnittlich 320 Neuerkrankte pro Jahr (Williams 2005). Wird die Inzidenzrate von 8,6:10.000 herangezogen, liegt die durchschnittliche Anzahl bei 639 Neuerkrankten (Lauritsen 2004). Damit ergeben sich für Deutschland circa 320 bis 639 neuerkrankte Patienten mit Autismus-Spektrum-Störung pro Jahr (Tabelle 3-B).

Tabelle 3-B: Lebendgeburten und Anzahl an Neuerkrankten in Deutschland von 2013 bis 2017 mit Autismus-Spektrum-Störungen

Jahre	Geburten ^a	Anzahl an Neuerkrankten bei einer Inzidenzrate 4,3:10.000 ^b	Anzahl an Neuerkrankten bei einer Inzidenzrate 8,6:10.000 ^b
2013	682.069	294	587
2014	714.927	308	615
2015	737.575	318	635
2016	792.141	341	682
2017	784.901	338	676
Durchschnitt	742.323	320	639

a: Schließt nur Lebendgeburten ein.
b: Die Anzahl der Neuerkrankten wurde ganzzahlig aufgerundet.
Quellen: Destatis 2018b; Lauritsen 2004; Williams 2005

Für das Smith-Magenis-Syndrom wurde aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nur eine relevante Publikation zur Inzidenz identifiziert. Greenberg et al. berichtet von einer Inzidenz von 1:25.000 Geburten (Greenberg 1991). Diese Angabe wird seitdem in Publikationen wiederholt als Referenz herangezogen (Leersnyder 2006; Smith 2005).

Für die Ermittlung der Inzidenz in Deutschland wurden Daten des Destatis zu den Geburten der Jahre 2013 bis 2017 herangezogen (Destatis 2018b). Ausgehend von einer Inzidenzrate von 1:25.000 ergeben sich in Deutschland durchschnittlich 30 an Smith-Magenis-Syndrom erkrankte Patienten pro Jahr (Tabelle 3-C).

Tabelle 3-C: Lebendgeburten und Anzahl an Neuerkrankten in Deutschland von 2013 bis 2017 mit Smith-Magenis-Syndrom

Jahre	Geburten ^a	Anzahl an Neuerkrankten bei einer Inzidenzrate 1:25:000 ^b
2013	682.069	28
2014	714.927	29
2015	737.575	30
2016	792.141	32
2017	784.901	32
Durchschnitt	742.323	30

a: Schließt nur Lebendgeburten ein.
b: Die Anzahl der Neuerkrankten wurde ganzzahlig aufgerundet.
Quellen: Destatis 2018b; Greenberg 1991

Aus Tabelle 3-B und Tabelle 3-C ergeben sich gemäß AWG von Slenyto[®] durchschnittlich 350 bis 669 Neuerkrankte pro Jahr in Deutschland (siehe Tabelle 3-D).

Tabelle 3-D: Lebendgeburten und durchschnittliche Anzahl an Neuerkrankten in Deutschland von 2013 bis 2017 mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom

	Anzahl an Neuerkrankten in Deutschland mit Autismus-Spektrum-Störung ^{a, b}	Anzahl an Neuerkrankten in Deutschland mit Smith-Magenis-Syndrom ^{a, b}
Durchschnittliche Anzahl an Neuerkrankten in Deutschland	320 – 639	30
Gesamt	350 – 669	
a: Schließt nur Lebendgeburten ein. b: Die Anzahl der Neuerkrankten wurde ganzzahlig aufgerundet. Quellen: Destatis 2018b; Greenberg 1996; Lauritsen 2004; Williams 2005		

Eine Berechnung zur Inzidenz bzgl. Schlafstörungen bei den beiden Grunderkrankungen und des unzureichenden Ansprechens auf Schlafhygienemaßnahmen gemäß AWG wurde, aufgrund fehlender Angaben in der Literatur, im Dossier nicht dargestellt. Bei Autismus-Spektrum-Störungen und Smith-Magenis-Syndrom handelt es sich um chronische Erkrankungen, deren Verlauf nicht tödlich endet. Deshalb stellt die Prävalenz eine geeignetere Möglichkeit zur Darstellung der Patientenpopulation im AWG dar.

Prävalenz

In der Literatur wird von einer Zunahme der Prävalenz berichtet (Baird 2006; Elsabbagh 2012). Die beobachtete Zunahme ist jedoch vermutlich nicht auf eine tatsächliche Zunahme der Erkrankung zurückzuführen, sondern durch veränderte Definitionen in den Klassifikationen und durch eine frühere und bessere Diagnostik zu erklären (DGKJP 2016; Noterdaeme 2011). Ein Vergleich von alten und neuen Angaben ist deshalb ungeeignet. Daher spielt die Aktualität der Publikationen vor allem bei Autismus-Spektrum-Störungen eine Rolle. Um neben der Aktualität auch die Vergleichbarkeit sicherzustellen und Rückschlüsse auf den deutschen Versorgungskontext ziehen zu können, wurden bevorzugt Publikationen aus Europa berücksichtigt. Es zeigten sich im weltweiten Vergleich deutliche Unterschiede in den Prävalenzraten. In Japan wird beispielsweise eine Prävalenz von Kindern mit Autismus-Spektrum-Störungen von 181,1:10.000 berichtet, während in den USA die Angaben von 34:10.000 bis 90:10.000 (Median 65,5:10.000) reichen (Fombonne 2009; Kawamura 2008; WHO 2013). Aufgrund dieser länderspezifischen Abweichungen wurden nur Publikationen mit einer deutschen bzw. europäischen Datenbasis herangezogen. Somit konnte auch die Vergleichbarkeit zum deutschen Versorgungskontext sichergestellt werden (Elsabbagh 2012). Ein weiteres wichtiges Kriterium bei der Auswahl von Publikationen stellt das Alter der betrachteten Population dar. Publikationen, die ausschließlich Prävalenzangaben zu Erwachsenen aufführen, wurden für die Herleitung der Prävalenz der Zielpopulation im AWG von Slenyto[®] nicht weiter berücksichtigt, sondern dienen nur als Vergleichsgröße. Die drei dargelegten Kriterien sind besonders für die Auswahl von Publikationen zur Prävalenz bei Autismus-Spektrum-Störungen relevant. Es existieren aufgrund der Anzahl der Erkrankten weitaus mehr Angaben zu Autismus-Spektrum-Störungen, als zum Smith-Magenis-Syndrom. Dies lässt sich

durch die Seltenheit des Smith-Magenis-Syndroms erklären, welches als seltenes Leiden (Orphan Designation) eingestuft wird (EMA 2016). Die oben genannten drei Kriterien wurden ebenfalls für die Berechnung der Zielpopulation zum Smith-Magenis-Syndrom berücksichtigt. Jedoch konnten die drei Kriterien nicht vollumfänglich angewendet werden, da unter den identifizierten Publikationen ansonsten kaum noch Daten zur Verfügung gestanden hätten.

Für die Berechnung der Patientenzahlen in Deutschland gemäß AWG von Slenyto[®], das 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 indiziert ist (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018), sind drei Berechnungsschritte notwendig. Im ersten Schritt werden für die beiden Grunderkrankungen Autismus-Spektrum-Störung und Smith-Magenis-Syndrom die Anzahl an Patienten im Alter von zwei bis 18 Jahren in Deutschland bestimmt. Die Berechnungsgrundlage bilden die Bevölkerungsdaten für das Jahr 2017 des Destatis (Destatis 2018a). Im zweiten Berechnungsschritt werden Kinder und Jugendliche, die innerhalb ihres Erkrankungsbildes an einer Schlafstörung leiden, identifiziert. Im letzten Schritt wird die Anzahl der Kinder und Jugendlichen berechnet, bei denen Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) unzureichend war und die somit für eine Behandlung mit Slenyto[®] infrage kommen. Alle drei Berechnungsschritte bauen aufeinander auf.

In Tabelle 3-E sind die Patientenzahlen gemäß AWG von Slenyto[®] für Autismus-Spektrum-Störungen im Jahr 2017 dargestellt. Für die Berechnungen wurden immer Minimum- und Maximum-Werte herangezogen, sodass sich pro Berechnungsschritt eine Spanne für die Population ergibt. Bei den Recherchen für die Prävalenz von Autismus-Spektrum-Störungen wurden zwei Publikationen, Elsabbagh et al. und Fombonne et al., identifiziert, die besonders häufig in der Literatur und in Leitlinien als Referenz herangezogen wurden. Gemäß Elsabbagh et al. kann für Europa eine Prävalenz zwischen 30:10.000 und 116:10.000 (0,3 – 1,16 %) mit einem Median von 61,9:10.000 (0,619 %) Erkrankten angenommen werden (Elsabbagh 2012). Bei Fombonne et al. wird von einer Prävalenz von 0,9 – 1,1 % für Autismus-Spektrum-Störungen ausgegangen (Fombonne 2009). Die unteren Grenzen der beiden Publikationen gehen somit sehr weit auseinander, wohingegen die oberen Grenzen annähernd identisch sind. Die EMA bezieht sich bei den Angaben zur Prävalenz auf zwei weitere Publikationen aus den Jahren 2012 und 2006 und geht von einer Prävalenz bei Kindern von 1 % in Europa aus (Baird 2006; EMA 2017; Idring 2012). Unter Berücksichtigung der Bevölkerungszahlen aus dem Jahr 2017 sowie unter Annahme einer Prävalenz zwischen 0,3 und 1,16 % ergeben sich 38.397 bis 148.467 Patienten mit Autismus-Spektrum-Störungen in Deutschland, die zwischen zwei und 18 Jahren alt sind (Tabelle 3-E).

Im zweiten Berechnungsschritt wird der Anteil an Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung in Deutschland ermittelt, die unter Schlafstörungen leiden. Die identifizierte Spanne reicht hier von 31 bis 88 % (NICE 2011b). Beide Angaben wurden über die deutsche Leitlinie zu Autismus-Spektrum-Störungen im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter identifiziert (DGKJP 2016). Die Quelleitlinie ist jedoch eine NICE-Leitlinie (NICE 2011b). Weitere Quellen bestätigen die Angaben (Elrod 2015; Lai 2014; Miano 2010). Somit ergeben

sich im zweiten Schritt der Berechnung 11.904 bis 130.651 Kinder und Jugendliche mit Autismus-Spektrum-Störung, die unter Schlafstörungen leiden.

Im dritten Schritt werden die Kinder und Jugendlichen mit einer Schlafstörung berechnet, die unzureichend auf verhaltenstherapeutische Maßnahmen (Schlafhygienemaßnahmen) angesprochen haben. In der Praxis hat sich gezeigt, dass nur etwa 25 % der Patienten auf Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) ansprechen, sodass 75 % der Kinder für eine Therapie mit Slenyto[®] infrage kommen (Gringras 2012; Malow 2011). Entsprechend ergeben sich für das Jahr 2017 für Deutschland 8.928 bis 97.989 Kinder und Jugendliche im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störungen, die Schlafstörungen haben sowie unzureichend auf eine Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) ansprechen und damit für eine Behandlung mit Slenyto[®] gemäß zugelassener Indikation infrage kommen.

Tabelle 3-E: Prävalenz von Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störungen im Jahr 2017 (Bevölkerungsstand: 12.798.869)

Schrittweise Berechnung	Prävalenz (Minimalwert)	Prävalenz (Maximalwert)	Patientenzahl in Deutschland ^{a, b}
Erkrankte Kinder / Jugendliche mit Autismus-Spektrum-Störung	0,30 %	1,16 %	38.397 – 148.467
Schlafstörungen bei Autismus-Spektrum-Störung	31 %	88 %	11.904 – 130.651
Schlafstörungen nach Versagen von Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen)	75 %	75 %	8.928 – 97.989

a: Berechnung auf Grundlage der Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung des Zensus 2011 (Bevölkerungsstand Kinder und Jugendliche (zwei bis 18 Jahre) 31.12.2017: 12.798.869 Personen)
b: Die Patientenzahlen wurden ganzzahlig aufgerundet.
Quellen: Destatis 2018a; Elsabbagh 2012; Fombonne 2009; Gringras 2012; Malow 2011

In Tabelle 3-F sind die Patientenzahlen gemäß AWG von Slenyto[®] für das Smith-Magenis-Syndrom im Jahr 2017 dargestellt. Die Berechnung erfolgt wie bei den Berechnungen zu den Patienten mit Autismus-Spektrum-Störung in drei Schritten sowie unter Verwendung von Minimal- und Maximal-Werten für die Prävalenzangaben. Bei den Recherchen für die Prävalenz des Smith-Magenis-Syndroms wurden zwei Publikationen, von Smith et al. und der EMA, identifiziert. Die Angaben reichen dabei von 1:25.000 (Leersnyder 2006) über 1:15.000 (Smith 2005) bis hin zu 1:10.000 (EMA 2016) Betroffenen. Die Angabe zur Prävalenz von Leersnyder ist identisch mit der Angabe zur Inzidenz von Greenberg (Greenberg 1991; Leersnyder 2006). Da es sich bei dem Smith-Magenis-Syndrom um eine seltene angeborene Erkrankung aufgrund eines genetischen Defekts handelt, ist es möglich, dass sich die Angaben zur Prävalenz auf die in der Fachliteratur beschriebenen Fallzahlen stützen und es somit zu einer Annäherung kommt (Orphanet 2018a). Die Angaben aus den identifizierten Literaturstellen werden durch Orphanet, mit einer Prävalenz von 1:15.000 bis 1:25.000 bestätigt (Orphanet 2018b). Somit ergibt sich für das Smith-Magenis-Syndrom eine Population von 512 bis 1.280 Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren für Deutschland im Jahr 2017.

Im zweiten Berechnungsschritt wird der Anteil an Kindern mit Schlafstörungen, die an einem Smith-Magenis-Syndrom leiden, ermittelt. Die identifizierte Spanne reicht von 62 bis zu 100 % (Greenberg 1996; Heussler 2016; Smith 1998). Der hohe Anteil von Kindern und Jugendlichen mit Schlafstörungen ist auf den gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus bei den Patienten zurückzuführen, sodass von einer realistischen Prävalenz ausgegangen werden kann (Boudreau 2009; Leersnyder 2001; Potocki 2000). Somit ergeben sich im zweiten Schritt der Berechnung 318 bis 1.280 Kinder und Jugendliche mit Schlafstörungen bei Smith-Magenis-Syndrom.

Im dritten Schritt werden die Kinder und Jugendlichen berechnet, bei denen die Schlafstörungen nur unzureichend mit verhaltenstherapeutischen Maßnahmen (Schlafhygienemaßnahmen) therapiert werden konnten. Wie auch bei Autismus-Spektrum-Störungen wird von einem Anteil von 75 % der behandelten Kinder, die für eine Therapie mit Slenyto[®] infrage kommen, ausgegangen (Gringras 2012; Malow 2011). Entsprechend ergeben sich im Jahr 2017 für Deutschland 239 bis 960 Kinder und Jugendliche im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Smith-Magenis-Syndrom und Schlafstörungen, die unzureichend auf eine Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) angesprochen haben und damit für eine Behandlung mit Slenyto[®] gemäß zugelassener Indikation infrage kommen.

Tabelle 3-F: Prävalenz von Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Smith-Magenis-Syndrom im Jahr 2017 (Bevölkerungsstand: 12.798.869)

Schrittweise Berechnung	Prävalenz (Minimalwert)	Prävalenz (Maximalwert)	Patientenzahl in Deutschland ^{a, b}
Erkrankte Kinder / Jugendliche mit Smith-Magenis-Syndrom	0,004 %	0,010 %	512 – 1.280
Schlafstörungen bei Smith-Magenis-Syndrom	62 %	100 %	318 – 1.280
Schlafstörungen nach Versagen von Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen)	75 %	75 %	239 – 960
a: Berechnung auf Grundlage der Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung des Zensus 2011 (Bevölkerungsstand Kinder und Jugendliche (zwei bis 18 Jahre) 31.12.2017: 12.798.869 Personen) b: Die Patientenzahlen wurden ganzzahlig aufgerundet. Quellen: Destatis 2018a; EMA 2016; Greenberg 1996; Gringras 2012; Heussler 2016; Leersnyder 2006; Malow 2011; Smith 1998			

Aus den oben dargestellten Tabellen (s. Tabelle 3-E und Tabelle 3-F) ergeben sich gemäß AWG 9.167 bis 98.949 Kinder und Jugendliche für das Jahr 2017 in Deutschland, die für eine Behandlung mit Slenyto[®] infrage kommen (siehe Tabelle 3-G).

Tabelle 3-G: Prävalenz von Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren im AWG im Jahr 2017 (Bevölkerungsstand: 12.798.869)

Schrittweise Berechnung	Patientenzahl in Deutschland ^{a, b} Autismus-Spektrum-Störung	Patientenzahl in Deutschland ^{a, b} Smith-Magenis-Syndrome
Erkrankte Kinder / Jugendliche	38.397 – 148.467	512 – 1.280
Schlafstörungen	11.904 – 130.651	318 – 1.280
Schlafstörungen nach Versagen von Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen)	8.928 – 97.989	239 – 960
Gesamt	9.167 – 98.949	
a: Berechnung auf Grundlage der Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung des Zensus 2011 (Bevölkerungsstand Kinder und Jugendliche (zwei bis 18 Jahre) 31.12.2017: 12.798.869 Personen) b: Die Patientenzahlen wurden ganzzahlig aufgerundet. Quellen: Destatis 2018a; Elsabbagh 2012; Fombonne 2009; Greenberg 1996; Gringras 2012; Lauritsen 2004; Malow 2011; Williams 2005		

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Entwicklung der Inzidenz

Die Entwicklung der Inzidenz bei Autismus-Spektrum-Störungen und Smith-Magenis-Syndrom in den nächsten fünf Jahren wurde unter Berücksichtigung der demografischen Veränderungen berechnet. Die Berechnung für Autismus-Spektrum-Störungen wurde unter Annahme einer Inzidenzrate von 4,3:10.000 bis 8,6:10.000 Lebendgeburten durchgeführt (Lauritsen 2004; Williams 2005). Da die Inzidenz durch die Anzahl der Neugeborenen beeinflusst wird, erfolgte eine Modellierung auf Basis der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 1 und Variante 2) für die Jahre 2018 bis 2023 (Destatis 2015). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-H gezeigt.

Die Anzahl der Neuerkrankten mit Autismus-Spektrum-Störungen liegt bei einer Inzidenz von 4,3:10.000 zwischen 295 und 302 und bei einer Inzidenz von 8,6:10.000 zwischen 601 und 609 Personen pro Jahr. Damit zeigen die Ergebnisse, dass in den nächsten fünf Jahren, trotz demografischer Entwicklungen, keine wesentliche Veränderung bei der Inzidenz der Autismus-Spektrum-Störung zu erwarten ist.

Tabelle 3-H: Entwicklung der Inzidenz in Deutschland bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störungen in den Jahren 2018 bis 2023

Jahre	Geburten ^a	Anzahl an Neuerkrankten bei Inzidenzrate 4,3:10.000 bis 8,6:10.000 ^c
2018	702.000 – 706.000	302 – 608
2019	702.000 – 707.000	302 – 609
2020	700.000 – 707.000	301 – 609
2021	696.000 – 706.000	300 – 608
2022	691.000 – 702.000	298 – 604
2023	684.000 – 698.000	295 – 601
Durchschnitt^b	694.143 – 703.429	299 – 605
<p>a: Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 1 und Variante 2). Schließt nur Lebendgeburten ein.</p> <p>b: Es wird der Durchschnitt aus den Jahren 2018 bis 2023 dargestellt. Die untere Grenze errechnet sich aus Variante 1 und die obere Grenze aus Variante 2 der Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung.</p> <p>c: Die Anzahl der Neuerkrankten wurde ganzzahlig aufgerundet.</p> <p>Quellen: Destatis 2015; Lauritsen 2004; Williams 2005</p>		

Für die Berechnung der Inzidenzentwicklung beim Smith-Magenis-Syndrom erfolgte ebenfalls eine Modellierung auf Basis der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 1 und Variante 2) für die Jahre 2018 bis 2023 (Destatis 2015). Als Inzidenz wurde eine Rate von 1:25.000 Lebendgeburten angenommen (Greenberg 1991; Leersnyder 2006). Es zeigt sich über den zeitlichen Verlauf zwischen 1991 und 2006 keine Änderung der Inzidenzrate, sodass auch für die Entwicklung des Smith-Magenis-Syndroms keine großen Änderungen zu erwarten sind. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-I dargestellt. Die Zahl der Neuerkrankten mit Smith-Magenis-Syndrom liegt konstant zwischen 28 und 29 Personen pro Jahr. Damit zeigen die Ergebnisse ebenfalls, dass in den nächsten fünf Jahren, trotz demografischer Entwicklungen, keine wesentliche Veränderung bei der Inzidenz des Smith-Magenis-Syndroms zu erwarten ist.

Tabelle 3-I: Entwicklung der Inzidenz in Deutschland bei Kindern und Jugendlichen mit Smith-Magenis-Syndrom in den Jahren 2018 bis 2023

Jahre	Geburten ^a	Anzahl an Neuerkrankten bei Inzidenzrate 1:25.000 ^c
2018	702.000 – 706.000	29 – 29
2019	702.000 – 707.000	29 – 29
2020	700.000 – 707.000	28 – 29
2021	696.000 – 706.000	28 – 29
2022	691.000 – 702.000	28 – 29
2023	684.000 – 698.000	28 – 29
Durchschnitt^b	694.143 – 703.429	28 – 29

a: Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 1 und Variante 2). Schließt nur Lebendgeburten ein.
b: Es wird der Durchschnitt aus den Jahren 2018 bis 2023 dargestellt. Die untere Grenze errechnet sich aus Variante 1 und die obere Grenze aus Variante 2 der Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung.
c: Die Anzahl der Neuerkrankten wurde ganzzahlig aufgerundet.
Quellen: Destatis 2015; Greenberg 1991

Aus der Tabelle 3-H und Tabelle 3-I ergeben sich gemäß AWG von Slenyto[®] jährlich durchschnittlich 327 bis 634 Neuerkrankte in Deutschland (s. Tabelle 3-J). Demnach ist in den Jahren 2018 bis 2023 mit keiner bedeutenden Veränderung der Anzahl an Neuerkrankten zu rechnen.

Tabelle 3-J: Entwicklung der Inzidenz in Deutschland bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom in den Jahren 2018 bis 2023

	Patientenzahl in Deutschland mit Autismus-Spektrum-Störung ^{a, c}	Patientenzahl in Deutschland mit Smith-Magenis-Syndrom ^{a, c}
Durchschnittlich Neuerkrankte in Deutschland ^b	299 – 605	28 – 29
Gesamt	327 – 634	

a: Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 1 und Variante 2). Schließt nur Lebendgeburten ein.
b: Es wird der Durchschnitt aus den Jahren 2018 bis 2023 dargestellt. Die untere Grenze errechnet sich aus Variante 1 und die obere Grenze aus Variante 2 der Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung.
c: Die Patientenzahlen wurden ganzzahlig aufgerundet.
Quellen: Destatis 2018b; Greenberg 1996; Lauritsen 2004; Williams 2005

Entwicklung der Prävalenz

In Tabelle 3-K ist die Entwicklung der Patientenzahl von Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störungen bis zum Jahr 2023 dargestellt.

Grundlage der Vorausberechnung bilden die Ergebnisse auf Basis der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 1 und Variante 2). Bei der Berechnung wurden drei Schritte durchgeführt, um die Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störungen zu erhalten, die unter Schlafstörungen leiden und bei denen sich Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) als unzureichend erwiesen hat. Auch bei der Prävalenz der Patienten mit Autismus-Spektrum-Störung sind demnach keine bedeutenden Veränderungen in den nächsten fünf Jahren zu erwarten.

In Tabelle 3-L ist die Entwicklung der Patientenzahl von Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Smith-Magenis-Syndrom bis zum Jahr 2023 dargestellt. Grundlage der Vorausberechnung bilden die Ergebnisse auf Basis der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 1 und Variante 2). Bei der Berechnung wurden erneut drei Schritte durchgeführt, um die Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit Smith-Magenis-Syndrom zu erhalten, die unter Schlafstörungen leiden und bei denen sich Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) als unzureichend erwiesen hat. Auch bei der Prävalenz der Patienten mit Smith-Magenis-Syndrom sind demnach keine bedeutenden Veränderungen in den nächsten fünf Jahren zu erwarten.

Tabelle 3-K: Entwicklung der Anzahl der Kinder und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren in Deutschland mit Autismus-Spektrum-Störungen in den Jahren 2018 bis 2023

Jahre	2018^c	2019^c	2020^c	2021^c	2022^c	2023^c	Durchschnitt^{b, c}
Bevölkerung zwei bis 18 Jahre ^a	11.418.000 – 11.455.000	11.395.000 – 11.445.000	11.382.000 – 11.450.000	11.374.000 – 11.460.000	11.360.000 – 11.466.000	11.360.000 – 11.491.000	11.381.500 – 11.461.167
Erkrankte Kinder / Jugendliche mit Autismus-Spektrum-Störung ^d	34.254 – 132.878	34.185 – 132.762	34.146 – 132.820	34.122 – 132.936	34.080 – 133.006	34.080 – 133.296	34.145 – 132.950
Schlafstörungen bei Autismus-Spektrum-Störung ^d	10.619 – 116.933	10.598 – 116.831	10.586 – 116.882	10.578 – 116.984	10.565 – 117.046	10.565 – 117.301	10.586 – 116.997
Schlafstörungen nach Versagen von Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) ^d	7.965 – 87.700	7.949 – 87.624	7.940 – 87.662	7.934 – 87.738	7.924 – 87.785	7.924 – 87.976	7.940 – 87.748

a: Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 1 und Variante 2).

b: Es wird der Durchschnitt aus den Jahren 2018 bis 2023 dargestellt. Die untere Grenze errechnet sich aus Variante 1 und die obere Grenze aus Variante 2 der Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung.

c: Die Patientenzahlen wurden ganzzahlig aufgerundet.

d: Die Berechnung erfolgt anhand der Prävalenz für Autismus-Spektrum-Störungen von 0,30 bis 1,16 %, für Schlafstörungen bei Autismus-Spektrum-Störung von 31 bis 88 % und für Schlafstörungen nach Versagen von Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) von 75 %.

Quellen: Destatis 2015; Elsabbagh 2012; Fombonne 2009; Gringras 2012; Malow 2011

Tabelle 3-L: Entwicklung der Anzahl der Kinder und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren in Deutschland mit Smith-Magenis-Syndrom in den Jahren 2018 bis 2023

Jahre	2018 ^c	2019 ^c	2020 ^c	2021 ^c	2022 ^c	2023 ^c	Durchschnitt ^{b, c}
Bevölkerung zwei bis 18 Jahre ^a	11.418.000 – 11.455.000	11.395.000 – 11.445.000	11.382.000 – 11.450.000	11.374.000 – 11.460.000	11.360.000 – 11.466.000	11.360.000 – 11.491.000	11.381.500 – 11.461.167
Erkrankte Kinder / Jugendliche mit Smith-Magenis-Syndrom ^d	457 – 1.146	456 – 1.145	456 – 1.145	455 – 1.146	455 – 1.147	455 – 1.150	456 – 1.147
Schlafstörungen bei Smith-Magenis-Syndrom ^d	284 – 1.146	283 – 1.145	283 – 1.145	283 – 1.146	283 – 1.147	283 – 1.150	284 – 1.147
Schlafstörungen nach Versagen von Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) ^d	213 - 860	213 - 859	213 - 859	213 - 860	213 - 861	213 - 863	213 – 861

a: Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 1 und Variante 2).

b: Es wird der Durchschnitt aus den Jahren 2018 bis 2023 dargestellt. Die untere Grenze errechnet sich aus Variante 1 und die obere Grenze aus Variante 2 der Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung.

c: Die Patientenzahlen wurden ganzzahlig aufgerundet.

d: Die Berechnung erfolgt anhand der Prävalenz für Smith-Magenis-Syndrom von 0,004 bis 0,010 %, für Schlafstörungen bei Smith-Magenis-Syndrom von 62 bis 100 % und für Schlafstörungen nach Versagen von Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) von 75 %.

Quellen: Destatis 2015; Greenberg 1996; Gringras 2012; Heussler 2016; Leersnyder 2006; Malow 2011; Smith 1998

Aus der Tabelle 3-K und Tabelle 3-L ergeben sich insgesamt im AWG durchschnittlich 8.153 bis 88.609 Kinder und Jugendliche in den Jahren 2018 bis 2023 in Deutschland, die für eine Behandlung mit Slenyto[®] infrage kommen (s. Tabelle 3-M). Es ist in den Jahren 2018 bis 2023 mit keiner bedeutenden Veränderung der Patientenzahlen zu rechnen.

Tabelle 3-M: Erwartete durchschnittliche Entwicklung der Anzahl der Kinder und Jugendlichen im AWG in den Jahren 2018 bis 2023

Schrittweise Berechnung	Patientenzahl in Deutschland mit Autismus-Spektrum-Störung ^{a, b, c}	Patientenzahl in Deutschland mit Smith-Magenis Syndrom ^{a, b, c}
Erkrankte Kinder / Jugendliche	34.145 – 132.950	456 – 1.147
Schlafstörungen	10.586 – 116.997	284 – 1.147
Schlafstörungen nach von Versagen Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen)	7.940 – 87.748	213 – 861
Gesamt	8.153 – 88.609	
a: Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 1 und Variante 2). b: Erwartete durchschnittlich errechnete Patientenzahl im AWG aus den Jahren 2018 bis 2023. c: Die Patientenzahlen wurden ganzzahlig aufgerundet. Quellen: Destatis 2015; Elsabbagh 2012; Fombonne 2009; Greenberg 1996; Gringras 2012; Heussler 2016; Leersnyder 2006; Malow 2011; Smith 1998		

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
PedPR Melatonin (Slenyto [®]) ^{a, b}	9.167 – 98.949	7.998 – 86.324
a: Die Angaben für die Zielpopulation beziehen sich auf das Jahr 2017. b: Die Patientenzahlen wurden ganzzahlig aufgerundet.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die angegebene Spanne der Zielpopulation liegt zwischen 9.167 und 98.949 Patienten. Die untere Grenze von 9.167 Patienten ergibt sich aus den beiden Untergrenzen der aufgeführten Erkrankungen. Dabei bilden die Daten aus dem Jahr 2017 die Kalkulationsgrundlage. Die Obergrenze bildet sich aus den beiden Maxima (siehe ebenfalls Tabelle 3-1 und Tabelle 3-G). Die Unter- wie auch die Obergrenze wurden berechnet, indem Patientenzahlen nach jedem Schritt aufgerundet wurden.

Der Anteil der GKV-Versicherten betrug im Jahr 2017 87,24 %; dies entspricht 72,23 Millionen GKV-Versicherten (BMG 2018) bei 82,79 Millionen Einwohnern (Destatis 2015). Ausgehend von dieser Berechnungsgrundlage ist mit 7.998 bis 86.324 GKV-Patienten in der Zielpopulation von Slenyto[®] zu rechnen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
PedPR Melatonin (Slenyto®)	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	erheblich	7.998 – 86.324

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Berechnung der Prävalenz erfolgte auf der Basis von publizierten Daten in mehreren Berechnungsschritten, wie in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 ausführlich beschrieben. Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von publizierten Daten zur Prävalenz des Smith-Magenis-Syndroms, sowie aufgrund fehlender Register für die Erkrankungen im AWG, ist die Berechnung mit Unsicherheiten behaftet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Informationsbeschaffung im Abschnitt 3.2 wurde eine Leitlinienrecherche sowie eine orientierende Handrecherche durchgeführt. Für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurde primär die Leitlinienrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- Leitliniendatenbanken:
 - Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AMWF) (<http://www.awmf.org/>)
 - Guidelines International Network (G-I-N) (<http://www.g-i-n.net/>)
 - Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) (<http://www.icsi.org>)
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/guidance>)
 - National Guideline Clearinghouse (NGC) (<http://www.guideline.gov/>)
 - Nationale Versorgungsleitlinien (NVL) (<http://www.leitlinien.de/nvl/>)
 - World Health Organization (WHO) (<http://www.who.int/>)
- Literaturdatenbanken:
 - Cochrane (Systematic Review / HTA) (<http://www.cochranelibrary.com/cochrane-database-of-systematic-reviews/>)
 - Medline (<http://ovidsp.ovid.com/>)
- Suchmaschinen:
 - Google Scholar (<http://scholar.google.de/>)
- Weitere Quellen:
 - Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (<https://www.g-ba.de/>)
 - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (<https://www.iqwig.de/>)
- Fachspezifische Internetseiten:
 - Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) (<http://www.dgppn.de/>)
 - Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin (DGSPJ) (<http://www.dgspj.de/>)

- Die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) (<http://www.dgsm.de/index.php>)
- Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V. (DGKJP) (<http://www.dgkjp.de/>)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) (<https://www.dgkj.de/>)
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH) (<https://www.gfhev.de/>)
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (<https://www.dgn.org/>)

In diesen Datenbanken wurde u. a. nach den folgenden Begriffen „Autismus-Spektrum-Störung(en)“, „Smith-Magenis-Syndrom“, „tiefgreifende Entwicklungsstörungen“, „Schlafstörung“, „Schlaflosigkeit“, „Insomnie“, „Kinder“, „Jugendliche“, „Pädiatrie“, „Leitlinie“, „Empfehlung“ sowie Synonymen und den äquivalenten englischen Begriffen gesucht. Die Leitlinienrecherche wurde im November 2017 erstmals durchgeführt und wurde in regelmäßigen Abständen, zuletzt im Oktober 2018, aktualisiert. Die Veröffentlichung der Leitlinie spezifisch für Kinder und Jugendliche mit Schlafstörungen wird erwartet, ist zum jetzigen Zeitpunkt jedoch noch ausstehend.

Um die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 zusätzlich zu den Leitlinien zu unterstützen, wurde eine orientierende Handrecherche mit den gleichen Suchbegriffen durchgeführt.

Für die Recherche zur Inzidenz und Prävalenz wurde in einer orientierenden Handrecherche nach den Begriffen „Inzidenz“, „Prävalenz“, „Autismus“, „Autismus-Spektrum-Störung(en)“, „Smith-Magenis-Syndrom“ sowie den äquivalenten englischen Begriffen gesucht. Die Recherche per Hand wurde im Zeitraum Juni bis August 2018 durchgeführt.

Die Auswahl der identifizierten Publikationen zur Inzidenz und Prävalenz erfolgte nach drei bereits beschriebenen Kriterien:

- Aktualität der Publikation
- Vergleichbarkeit der Bevölkerungsstruktur
- Daten zu Kindern und Jugendlichen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Appleton R. E., Jones A. P., Gamble C. et al. 2012. *The use of Melatonin in children with Neurodevelopmental Disorders and impaired Sleep: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study (MENDS)*. Health technology assessment (Winchester, England) 16 (40), S. i-239.
2. Auger R. R., Burgess H. J., Emens J. S. et al. 2015. *Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD): An Update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline*. Journal of Clinical Sleep Medicine 11 (10), S. 1199–1236.
3. Baird G., Simonoff E., Pickles A. et al. 2006. *Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP)*. Lancet (London, England) 368 (9531), S. 210–215.
4. Baker E. K. und Richdale A. L. 2015. *Sleep Patterns in Adults with a Diagnosis of High-Functioning Autism Spectrum Disorder*. Sleep 38 (11), S. 1765–1774.
5. Baron-Cohen S., Lombardo M. V., Auyeung B. et al. 2011. *Why Are Autism Spectrum Conditions More Prevalent in Males?* PLOS Biology 9 (6), S. e1001081.
6. Baumer N. und Spence S. J. 2018. *Evaluation and Management of the Child with Autism Spectrum Disorder*. Continuum (Minneapolis, Minn.) 24 (1, Child Neurology), S. 248–275.
7. Belgian Health Care Knowledge Center (KCE) 2014. *Management of Autism in Children and Young People: a good clinical practice Guideline (GCP)*. Verfügbar unter: <https://kce.fgov.be/en/management-of-autism-in-children-and-young-people-a-good-clinical-practice-guideline>, abgerufen am: 12.03.2018.
8. Benarroch E. E. 2008. *Suprachiasmatic nucleus and melatonin: reciprocal interactions and clinical correlations*. Neurology 71 (8), S. 594–598.
9. Boudreau E. A., Johnson K. P., Jackman A. R. et al. 2009. *Review of disrupted sleep patterns in Smith-Magenis syndrome and normal melatonin secretion in a patient with an atypical interstitial 17p11.2 deletion*. American journal of medical genetics. Part A 149A (7), S. 1382–1391.
10. Bruni O., Alonso-Alconada D., Besag F. et al. 2014. *Current role of melatonin in pediatric neurology: Clinical recommendations*. Official Journal of the European Paediatric Neurology Society 19 (2), S. 122–133.
11. Brzezinski A. 1997. *Melatonin in humans*. The New England journal of medicine 336 (3), S. 186–195.
12. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2018. *Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln*. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf, abgerufen am: 08.08.2018.

13. Cajochen C., Kräuchi K. und Wirz-Justice A. 2003. *Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep*. Journal of neuroendocrinology 15 (4), S. 432–437.
14. Chan K. H. und Wong Y. H. 2013. *A molecular and chemical perspective in defining melatonin receptor subtype selectivity*. International journal of molecular sciences 14 (9), S. 18385–18406.
15. Chesson A. L., Jr., Littner M., Davila D. et al. 1999. *Practice parameters for the use of light therapy in the treatment of sleep disorders*. Standards of Practice Committee, American Academy of Sleep Medicine. Sleep 22 (5), S. 641–660.
16. Cohen S., Conduit R., Lockley S. W. et al. 2014. *The relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder (ASD): a review*. Journal of neurodevelopmental disorders 6 (1), S. 44.
17. Daley M., Morin C. M., LeBlanc M. et al. 2009. *The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers*. Sleep 32 (1), S. 55–64.
18. Davidovitch M., Hemo B., Manning-Courtney P. et al. 2013. *Prevalence and incidence of autism spectrum disorder in an Israeli population*. Journal of autism and developmental disorders 43 (4), S. 785–793.
19. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) 2013. *Leitlinien zu psychischen Störungen im Säuglings-, Kleinkind- und Vorschulalter (S2k)*. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-0411_S2k_Psychische_Stoerungen_Saeugling_Kleinkind_Vorschulalter_2017-10.pdf, abgerufen am: 06.03.2018.
20. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) 2016. *Autismus-Spektrum-Störungen im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter, Teil 1: Diagnostik*. Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/028-018.html>, abgerufen am: 16.02.2018.
21. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) 2018. *S1-Leitlinie: Nichtorganische Schlafstörungen (F51)*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-0121_S1_Nichtorganische_Schlafstoerungen_2018-07.pdf, abgerufen am: 23.07.2018.
22. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM), Becker H. F., Ficker J. et al. 2009. *S3-Leitlinie: Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen*. Somnologie 13 (1), S. 4–160.
23. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM), Riemann D., Baum E. et al. 2017. *S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen: Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“*. Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin 21 (1), S. 2–44.
24. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2018. *ICD-10-GM Version 2019 Systematisches Verzeichnis*. Verfügbar unter:

<https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/>,
abgerufen am: 28.09.2018.

25. Doghramji K. 2007. *Melatonin and Its Receptors: A New Class of Sleep-Promoting Agents*. Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine 3 (5 Suppl), S. S17-23.
26. Doo S. und Wing Y. K. 2006. *Sleep problems of children with pervasive developmental disorders: correlation with parental stress*. Developmental medicine and child neurology 48 (8), S. 650–655.
27. Dubocovich M. L., Delagrange P., Krause D. N. et al. 2010. *International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, Classification, and Pharmacology of G Protein-Coupled Melatonin Receptors*. Pharmacological Reviews 62 (3), S. 343–380.
28. Ellis J. G., Gehrman P., Espie C. A. et al. 2012. *Acute insomnia: current conceptualizations and future directions*. Sleep Medicine Reviews 16 (1), S. 5–14.
29. Elrod M. G. und Hood B. S. 2015. *Sleep differences among children with autism spectrum disorders and typically developing peers: a meta-analysis*. Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics 36 (3), S. 166–177.
30. Elsabbagh M., Divan G., Koh Y.-J. et al. 2012. *Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders*. Autism research : official journal of the International Society for Autism Research 5 (3), S. 160–179.
31. Elsea S. H. und Girirajan S. 2008. *Smith-Magenis Syndrom*. European journal of human genetics: EJHG 2008 (16), S. 412–421.
32. Escalona A., Field T., Singer-Strunck R. et al. 2001. *Brief report: improvements in the behavior of children with autism following massage therapy*. Journal of autism and developmental disorders 31 (5), S. 513–516.
33. Europäische Union (EU) 2006. *Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004*. Verfügbar unter:
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_de.pdf, abgerufen am: 12.02.2018.
34. European Medicines Agency (EMA) 2010. *EPAR - Summary for the public: Circadin (Melatonin)*. Verfügbar unter:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000695/WC500026805.pdf, abgerufen am: 20.02.2018.
35. European Medicines Agency (EMA) 2016. *Public summary of opinion on orphan designation: Acebutolol hydrochloride for the treatment of Smith Magenis syndrome*. Verfügbar unter:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2016/11/WC500216116.pdf, abgerufen am: 16.02.2018.

36. European Medicines Agency (EMA) 2017. *Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of Autism Spectrum Disorder (ASD)*. Verfügbar unter:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238886.pdf, abgerufen am: 16.02.2018.
37. European Medicines Agency (EMA) 2018a. *Assessment report: Slenyto*. Verfügbar unter:
https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/slenyto-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 26.10.2018.
38. European Medicines Agency (EMA) 2018b. *Two new paediatric-use marketing authorisations recommended by CHMP: Press release*. Verfügbar unter:
<https://www.ema.europa.eu/en/news/two-new-paediatric-use-marketing-authorisations-recommended-chmp>, abgerufen am: 10.10.2018.
39. Fombonne E. 2009. *Epidemiology of pervasive developmental disorders*. *Pediatric research* 65 (6), S. 591–598.
40. Foster R. H., Kozachek S., Stern M. et al. 2010. *Caring for the caregivers: an investigation of factors related to well-being among parents caring for a child with Smith-Magenis syndrome*. *Journal of genetic counseling* 19 (2), S. 187–198.
41. Freitag C. M., Kitzlerow J., Medda J. et al. 2017. *Autismus-Spektrum-Störungen*, 1. Aufl. Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG, Göttingen, S. 162 Seiten.
42. Fricke-Oerkermann L. und Lehmkuhl G. 2011. *7.6 Inadäquate Schlafhygiene. S. 149-151, in: Wiater A., Lehmkuhl G. (Hrsg.), Handbuch Kinderschlaf. Grundlagen, Diagnostik und Therapie organischer und nicht organischer Schlafstörungen*, 1. Aufl. Schattauer GmbH, Stuttgart.
43. Fricke-Oerkermann L., Plück J., Schredl M. et al. 2007. *Prevalence and Course of Sleep Problems in Childhood*. *Sleep* 30 (10), S. 1371–1377.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Umsetzung der Regelungen in § 62 für schwerwiegend chronisch Erkrankte („Chroniker-Richtlinie“): Chroniker-Richtlinie Stand: 17. November 2017*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1530/RL-Chroniker_2017-11-17.pdf, abgerufen am: 15.05.2018.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-048* Korrespondenz. Data on file.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018b. *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung der Psychotherapie: (Psychotherapie-Richtlinie)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1733/PT-RL_2018-10-18_iK-2018-12-21.pdf, abgerufen am: 02.01.2019.
47. Goldman S. E., Adkins K. W., Calcutt M. W. et al. 2014. *Melatonin in Children with Autism Spectrum Disorders: Endogenous and Pharmacokinetic Profiles in Relation to Sleep*. *Journal of autism and developmental disorders* 44 (10), S. 2525–2535.

48. Greenberg F., Guzzetta V., Montes de Oca-Luna R. et al. 1991. *Molecular analysis of the Smith-Magenis syndrome: a possible contiguous-gene syndrome associated with del(17)(p11.2)*. American Journal of Human Genetics 49 (6), S. 1207–1218.
49. Greenberg F., Lewis R. A., Potocki L. et al. 1996. *Multi-disciplinary clinical study of Smith-Magenis syndrome (deletion 17p11.2)*. American journal of medical genetics 62 (3), S. 247–254.
50. Gringras P., Gamble C., Jones A. P. et al. 2012. *Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: Randomised double masked placebo controlled trial*. British Medical Journal (Clinical research ed.) 345 (e6664), S. 1–16.
51. Gringras P., Nir T., Breddy J. et al. 2017. *Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder*. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 56 (11), S. 948–957.
52. Gustavsson A., Svensson M., Jacobi F. et al. 2011. *Cost of disorders of the brain in Europe 2010*. European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology 21 (10), S. 718–779.
53. Hajak G., Müller-Popkes K., Riemann D. et al. 1997. *Psychologische, psychotherapeutische und andere nichtpharmakologische Therapieformen zur Behandlung der Insomnie. Eine Stellungnahme der Arbeitsgruppe "Insomnie" der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin*. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie 65 (3), S. 133–144.
54. Herpertz S. C. 2018. *Psychotherapie: Verhaltenstherapie*. Verfügbar unter: <https://www.neurologen-und-psychiater-im-netz.org/psychiatrie-psychosomatik-psychotherapie/therapie/psychotherapie/verhaltenstherapie/>, abgerufen am: 09.07.2018.
55. Heussler H. S. 2016. *Management of sleep disorders in neurodevelopmental disorders and genetic syndromes*. Current opinion in psychiatry 29 (2), S. 138–143.
56. Hodapp R. M., Fidler D. J. und Smith A. C. M. 1998. *Stress and coping in families of children with Smith-Magenis syndrome*. Journal of intellectual disability research : JIDR 42 (5), S. 331–340.
57. Hollway J. A. und Aman M. G. 2011. *Pharmacological treatment of sleep disturbance in developmental disabilities: A review of the literature*. Research in Developmental Disabilities 32 (3), S. 939–962.
58. Honda H., Shimizu Y. und Rutter M. 2005. *No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: a total population study*. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines 46 (6), S. 572–579.
59. Howes O. D., Rogdaki M., Findon J. L. et al. 2018. *Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology*. Journal of psychopharmacology (Oxford, England) 32 (1), S. 3–29.
60. Hunkeler P. 2013. *Melatonin bei kindlichen Schlafstörungen*. Paediatrica 24 (4), S. 17–19.

61. Idring S., Rai D., Dal H. et al. 2012. *Autism spectrum disorders in the Stockholm Youth Cohort: design, prevalence and validity*. PloS one 7 (7), S. e41280.
62. Johnson K. P., Giannotti F. und Cortesi F. 2009. *Sleep patterns in autism spectrum disorders*. Child and adolescent psychiatric clinics of North America 18 (4), S. 917–928.
63. Karasek M. und Winczyk K. 2006. *Melatonin in humans*. Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society 57 (5), S. 19–39.
64. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2018. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2018/2: Offline-Version des EBM*. Verfügbar unter: <http://www.kbv.de/html/online-ebm.php>, abgerufen am: 30.05.2018.
65. Katz D. A. und McHorney C. A. 2002. *The Relationship Between Insomnia and Health-Related Quality of Life in Patients With Chronic Illness*. The Journal of Family Practice 51 (3), S. 229–235.
66. Kawamura Y., Takahashi O. und Ishii T. 2008. *Reevaluating the incidence of pervasive developmental disorders: impact of elevated rates of detection through implementation of an integrated system of screening in Toyota, Japan*. Psychiatry and clinical neurosciences 62 (2), S. 152–159.
67. Kim M. J., Lee J. H. und Duffy J. F. 2013. *Circadian Rhythm Sleep Disorders*. Journal of clinical outcomes management : JCOM 20 (11), S. 513–528.
68. Kindernetzwerk e.V. 2016. *Sind Arzneimittel kindgerecht?: Eine Handreichung*. Verfügbar unter: https://www.kindernetzwerk.de/index.php?module=forms&op=download_file&file=/navigationblocks/691/691_775_pdf-download-der-kompletten-handreichung:-hier-klicken.pdf&filename=pdf-download-der-kompletten-handreichung:-hier-klicken.pdf, abgerufen am: 20.08.2018.
69. Kirchhoff F., Paditz E., Erler T. et al. 2018. *Einsatz von Melatonin bei Kindern mit Schlafstörungen: Stellungnahme der Arbeitsgruppe Pädiatrie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. (DGSM)*. Aktuelle Kinderschlafmedizin 2018 2018, S. 68–82.
70. Krakowiak P., Goodlin-Jones B., Hertz-Picciotto I. et al. 2008. *Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: a population-based study*. Journal of sleep research 17 (2), S. 197–206.
71. Lai M.-C., Lombardo M. V. und Baron-Cohen S. 2014. *Autism*. Lancet (London, England) 383 (9920), S. 896–910.
72. Laje G., Morse R., Richter W. et al. 2010. *Autism spectrum features in Smith-Magenis syndrome*. American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics 154C (4), S. 456–462.
73. Lauritsen M. B., Pedersen C. B. und Mortensen P. B. 2004. *The incidence and prevalence of pervasive developmental disorders: a Danish population-based study*. Psychological medicine 34 (7), S. 1339–1346.

74. LeBlanc L. A. und Gillis J. M. 2012. *Behavioral interventions for children with autism spectrum disorders*. Pediatric clinics of North America 59 (1), S. 147-64.
75. Leersnyder H. de 2006. *Inverted rhythm of melatonin secretion in Smith-Magenis syndrome: from symptoms to treatment*. Trends in endocrinology and metabolism: TEM 17 (7), S. 291–298.
76. Leersnyder H. de, Blois M.-C. de, Claustrat B. et al. 2001. *Inversion of the circadian rhythm of melatonin in the Smith-Magenis syndrome*. The Journal of pediatrics 139 (1), S. 111–116.
77. Leersnyder H. de, Bresson J. L., Blois M.-C. de et al. 2003. *Beta 1-adrenergic antagonists and melatonin reset the clock and restore sleep in a circadian disorder, Smith-Magenis syndrome*. Journal of medical genetics 40 (1), S. 74–78.
78. Leersnyder H. de, Zisapel N. und Laudon M. 2011. *Prolonged-release melatonin for children with neurodevelopmental disorders*. Pediatric Neurology 45 (1), S. 23–26.
79. Léger D. und Bayon V. 2010. *Societal costs of insomnia*. Sleep Medicine Reviews 14 (6), S. 379–389.
80. Léger D., Guilleminault C., Bader G. et al. 2002. *Medical and socio-professional impact of insomnia*. Sleep 25 (6), S. 625–629.
81. Lehmkuhl G., Frölich J. und Fricke-Oerkermann L. 2011. *8 Schlafstörungen bei psychischen Erkrankungen. S. 157-187, in: Wiater A., Lehmkuhl G. (Hrsg.), Handbuch Kinderschlaf*. Schattauer GmbH, Stuttgart.
82. Lichtenstein P., Carlström E., Råstam M. et al. 2010. *The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood*. The American journal of psychiatry 167 (11), S. 1357–1363.
83. Malow B., Adkins K. W., McGrew S. G. et al. 2011. *Melatonin for sleep in children with autism: a controlled trial examining dose, tolerability, and outcomes*. Journal of autism and developmental disorders 42 (8), S. 1729-38.
84. Malow B. A., Byars K., Johnson K. et al. 2012. *A Practice Pathway for the Identification, Evaluation, and Management of Insomnia in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders*. Pediatrics 130 (2), S. 106–124.
85. Maras A., Schroder C. M., Malow B. A. et al. 2018. *Long-Term Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder*. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 28 (Online Ahead of Print: October 11, 2018), S. 1-12.
86. Melke J., Goubran-Botros H., Chaste P. et al. 2008. *Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders*. Molecular psychiatry 13 (1), S. 90–98.
87. Miano S. und Ferri R. 2010. *Epidemiology and management of insomnia in children with autistic spectrum disorders*. Paediatric drugs 12 (2), S. 75–84.

88. Mindell J. A., Emslie G., Blumer J. et al. 2006. *Pharmacologic Management of Insomnia in Children and Adolescents: Consensus Statement*. Pediatrics 117 (6), S. 1223–1232.
89. Mindell J. A. und Meltzer L. J. 2008. *Behavioural sleep disorders in children and adolescents*. Annals of the Academy of Medicine, Singapore 37 (8), S. 722–728.
90. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2011a. *Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis*. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg128/resources/autism-spectrum-disorder-in-under-19s-recognition-referral-and-diagnosis-pdf-35109456621253>, abgerufen am: 22.06.2018.
91. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2011b. *Autism: Recognition, Referral and Diagnosis of Children and Young People on the Autism Spectrum: NICE Clinical Guidelines, No. 128*. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0042124/>, abgerufen am: 07.08.2018.
92. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013. *Autism spectrum disorder in under 19s: support and management*. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg170>, abgerufen am: 17.02.2018.
93. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014. *Autism: Quality standard*. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs51>, abgerufen am: 10.10.2018.
94. Noterdaeme M. 2011. *Autismus-Spektrum-Störungen – ein Überblick zum aktuellen Forschungsstand*. Verfügbar unter: http://www.asperger-ooe.at/documents/ASS_Forschungsstand%202011.pdf, abgerufen am: 15.02.2018.
95. Ohayon M. M. 2002. *Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn*. Sleep Medicine Reviews 6 (2), S. 97–111.
96. Orphanet 2018a. *Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben*. Verfügbar unter: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_Alphabetische_Liste.pdf, abgerufen am: 20.08.2018.
97. Orphanet 2018b. *Smith-Magenis-Syndrom*. Verfügbar unter: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=DE&Expert=819, abgerufen am: 06.08.2018.
98. Ozminkowski R. J., Wang S. und Walsh J. K. 2007. *The direct and indirect costs of untreated insomnia in adults in the United States*. Sleep 30 (3), S. 263–273.
99. Perlis M., Spiegelhalder K., Voderholzer U. et al. 2007. *Pharmakotherapie der Insomnien: State of the Art*. Somnologie 11 (2), S. 74–81.
100. Persico A. M. und Napolioni V. 2013. *Autism genetics*. Behavioural brain research 251, S. 95–112.
101. Peter H., Penzel T. und Peter J. H. 2007. *Enzyklopädie der Schlafmedizin*. Springer, Berlin, S. XLII, 1331 S.

102. Phillips L. und Appleton R. E. 2004. *Systematic review of melatonin treatment in children with neurodevelopmental disabilities and sleep impairment*. *Developmental medicine and child neurology* 46 (11), S. 771–775.
103. Piravej K., Tangtrongchitr P., Chandarasiri P. et al. 2009. *Effects of Thai Traditional Massage on Autistic Children's Behavior*. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 15 (12), S. 1355–1361.
104. Potocki L., Glaze D., Tan D.-X. et al. 2000. *Circadian rhythm abnormalities of melatonin in Smith-Magenis syndrome*. *Journal of medical genetics* 37 (6), S. 428–433.
105. RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2015. *Fachinformation: Circadin®*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020194>, abgerufen am: 20.02.2018.
106. RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018. *Fachinformation Slenyto® - 1 mg/5 mg Retardtabletten*. Data on file.
107. Richdale A. und Wiggs L. 2005. *Behavioral Approaches To The Treatment Of Sleep Problems In Children with Developmental Disorders: What Is The State Of The Art?* *International Journal of Behavioral and Consultation Therapy* 1 (3), S. 165–190.
108. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2016. *Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders: A national clinical guideline*. Verfügbar unter: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign145.pdf>, abgerufen am: 12.03.2018.
109. Smeeth L., Cook C., Fombonne E. et al. 2004. *MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a case-control study*. *Lancet (London, England)* 364 (9438), S. 963–969.
110. Smith A. C. M., Boyd K. E., Elsea S. H. et al. 2012. *Smith-Magenis Syndrome*. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1310/>, abgerufen am: 16.02.2018.
111. Smith A. C. M., Dykens E. und Greenberg F. 1998. *Sleep disturbance in Smith-Magenis syndrome (del 17 p11.2)*. *American journal of medical genetics* 81 (2), S. 186–191.
112. Smith A. C. M., Magenis R. E. und Elsea S. H. 2005. *Overview of Smith-Magenis syndrome*. *Journal of the Association of Genetic Technologists* 31 (4), S. 163–167.
113. Sonnenmoser M. 2011. *Schlafstörungen: Kognitive Verhaltenstherapie als Mittel der ersten Wahl*. *Deutsches Ärzteblatt* 10 (3), S. 128–130.
114. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2015. *Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060.html;jsessionid=612CBA6C94056957E10657AFEB78DAC4.InternetLive1>, abgerufen am: 06.08.2018.
115. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2018a. *Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre: Ergebnis - 12411-0005*. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=CC09A7E574AA01708EF9E5EE1BC7>

CC27.tomcat_GO_1_3?operation=previous&levelindex=3&step=2&titel=Tabellenaufbau &levelid=1533742068210&levelid=1533741786939, abgerufen am: 28.11.2018.

116. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2018b. *Natürliche Bevölkerungsbewegung: Lebendgeborene und Gestorbene*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/LebendgeboreneGestorbene.html>, abgerufen am: 08.08.2018.
117. Stepanski E. J. und Wyatt J. K. 2003. *Use of sleep hygiene in the treatment of insomnia*. *Sleep Medicine Reviews* 7 (3), S. 215–225.
118. Taylor D. J., Mallory L. J., Lichstein K. L. et al. 2007. *Comorbidity of chronic insomnia with medical problems*. *Sleep* 30 (2), S. 213–218.
119. Tordjman S., Anderson G. M., Bellissant E. et al. 2012. *Day and nighttime excretion of 6-sulphatoxymelatonin in adolescents and young adults with autistic disorder*. *Psychoneuroendocrinology* 37 (12), S. 1990–1997.
120. Tordjman S., Anderson G. M., Pichard N. et al. 2005. *Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder*. *Biological psychiatry* 57 (2), S. 134–138.
121. Tordjman S., Chokron S., Delorme R. et al. 2017. *Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits*. *Current Neuropharmacology* 15 (3), S. 434–443.
122. Tordjman S., Najjar I., Bellissant E. et al. 2013. *Advances in the research of melatonin in autism spectrum disorders: literature review and new perspectives*. *International journal of molecular sciences* 14 (10), S. 20508–20542.
123. Vriend J. L., Corkum P. V., Moon E. C. et al. 2011. *Behavioral interventions for sleep problems in children with autism spectrum disorders: current findings and future directions*. *Journal of pediatric psychology* 36 (9), S. 1017–1029.
124. Walsh J. K. und Engelhardt C. L. 1999. *The direct economic costs of insomnia in the United States for 1995*. *Sleep* 22 (2), S. 386–393.
125. Weiskop S., Richdale A. und Matthews J. 2005. *Behavioural treatment to reduce sleep problems in children with autism or fragile X syndrome*. *Developmental medicine and child neurology* 47 (2), S. 94–104.
126. Wiater A. 2011. *2 Klassifikation und Epidemiologie von Schlafstörungen. S. 17-45, in: Wiater A., Lehmkuhl G. (Hrsg.), Handbuch Kinderschlaf. Grundlagen, Diagnostik und Therapie organischer und nicht organischer Schlafstörungen, 1. Aufl. Schattauer GmbH, Stuttgart.*
127. Williams K., Glasson E. J., Wray J. et al. 2005. *Incidence of autism spectrum disorders in children in two Australian states*. *The Medical Journal of Australia* 182 (3), S. 108–111.
128. Williams S. R., Zies D., Mullegama S. V. et al. 2012. *Smith-Magenis syndrome results in disruption of CLOCK gene transcription and reveals an integral role for RAI1 in the*

maintenance of circadian rhythmicity. American Journal of Human Genetics 90 (6), S. 941–949.

129. Wing L. und Gould J. 1979. *Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification*. Journal of autism and developmental disorders 9 (1), S. 11–29.
130. Wong V. C. N. und Hui S. L. H. 2008. *Epidemiological study of autism spectrum disorder in China*. Journal of child neurology 23 (1), S. 67–72.
131. World Health Organization (WHO) 2013. *Comprehensive and coordinated efforts for the management of autism spectrum disorders*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB133/B133_4-en.pdf, abgerufen am: 22.06.2018.
132. Zhu L. und Zee P. C. 2012. *Circadian Rhythm Sleep Disorders*. Neurologic clinics 30 (4), S. 1167–1191.
133. Zisapel N. 2018. *New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation*. British journal of pharmacology 175 (16), S. 3190–3199.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten

aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Slenyto® (PedPR Melatonin)	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	2 mg, 1 x täglich (2 Retardtabletten à 1 mg)	365	Kontinuierlich ^a
		5 mg, 1 x täglich (1 Retardtablette à 5 mg)	365	Kontinuierlich ^a
		10 mg, 1 x täglich (2 Retardtabletten à 5 mg)	365	Kontinuierlich ^a

Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
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	Patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
a. Laut Fachinformation von Slenyto® sollte der Patient in regelmäßigen Abständen (mindestens alle 6 Monate) kontrolliert werden, um sicherzustellen, dass Slenyto® immer noch die am besten geeignete Behandlung ist. Quelle: RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Slenyto®

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-3 für Slenyto® entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018).

Gemäß Fachinformation existieren zwei Wirkstärken, 1 mg und 5 mg Retardtabletten, von Slenyto®. Zu Beginn der Behandlung beträgt die empfohlene Anfangsdosis 2 mg pro Tag. Wird ein unzureichendes Ansprechen auf diese Dosierung beobachtet, sollte die Dosis auf 5 mg erhöht werden. Bei weiterhin unzureichendem Ansprechen ist eine Dosiserhöhung von 5 mg auf 10 mg pro Tag vorgesehen. Die maximale Dosis beträgt 10 mg pro Tag (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018).

Die orale Einnahme von Slenyto® erfolgt einmal täglich, 30 bis 60 Minuten vor dem Schlafengehen und sollte mit oder nach dem Essen erfolgen. Die Patienten erhalten das zu bewertende Arzneimittel kontinuierlich, solange ein klinischer Nutzen erkennbar ist. Die Behandlungsdauer variiert patientenindividuell und muss regelmäßig, mindestens alle sechs Monate, durch den behandelnden Arzt bewertet werden. Wird nach Verabreichung einer höheren Dosis ein geringerer Behandlungseffekt festgestellt, sollte der verordnende Arzt zunächst eine niedrigere Dosis in Betracht ziehen, bevor über eine vollständige Einstellung der Behandlung entschieden wird. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde eine Therapiedauer von einem Jahr (entspricht 365 Tagen) angesetzt (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018).

Zweckmäßige Vergleichstherapie: BSC

Der G-BA hat als ZVT für Slenyto[®] BSC festgelegt und diese laut Beratungsgespräch 2018-B-048 vom 14. Juni 2018 als eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität benannt (G-BA 2018). Entsprechend der Definition von BSC können die Therapien patientenindividuell sehr unterschiedlich sein. Demnach erfolgen sowohl der Behandlungsmodus als auch die Anzahl der Behandlungen und die Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich.

Nicht-medikamentöse Interventionen, insbesondere Schlafhygienemaßnahmen, stellen grundsätzlich die Erstlinientherapie in der Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom dar. Verhaltenstherapien (Schlafhygienemaßnahmen) wurden bei den Kindern und Jugendlichen im AWG von Slenyto[®] bereits durchgeführt, zeigten jedoch keine ausreichende Wirkung. Neben Melatonin existieren innerhalb des deutschen Versorgungskontextes keine weiteren Empfehlungen für eine medikamentöse Behandlung der Schlafstörungen für die Kinder und Jugendlichen im AWG. Dies geht auch aus internationalen Leitlinien hervor (Auger 2015; Bruni 2014; DGKJP 2018; DGSM 2009; KCE 2014; SIGN 2016).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Slenyto® (PedPR Melatonin)	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	2 mg, 1 x täglich (2 Retardtabletten à 1 mg)	365
		5 mg, 1 x täglich (1 Retardtablette à 5 mg)	365
		10 mg, 1 x täglich (2 Retardtabletten à 5 mg)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie:			
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	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

Zu bewertendes Arzneimittel: Slenyto®

Gemäß Fachinformation von Slenyto® gibt es keine Einschränkung zur Behandlungsdauer. Aufgrund der chronischen und somit dauerhaft behandlungsbedürftigen Schlafstörung wird von einem kontinuierlichen Behandlungsmodus ausgegangen. Entsprechend wird pro Patient eine Arzneimittelleinnahme von Slenyto® mit einer Dosis von 2 mg, 5 mg oder 10 mg täglich über 365 Behandlungstage pro Jahr angesetzt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: BSC

Da es sich bei BSC um eine patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität handelt, ist die Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Slenyto® (PedPR Melatonin)	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	365	2 mg (=1 DDD ^a)	730 mg (= 365 DDDs ^a)
		365	5 mg (=2,5 DDDs ^a)	1.825 mg (= 912,5 DDDs ^a)
		365	10 mg (=5 DDDs ^a)	3.650 mg (= 1.825 DDDs ^a)
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
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	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zu bewertendes Arzneimittel: Slenyto®

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wurde gemäß der Fachinformation von Slenyto® aus den abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr sowie den vorgegebenen Dosierungen in Tabelle 3-5 ermittelt. Da in der Fachinformation keine Einschränkung zur Behandlungsdauer gemacht wird, wurde für die Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von einem Jahr angesetzt, was 365 Behandlungstagen entspricht (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018).

Die für die Berechnung verwendeten Dosierungen sind der Fachinformation entnommen. Demnach beträgt die Anfangsdosis 2 mg. Bei unzureichendem Ansprechen erfolgt eine Dosiserhöhung von 2 mg auf 5 mg. Bei weiterhin unzureichendem Ansprechen ist eine Dosiserhöhung von 5 mg auf 10 mg vorgesehen. Die maximale Dosis beträgt 10 mg (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018). Falls nach der Titration auf eine höhere Dosis ein geringerer Behandlungserfolg festgestellt wird, sollte der Arzt eine Verringerung der Dosis in Betracht ziehen (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018). Ferner kann bei der gleichzeitigen Einnahme von CYP-Inhibitoren oder CYP-Induktoren eine Dosisanpassung erforderlich sein. Auch aufgrund von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion in Betracht kommen.

Ein Wechsel der Dosierung zwischen 2 mg, 5 mg und 10 mg wird rechnerisch nicht dargestellt, ist aber über die Spanne zwischen mindestens 2 mg und maximal 10 mg abgedeckt.

Für die Dosis von 2 mg Slenyto® zu Beginn der Therapie ergibt sich bei einer Behandlungsdauer von 365 Tagen ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 730 mg pro Patient (365 x 2 mg). Unter Berücksichtigung der DDD für Melatonin von 2 mg entspricht dies 365 DDDs pro Behandlungsjahr.

Bei einer Gabe von 5 mg Slenyto® erhöht sich der Jahresdurchschnittsverbrauch bei einer kontinuierlichen Behandlungsdauer von 365 Tagen auf 1.825 mg pro Patient (365 x 5 mg). Dies entspricht 912,5 DDDs pro Behandlungsjahr.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch bei der maximalen Dosierung von 10 mg Slenyto® beträgt bei einer Behandlungsdauer von 365 Tagen 3.650 mg pro Patient (365 x 10 mg), entsprechend 1.825 DDDs pro Behandlungsjahr.

Verteilung der gewählten Dosierungen

In der Studie NEU_CH_7911 wurde die Dosis bei den Patienten in Abhängigkeit vom Ansprechen auf Slenyto® individuell festgelegt. In der nachfolgenden Tabelle 3-N ist die Verteilung der jeweils maximal verabreichten Dosis (2 mg, 5 mg oder 10 mg) in der Slenyto®-Behandlungsgruppe dargestellt. Dazu wurde die maximal verabreichte Dosierung am Ende der Open-Label-Phase aus dem Studienbericht herangezogen (Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018). Dabei zeigt sich, dass eine Dosierung von 5 mg mit 43,9 % am häufigsten verabreicht wurde.

Tabelle 3-N: Verteilung der maximal verabreichten Dosierung von Slenyto® in der Studie NEU_CH_7911

Maximal verabreichte Dosierung ^a	Anzahl der Patienten, die Slenyto® erhalten haben ^b	Anteil der Patienten, die Slenyto® erhalten haben ^b
2 mg	14	24,56 %
5 mg	25	43,86 %
10 mg	18	31,58 %
<p>a: Ein Patient in der Slenyto®-Behandlungsgruppe der Studie NEU_CH_7911 erhielt 6 mg als maximal verabreichte Dosierung. Dieser Patient mit einer Dosierung von 6 mg weicht somit von der a priori festgelegten Studiendosierung von 2 mg, 5 mg oder 10 mg ab und wird nicht weiter betrachtet.</p> <p>b: In der Slenyto®-Behandlungsgruppe haben 60 Patienten die Intervention erhalten. Die Angaben zur maximal verabreichten Dosierung liegen für 58 Patienten vor. Ein Patient erhielt 6 mg. Aufgrund dessen wurden die Anteile zur Dosierung auf Basis von 57 Patienten ermittelt.</p> <p>mg: Milligramm</p> <p>Quelle: Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018</p>		

Aus den Angaben in Tabelle 3-N ergibt sich somit rechnerisch eine mittlere Maximaldosierung von 5,8 mg Melatonin während der Open-Label-Phase. Hieraus errechnet sich bei einer Behandlungsdauer von 365 Tagen ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 2.117 mg (365 x 5,8 mg), entsprechend 1.059 DDDs pro Behandlungsjahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: BSC

Da es sich bei BSC um eine patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität handelt, ist eine Bestimmung des Jahresdurchschnittsverbrauchs nicht möglich.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Slenyto® (PedPR Melatonin)	41,61 € (1 mg, Retardtabletten, 30 Stück) PZN: 14446001	38,14 € [1,77 € ^b ; 1,70 € ^c]
	164,14 € (5 mg, Retardtabletten, 30 Stück) PZN: 14446024	153,89 € [1,77 € ^b ; 8,48 € ^c]
Zweckmäßige Vergleichstherapie:		
BSC	Kosten nicht bestimmbar aufgrund patientenindividueller Therapie	Kosten nicht bestimmbar aufgrund patientenindividueller Therapie
<p>a: Es ist eine weitere Packungsgröße der Wirkstärke 1 mg mit 60 Retardtabletten geplant. Die Einführung erfolgt nach Änderung der Packungsgrößenverordnung und Abverkauf der 1 mg 30 Retardtabletten.</p> <p>b: Rabatt nach § 130 SGB V (Pflichtrabatt der Apotheke)</p> <p>c: Rabatt nach § 130a SGB V (Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel)</p> <p>€: Euro; BSC: Best-Supportive-Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; PedPR Melatonin: pädiatrisch verzögert freisetzendes Melatonin; PZN: Pharmazentralnummer</p> <p>Quellen: BMJV 2017a, 2017b; IFA 2018a; RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-6 stellen die Apothekenabgabepreise (AAP) sowie die Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte zu patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar.

Die AAP wurden mittels des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens (ApU) berechnet. Die Berechnung setzt sich aus den Angaben der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 2b des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert wurde, zusammen (BMJV 2017b).

Zum ApU wurde:

- der Großhandelsaufschlag (3,15 % (maximal 37,80 €) plus 0,70 €) und
- der Apothekenzuschlag (Apothekeneinkaufspreis (AEP) zuzüglich 3 %, 8,35 € und 0,16 € (Pauschale zur Finanzierung des Notdienstes), addiert (BMJV 2017a).

Hinzu kommt die gesetzlich vorgeschriebene Mehrwertsteuer von 19 %. Zur Feststellung der Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden die §§ 130 und 130a SGB V herangezogen (Herstellerrabatt von 7 % auf den ApU nach § 130a Abs. 1a SGB V und Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 1 SGB V: 1,77 €) (BMJV 2017b).

Angaben zu den Kosten von Slenyto®

Für Slenyto® wurde der ApU berücksichtigt, der an die Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) gemeldet wurde. Die Aufnahme in die Lauer-Taxe erfolgte zum 15.01.2019. Der AAP beträgt 41,61 € für eine Packung mit 30 Retardtabletten Slenyto® mit 1 mg Wirkstoff. Bei einer Packung mit 30 Retardtabletten Slenyto® mit 5 mg Wirkstoff liegt der AAP bei 164,14 € (IFA 2018b). Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich Kosten für die GKV von 38,14 € pro Packung mit 30 Retardtabletten Slenyto® 1 mg und 153,89 € pro Packung mit 30 Retardtabletten Slenyto® 5 mg.

Angaben zu den Kosten von BSC

Da es sich bei BSC um eine patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität handelt, ist eine Bestimmung der Kosten nicht möglich.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Slenyto® (PedPR Melatonin)	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	entfällt	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
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	entfällt	entfällt	entfällt
BSC: Best-Supportive-Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PedPR Melatonin: pädiatrisch verzögert freisetzendes Melatonin Quelle: RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zu bewertendes Arzneimittel: Slenyto®

Die Fachinformation von Slenyto® führt keine regelhaft notwendige Inanspruchnahme weiterer ärztlicher Behandlungen oder einer Verordnung sonstiger Leistungen im Zusammenhang mit der Therapie mit Slenyto® auf (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018).

Zweckmäßige Vergleichstherapie: BSC

Da es sich bei BSC um eine patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität handelt, ist es nicht möglich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu bestimmen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so

zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Entfällt	Entfällt

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8 werden entsprechend der Fachinformation keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen benannt (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018).

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Slenyto® (PedPR Melatonin)	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	Entfällt	Entfällt	Entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
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	Entfällt	Entfällt	Entfällt
BSC: Best-Supportive-Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PedPR Melatonin: pädiatrisch verzögert freisetzendes Melatonin Quelle: RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{b, c}
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Slenyto® (PedPR Melatonin)	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	927,10 €	1.820.824,40 € - 19.655.447,10 €
		1.879,75 €	6.594.163,00 € - 71.171.094,50 €
		3.759,50 €	9.496.497,00 € - 102.487.729,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:			
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
<p>a: Die Jahrestherapiekosten beziehen sich auf die jeweils kostengünstigste Zusammensetzung der Tagesdosis aus den Retardtabletten, v. o. n. u.: (2 mg: 2 x 1 mg / 30 Stück; 5 mg: 1 x 5 mg / 30 Stück; 10 mg: 2 x 5 mg / 30 Stück).</p> <p>b: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1 , sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>c: Nach aktuellem Stand der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage III dürfen Hypnotika / Hypnogene oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstößende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel) zur Behandlung von Schlafstörungen nur in medizinisch begründeten Einzelfällen für eine länger als vier Wochen dauernde Behandlung verschrieben werden. Eine Anwendung von Hypnotika / Hypnogenen oder Sedativa ist gemäß Arzneimittel-Richtlinie, Anlage III besonders zu begründen.</p> <p>BSC: Best-Supportive-Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PedPR Melatonin: pädiatrisch verzögert freisetzendes Melatonin</p> <p>Quellen: G-BA 2017; RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018</p>			

Zu bewertendes Arzneimittel: Slenyto®

Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Kombination der Wirkstärke und Packungsgröße unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag.

Daraus ergeben sich, bei täglicher Verabreichung folgende GKV-relevanten Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro in Abhängigkeit von der Tagesdosis:

Kosten pro Milligramm Slenyto®:

- 1 mg pro Packung 1 mg / 30 Stück: 38,14 € / 30 mg = 1,27 €

- 1 mg pro Packung 5 mg / 30 Stück: $153,89 \text{ €} / 150 \text{ mg} = 1,03 \text{ €}$

Bezogen auf die Tagesdosen ergeben sich folgende Jahrestherapiekosten

- Tagesdosis von 2 mg: $2 \times 1,27 \text{ €} \times 365 = 927,10 \text{ €}$
- Tagesdosis von 5 mg: $5 \times 1,03 \text{ €} \times 365 = 1.879,75 \text{ €}$
- Tagesdosis von 10 mg: $10 \times 1,03 \text{ €} \times 365 = 3.759,50 \text{ €}$

Da in der Fachinformation keine Einschränkung zur Behandlungsdauer gemacht wird, wurde für die Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von einem Jahr, also 365 Behandlungstagen angesetzt (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018). Aufgrund der Verordnungseinschränkung gemäß Arzneimittel-Richtlinie, Anlage III dürfen nach aktuellem Stand Hypnotika / Hypnogene oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstößende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel) zur Behandlung von Schlafstörungen nur in medizinisch begründeten Einzelfällen für eine länger als vier Wochen dauernde Behandlung verschrieben werden. Eine Anwendung von Hypnotika / Hypnogenen oder Sedativa ist gemäß Arzneimittel-Richtlinie, Anlage III besonders zu begründen (G-BA 2017).

Aus dem Abschnitt 3.2.5 ergeben sich 7.998 – 86.324 Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen. Unter Berücksichtigung der Anteile der maximal verabreichten Dosierung von Melatonin aus der Studie NEU_CH_7911 ergibt sich folgende Anzahl an GKV relevanten Patienten pro Dosierung (s. Tabelle 3-O):

Bei einer täglichen Dosierung von 2 mg (2 Retardtabletten Slenyto[®] 1 mg):

- $7.998 \times 24,56 \% = 1.964$ Patienten
- $86.324 \times 24,56 \% = 21.201$ Patienten

Bei einer täglichen Dosierung von 5 mg (1 Retardtablette Slenyto[®] 5 mg):

- $7.998 \times 43,86 \% = 3.508$ Patienten
- $86.324 \times 43,86 \% = 37.862$ Patienten

Bei einer täglichen Dosierung von 10 mg (2 Retardtabletten Slenyto[®] 5 mg):

- $7.998 \times 31,58 \% = 2.526$ Patienten
- $86.324 \times 31,58 \% = 27.261$ Patienten

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten werden die GKV-relevanten Jahrestherapiekosten pro Patient mit den anteiligen Patienten je Dosierung multipliziert. Die Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt in Euro ergeben somit:

Bei einer täglichen Dosierung von 2 mg (2 Retardtabletten Slenyto[®] 1 mg):

- $927,10 \text{ €} \times 1.964 = 1.820.824,40 \text{ €}$
- $927,10 \text{ €} \times 21.201 = 19.655.447,10 \text{ €}$

Bei einer täglichen Dosierung von 5 mg (1 Retardtablette Slenyto[®] 5 mg):

- $1.879,75 \text{ €} \times 3.508 = 6.594.163,00 \text{ €}$
- $1.879,75 \text{ €} \times 37.862 = 71.171.094,50 \text{ €}$

Bei einer täglichen Dosierung von 10 mg (2 Retardtabletten Slenyto[®] 5 mg):

- $3.759,50 \text{ €} \times 2.526 = 9.496.497,00 \text{ €}$
- $3.759,50 \text{ €} \times 27.261 = 102.487.729,50 \text{ €}$

Tabelle 3-O: Herleitung der Jahrestherapiekosten für die GKV für Slenyto[®] (pro Patient und Gesamt) unter Berücksichtigung der Dosierung

Dosierung	Verteilung der Patienten anhand der maximal verabreichten Dosierung	Anzahl der Patienten in der GKV relevanten Zielpopulation ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Gesamten Jahrestherapiekosten GKV in Euro ^{b, c, d}
2 mg	24,56 %	1.964 - 21.201	927,10 €	1.820.824,40 € - 19.655.447,10 €
5 mg	43,86 %	3.508 - 37.862	1.879,75 €	6.594.163,00 € - 71.171.094,50 €
10 mg	31,58 %	2.526 - 27.261	3.759,50 €	9.496.497,00 € - 102.487.729,50 €
Gesamt	100,00 %	7.998 - 86.324		17.911.484,40 € - 193.314.271,10 €

a: Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gemäß Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5.
b: Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro unter Berücksichtigung der maximal verabreichten Dosierung wie in der Studie NEU_CH_7911 und in Tabelle 3-N dargelegt.
c: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.
d: Nach aktuellem Stand der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage III dürfen Hypnotika / Hypnogene oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel) zur Behandlung von Schlafstörungen nur in medizinisch begründeten Einzelfällen für eine länger als vier Wochen dauernde Behandlung verschrieben werden. Eine Anwendung von Hypnotika / Hypnogenen oder Sedativa ist gemäß Arzneimittel-Richtlinie, Anlage III besonders zu begründen.
€: Euro; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm
Quellen: G-BA 2017; RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018

In Summe ergeben sich GKV-relevante Jahrestherapiekosten für Slenyto[®] von 17.911.484,40 € bis 193.314.271,10 € bedingt durch die große Spanne in der Zielpopulation, die wie bereits in Modul 3.2.5 beschrieben mit Unsicherheiten behaftet ist. Da die maximalen Kosten von 193.314.271,10 € auf der theoretischen Annahme beruhen, dass 100 % der Zielpopulation von 86.324 Patienten mit einer Verteilung der maximalen Dosierung die zu irgendeinem Zeitpunkt im Verlauf der 52-Wochen dauernden Studie eingenommen wurde („maximum dose achieved“) behandelt würden, stellen die Jahrestherapiekosten eine extreme Überschätzung dar.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: BSC

Da es sich bei BSC um eine patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität handelt, ist eine Bestimmung der Jahrestherapiekosten nicht möglich.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der fehlenden therapeutischen Alternativen und des hohen therapeutischen Bedarfs stellt Slenyto eine wichtige Behandlungsoption für die Schlafstörungen im AWG dar (DGSM 2009).

Grundsätzlich erhalten die Kinder und Jugendlichen im AWG in Deutschland eine psychotherapeutische Behandlung der Grunderkrankungen Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom. Zusätzlich werden Schlafhygienemaßnahmen zur Behandlung der Schlafstörungen in den Leitlinien empfohlen (DGSM 2009). Eine medikamentöse Behandlung der Schlafstörungen, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren, wird nur zurückhaltend in Erwägung gezogen.

Die relevante Zielpopulation für die Jahre 2018-2023 für eine Therapie mit Slenyto[®] wird in Abschnitt 3.2.3 beschrieben.

Verordnungsanteil von Slenyto[®]

Für die ersten zwölf Monate nach Markteinführung von Slenyto[®] ist davon auszugehen, dass bereits bestehende „off-label“-Verordnungen der Erwachsenenformulierung des retardierten Melatonins (Circadin[®]) für Kinder im AWG in Verordnungen von Slenyto[®] geändert werden. Aus den vorliegenden Verordnungsdaten (Jahr 2017) von Circadin[®] ist von etwa 29 % der Verordnungen für Kinder und Jugendliche auszugehen (IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG 2018).

Darüber hinaus werden für die Versorgung der Zielpopulation im AWG mit Slenyto[®] die folgenden Annahmen getroffen:

Basierend auf der Zulassungsstudie NEU_CH_7911 profitierten 84,7 % der Patienten von einer Therapie mit Slenyto[®], was sich durch eine klinisch relevante Verlängerung der Gesamtschlafdauer um mindestens 45 Minuten oder durch eine Verkürzung der Schlaflatenz um mindestens 15 Minuten zeigte (EMA 2018; Maras 2018). In der Studie sprachen 15,3 % der Patienten nicht auf die maximale Dosierung von 10 mg (2 Retardtabletten Slenyto[®] 5 mg) mit einer Verlängerung der Gesamtschlafzeit um 45 Minuten und / oder einer Verkürzung der Schlaflatenz um 15 Minuten an.

Daher wird die Zielpopulation aus Abschnitt 3.2.3 um 15,3 % korrigiert. Die minimale Zielpopulation beträgt 6.774 Patienten, die maximale Zielpopulation beträgt 73.116 Patienten.

Unter der Annahme, dass im ersten Jahr 10 % der Zielpopulation erreicht werden, würden 677 bis maximal 7.312 Patienten mit Slenyto[®] behandelt werden. Bei einer durchschnittlichen Tagesdosis von 5,8 mg und einer Einnahme an 365 Tagen im Jahr würden Jahrestherapiekosten in Höhe von 1.475.216,85 € bis 15.933.213,60 € zu Lasten der GKV entstehen.

Für die Gruppe der Non-Responder wird die Annahme getroffen, dass diese initial drei Wochen lang mit einer Dosis von 2 mg, anschließend drei Wochen lang mit einer Dosis von 5 mg und nach weiterer Dosiserhöhung drei Wochen lang mit einer Dosis von 10 mg Slenyto[®] therapiert werden. Wird nach der Erhöhung der Dosis ein geringerer Behandlungserfolg festgestellt, sollte zunächst eine Verringerung auf eine niedrigere Dosis in Betracht gezogen werden, bevor ein Therapieabbruch wegen Nichtwirksamkeit erfolgt (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018). Aufgrund dessen wird die Annahme getroffen, dass vor Beendigung der Therapie zunächst eine Dosisreduktion innerhalb von drei Wochen von 10 mg auf 5 mg und anschließend von 5 mg auf 2 mg erfolgt. Für die Abschätzung der Marktdurchdringung wird für die Gruppe der Non-Responder die Annahme getroffen, dass in den ersten zwölf Monaten bei etwa einem Fünftel der relevanten Zielpopulation ein Therapieversuch mit Slenyto[®] durchgeführt wird, was einem Anteil von 3,1 % (15,3/5) der gesamten Zielpopulation im ersten Jahr entspricht.

Behandlungsdauer von Slenyto[®]

Die Behandlungsdauer variiert patientenindividuell und muss regelmäßig, mindestens alle sechs Monate, durch den behandelnden Arzt bewertet werden. Da die Schlafstörungen bei den Patienten im AWG chronisch sind, ist von der Notwendigkeit einer durchgehenden Behandlung an 365 Tagen im Jahr auszugehen (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018).

Nach aktuellem Stand der Arzneimittel-Richtlinie, gemäß Nr. 32 der Anlage III, dürfen Hypnotika / Hypnogene oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel) zur Behandlung von Schlafstörungen nur in medizinisch begründeten Einzelfällen für eine länger als vier Wochen dauernde Behandlung verschrieben werden. Eine Anwendung von Hypnotika / Hypnogenen oder Sedativa ist gemäß Arzneimittel-Richtlinie, Anlage III besonders zu begründen (G-BA 2017). InfectoPharm hat bereits am 30.07.2018 einen Antrag auf Änderung der Position 32 der Anlage III zur Arzneimittel-Richtlinie aufgrund der geänderten Versorgungssituation durch die (zum damaligen Zeitpunkt noch geplante und inzwischen stattgefundene) Einführung Slenyto[®] eingereicht. Der Unterausschuss Arzneimittel

hat am 11.12.2018 beschlossen ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage III Nr. 32 der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten.

Kontraindikationen

Kontraindikationen bestehen lediglich bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile von Slenyto® (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018). Daher wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE)

In der Studie NEU_CH_7911 haben 12,1 % der Patienten, die mit Slenyto®, gegenüber 27,9 % der Patienten, die mit BSC behandelt wurden, die Studie abgebrochen. UE, die zu einem Studienabbruch führten, wurden unter der Behandlung mit Slenyto® bei 3,33 % und unter der Behandlung mit BSC bei 1,54 % der Patienten in der Doppelblindphase (Safety-Set) registriert (Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018). Aufgrund der insgesamt guten Verträglichkeit von Slenyto® wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Therapieabbrüchen bedingt durch unerwünschte Ereignisse eingeschränkt.

Eine Unterscheidung zwischen ambulanter und stationärer Versorgung wurde nicht vorgenommen, da aufgrund der oralen Formulierung von Slenyto® und der Art der Erkrankung von einer regelhaften ambulanten Therapie der Patienten auszugehen ist (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018).

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Slenyto®

Basierend auf den Annahmen des vorherigen Abschnitts wird für das erste Jahr der Markteinführung von einer Patientenpopulation von 925 bis 9.988 Kindern und Jugendlichen ausgegangen. Dies ergibt sich aus der in Abschnitt 3.2.4 ermittelten Anzahl an Patienten aus der Zielpopulation, dem Anteil der Responder (84,7 %) und der Non-Responder (15,3 %) sowie der Annahme einer zehnpromtigen Durchdringungsrate pro Jahr für die Responder und der Annahme einer zwanzigpromtigen Durchdringungsrate für die Non-Responder.

Bei den Respondern wird von einer Behandlungsdauer von 365 Tagen pro Jahr ausgegangen. Bei einer durchschnittlichen täglichen maximalen Dosierung von 5,8 mg, unter Berücksichtigung der anteiligen maximalen Dosierungen aus der Studie NEU_CH_7911, betragen die Tagestherapiekosten zu Lasten der GKV 5,95 € pro Patient. Die GKV-Therapiekosten für die nach vorherigen Annahmen berechnete Patientenzahl liegen demnach zwischen 1.475.216,85 € und 15.933.213,60 €.

Inklusive der Kosten für die Non-Responder betragen die Gesamtkosten damit für das erste Jahr 1.608.958,29 € bis 17.376.326,88 €

Es ist in den Jahren 2018 bis 2023 mit keiner bedeutenden Veränderung bzw. Zunahme der Patientenzahlen im AWG zu rechnen (siehe Abschnitt 3.2.3). Aufgrund der getroffenen Annahmen ist die Herleitung des Versorgungsanteils mit Unsicherheiten behaftet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: BSC

Da es sich bei BSC um eine patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität handelt, ist eine Bestimmung der Jahrestherapiekosten nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Behandlungsdauer, den Therapiemodalitäten und zu den zusätzlich notwendigen GKV Leistungen wurden der Fachinformation von Slenyto[®] entnommen (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018). Die Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruht auf dem ApU für Slenyto[®], der vom pU bei der IFA gemeldet wurde. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte sind dem SGB V bzw. der AMPPreisV entnommen (BMJV 2017a, 2017b). Zusätzlich wurde zur Verteilung der Dosierungen der Studienbericht herangezogen (Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018). Für die Angaben zu Respondern und Non-Respondern wurde die Publikation von Maras et al. zu Grunde gelegt (Maras 2018). Die Angaben zu den aktuellen GKV-Verordnungen von Circadin[®] sind dem IMS Verschreibungsindex für Pharmazeutika entnommen (IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG 2018).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Auger R. R., Burgess H. J., Emens J. S. et al. 2015. *Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD): An Update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline*. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 11 (10), S. 1199–1236.
2. Belgian Health Care Knowledge Center (KCE) 2014. *Management of Autism in Children and Young People: a good clinical practice Guideline (GCP)*. Verfügbar unter: <https://kce.fgov.be/en/management-of-autism-in-children-and-young-people-a-good-clinical-practice-guideline>, abgerufen am: 12.03.2018.
3. Bruni O., Alonso-Alconada D., Besag F. et al. 2014. *Current role of melatonin in pediatric neurology: Clinical recommendations*. *Official Journal of the European Paediatric Neurology Society* 19 (2), S. 122–133.
4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) 2017a. *Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist: AM-PreisV*. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>, abgerufen am: 06.11.2018.
5. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) 2017b. *Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477): 20.12.1988*. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/SGB_5.pdf, abgerufen am: 06.03.2018.
6. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) 2018. *S1-Leitlinie: Nichtorganische Schlafstörungen (F51)*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-0121_S1_Nichtorganische_Schlafstoerungen_2018-07.pdf, abgerufen am: 23.07.2018.
7. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM), Becker H. F., Ficker J. et al. 2009. *S3-Leitlinie: Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen*. *Somnologie* 13 (1), S. 4–160.
8. European Medicines Agency (EMA) 2018. *Rapporteurs second (day 180) joint CHMP and PRAC response assessment report response assessment report*. EMEA/H/C/4425. Data on file.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *Anlage III Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und*

Absatz 3 SGB V): Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse von sonstigen Produkten. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-466/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2017-11-04.pdf, abgerufen am: 15.05.2018.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-048* Korrespondenz. Data on file.
11. Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH (IFA) 2018a. *IFA-Auftragsbestätigung [Auftrags-Nr.: 1000445731]*. Data on file.
12. Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH (IFA) 2018b. *IFA-Auftragsbestätigung [Auftrags-Nr.: 1000454136]*. Data on file.
13. IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG 2018. *Auszug aus dem IMS Verschreibungsindex für Pharmazeutika für Circadin®*. Data on file.
14. Maras A., Schroder C. M., Malow B. A. et al. 2018. *Long-Term Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder*. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 28 (Online Ahead of Print: October 11, 2018), S. 1-12.
15. Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018. *Integrated clinical and statistical report - Final Version 5.0: A randomized, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of Circadin® to alleviate sleep disturbances in children with neurodevelopmental disabilities*. NEU_CH_7911. Data on file.
16. RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018. *Fachinformation Slenyto® - 1 mg/5 mg Retardtabletten*. Data on file.
17. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2016. *Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders: A national clinical guideline*. Verfügbar unter: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign145.pdf>, abgerufen am: 12.03.2018.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Informationen sind dem Anhang I und Anhang III B der Fach- bzw. Produktinformation von Slenyto[®] entnommen worden (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018).

Anforderungen an die Diagnostik

Es sind keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik notwendig.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals inklusive spezieller Notfallmaßnahmen

Es sind keine besonderen Qualifikationen notwendig.

Anforderung an die Infrastruktur

Es bestehen keine besonderen Anforderungen.

Behandlung und Behandlungsdauer (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Dosierung

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

Slenyto[®] sollte einmal täglich, eine halbe bis eine Stunde vor dem Zubettgehen, mit oder nach der Mahlzeit eingenommen werden. Wenn der Patient vergisst, eine Tablette zur vorgegebenen Zeit einzunehmen, kann diese vor dem Zubettgehen eingenommen werden. Nach dem Zubettgehen sollte keine weitere Tablette vor der nächsten geplanten Dosis eingenommen werden.

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[®] immer noch die am besten geeignete Behandlung ist. Nach mindestens drei Monaten Behandlung sollte der Arzt den Behandlungserfolg beurteilen und erwägen, die Behandlung abzubrechen, wenn kein klinisch relevanter Behandlungserfolg festgestellt wird. Wird nach der Titration auf eine höhere Dosis ein geringerer Behandlungserfolg festgestellt, sollte der verordnende Arzt zunächst eine Verringerung auf eine niedrigere Dosis in Betracht ziehen, bevor er sich für eine vollständige Einstellung der Behandlung entscheidet.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Der Einfluss einer Nierenfunktionsstörung jeglicher Ausprägung auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Melatonin wurde nicht untersucht. Wenn Slenyto[®] bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung angewendet wird, ist Vorsicht geboten.

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Melatonin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor. Daher wird die Anwendung von Slenyto[®] bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht empfohlen.

Kinder (unter zwei Jahren)

Es gibt zur Behandlung von Schlafstörungen keinen relevanten Nutzen von Slenyto[®] bei Kindern im Alter von null bis zwei Jahren.

Art der Anwendung

Die Tabletten sind zum Einnehmen bestimmt und müssen im Ganzen geschluckt werden. Die Tablette darf nicht zerbrochen, zerdrückt oder zerkaut werden, da sie dadurch die Retardeigenschaften verliert.

Die Tabletten können in Lebensmittel wie Joghurt, Orangensaft oder Eiscreme gegeben werden, um das Schlucken zu erleichtern und die Compliance zu verbessern. Wenn die Tabletten mit Lebensmitteln oder Getränken gemischt werden, müssen diese sofort verzehrt werden. Die Mischung darf nicht aufbewahrt werden.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Melatonin oder einen der sonstigen Bestandteile. Diese umfassen gemäß Abschnitt 6.1 der Fachinformation Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B) (Ph. Eur.), Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Lactose-Monohydrat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum (nur bei 1 mg-Wirkstärke), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Carmellose Natrium (Ph. Eur.) (E466), Maltodextrin, Glucose-Monohydrat (Ph. Eur.), Lecithin (E322), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172) (nur bei 1 mg-Wirkstärke) und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Schläfrigkeit

Slenyto[®] kann Schläfrigkeit hervorrufen. Daher ist das Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden, wenn die Auswirkungen von Schläfrigkeit ein Sicherheitsrisiko darstellen könnten.

Autoimmunerkrankungen

Es liegen keine klinischen Daten über die Anwendung von Slenyto[®] bei Personen mit Autoimmunerkrankungen vor. Daher wird die Anwendung von Slenyto[®] bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen nicht empfohlen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Eine gleichzeitige Anwendung mit Fluvoxamin, Alkohol, Benzodiazepinen / Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika, Thioridazin und Imipramin wird nicht empfohlen.

Lactose

Slenyto® enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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 nachfolgend die Wechselwirkungen aufgeführt, die bei Erwachsenen bekannt sind.

Die Metabolisierung von Melatonin wird vorwiegend durch Cytochrom-P450 (CYP) 1A-Enzyme vermittelt. Daher sind Wechselwirkungen zwischen Melatonin und anderen Wirkstoffen infolge ihrer Wirkung auf CYP1A-Enzyme möglich.

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Die gleichzeitige Anwendung der folgenden Arzneimittel wird nicht empfohlen:

Fluvoxamin

Fluvoxamin erhöht den Melatoninspiegel (17-fach höhere Area-Under-the-Curve (AUC) und 12-fach höhere maximale Serumkonzentration (C_{max})), indem es seinen Stoffwechsel durch die hepatischen CYP450-Isoenzyme CYP1A2 und CYP2C19 hemmt. Die Kombination sollte vermieden werden.

Alkohol

Alkohol sollte nicht zusammen mit Melatonin eingenommen werden, da er die Wirksamkeit von Melatonin auf den Schlaf reduziert.

Benzodiazepine / Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika

Melatonin kann die sedierenden Eigenschaften von Benzodiazepinen und Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika wie Zaleplon, Zolpidem und Zopiclon verstärken. In einer klinischen Studie gab es eindeutige Hinweise auf eine vorübergehende pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Melatonin und Zolpidem eine Stunde nach der gleichzeitigen Anwendung. Die gleichzeitige Anwendung hatte im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Zolpidem eine verstärkte Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit, Gedächtnisleistung und Koordination zur Folge. Eine Kombination mit Benzodiazepinen und Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika sollte vermieden werden.

Thioridazin und Imipramin

Melatonin wurde in Studien mit Thioridazin und Imipramin, Wirkstoffen, die das zentrale Nervensystem beeinflussen, gemeinsam angewendet. In keinem Fall wurden klinisch signifikante pharmakokinetische Wechselwirkungen festgestellt. Die gleichzeitige Anwendung von Melatonin führte jedoch im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Imipramin zu einem übermäßigen Ruhegefühl und Schwierigkeiten bei der Bewältigung von Aufgaben, und im

Vergleich zur alleinigen Anwendung von Thioridazin zu einem verstärkten Gefühl von Benommenheit. Eine Kombination mit Thioridazin und Imipramin sollte vermieden werden.

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

Die gleichzeitige Einnahme der folgenden Arzneimittel sollte mit Vorsicht erfolgen:

5- oder 8-Methoxypsoralen

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die mit 5- oder 8-Methoxypsoralen (5 und 8-MOP) behandelt werden, da diese Wirkstoffe den Melatonin-Spiegel erhöhen, indem sie dessen Stoffwechsel hemmen.

Cimetidin

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die mit Cimetidin behandelt werden, einem potenten Hemmstoff bestimmter CYP450-Isoenzyme, hauptsächlich CYP1A2, da es den Plasma-Melatonin-Spiegel erhöht, indem es den Abbau von Melatonin hemmt.

Östrogene

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die mit Östrogenen (z. B. Verhütungsmittel oder Hormonersatztherapie) behandelt werden, da diese den Melatonin-Spiegel durch Hemmung des Stoffwechsels durch CYP1A1 und CYP1A2 erhöhen.

CYP1A2-Inhibitoren

CYP1A2-Inhibitoren wie Chinolone (Ciprofloxacin und Norfloxacin) können zu einer erhöhten Melatonin-Exposition führen.

CYP1A2-Induktoren

CYP1A2-Induktoren wie Carbamazepin und Rifampicin können die Plasmakonzentrationen von Melatonin reduzieren. Wenn CYP1A2-Induktoren und Melatonin gleichzeitig angewendet werden, kann daher eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Rauchen

Es ist bekannt, dass Rauchen den CYP1A2-Metabolismus induziert. Daher kann eine Dosisanpassung erforderlich sein, wenn Patienten während der Behandlung mit Melatonin aufhören zu rauchen oder mit dem Rauchen beginnen.

NSAR (Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika)

Prostaglandin-Synthesehemmer (NSAR) wie Acetylsalicylsäure und Ibuprofen, können, wenn sie abends angewendet werden, den endogenen Melatonin-Spiegel in der frühen Nacht um bis zu 75 % unterdrücken. Wenn möglich, sollte die Anwendung von NSAR am Abend vermieden werden.

Betablocker

Betablocker können die nächtliche Freisetzung von körpereigenem Melatonin unterdrücken. Sie sollten daher morgens angewendet werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation):***Schwangerschaft***

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Melatonin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Melatonin während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Endogenes Melatonin wurde in der menschlichen Muttermilch nachgewiesen. Daher wird exogenes Melatonin wahrscheinlich in die menschliche Milch ausgeschieden. Tierexperimentelle Daten ergaben Hinweise darauf, dass Melatonin über die Plazenta oder die Muttermilch auf den Fötus bzw. das gestillte Kind übergeht. Die Wirkung von Melatonin auf Neugeborene bzw. gestillte Kinder ist nicht bekannt.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Melatonin verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Melatonin zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

In Studien an adulten und juvenilen Tieren hatte Melatonin keinen Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation):

Melatonin hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Melatonin kann Schläfrigkeit hervorrufen, so dass das Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden ist, wenn die Auswirkungen der Schläfrigkeit eine Gefahr für die Sicherheit darstellen könnten.

Nebenwirkungen (gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation):***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Slenyto® in klinischen Studien waren Somnolenz, Erschöpfung, Stimmungsschwankungen, Kopfschmerzen, Reizbarkeit, Aggressivität und morgendliche Müdigkeit bei 1:100–1:10 Kindern.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Unerwünschte Reaktionen werden nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie aufgelistet. Häufigkeitskategorien sind nach folgender Konvention definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-P: Häufig aufgetretene Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Slenyto®

Systemorganklasse	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungsschwankungen, Aggressivität, Reizbarkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Kopfschmerzen, plötzliche Schlafattacken
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sinusitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung, morgendliche Müdigkeit

Die folgenden Nebenwirkungen (Häufigkeit nicht bekannt) wurden bei Off-Label-Use der Darreichungsform für Erwachsene (2 mg Melatonin-Retardtabletten) berichtet: Epilepsie, Sehstörungen, Dyspnoe, Epistaxis, Obstipation, verminderter Appetit, Schwellung des Gesichts, Hautläsion, anormales Gefühl, anormales Verhalten und Neutropenie.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation):

Für den Fall einer Überdosierung ist Schläfrigkeit zu erwarten. Die Clearance des Wirkstoffs wird innerhalb von 12 Stunden nach der Einnahme erwartet. Es ist keine besondere Behandlung erforderlich.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgende Information ist dem Anhang II Abschnitt B der Produktinformationsdatei (Product Information) von Slenyto[®] entnommen worden (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018):

- Slenyto[®] ist ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Eine sonstige Bedingung und Auflage der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird im Anhang II Abschnitt C der Fach- und Gebrauchsinformation von Slenyto[®] folgendes genannt:

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte.

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Assessment Report zu Slenyto[®] beinhaltet keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels (EMA 2018a).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Informationen wurden dem Anhang II Abschnitt D der Produktinformationsdatei (Product Information) von Slenyto[®], dem Assessment Report Abschnitt 2.11 sowie der Zusammenfassung des Risikomanagement-Plan (RMP) entnommen (EMA 2018a, 2018b; RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018).

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Es sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung notwendig.

Sicherheitsbedenken

Im Assessment Report wurden wichtige potentielle Risiken und fehlende Informationen als Sicherheitsbedenken aufgeführt (siehe Tabelle 3-Q).

Tabelle 3-Q: Zusammenfassende Tabelle der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potentielle Risiken	Verzögerung der sexuellen Reife und Entwicklung
Fehlende Informationen	Einsatz in der Schwangerschaft und Stillzeit Langzeitsicherheit bei Kindern (> zwei Jahre)
Quellen: EMA 2018a, 2018b	

Plan zur Pharmakovigilanz

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 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 (EMA 2018a).

Zusammenfassende Tabelle der Aktivitäten zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz für die Sicherheitsbedenken

Tabelle 3-R: Zusammenfassende Tabelle der Aktivitäten zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz pro Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige potentielle Risiken		
Verzögerung der sexuellen Reife und Entwicklung	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wortlaut in Fachinformation Abschnitt 4.2 „Der Patient sollte in regelmäßigen Abständen (mindestens alle 6 Monate) kontrolliert werden, um sicherzustellen, dass Slenyto® immer noch die am besten geeignete Behandlung ist.“ ○ Produktinformation Abschnitt 3 „Slenyto® dient zur Behandlung von Schlafstörungen. Sie oder Ihr Kind sollten in regelmäßigen Abständen (empfohlen alle 6 Monate) von Ihrem Arzt untersucht werden, um sicherzustellen, dass Slenyto® immer noch die richtige Behandlung für Sie/Ihr Kind ist.“ • Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine. 	<ul style="list-style-type: none"> • Beobachtung aller relevanten Sicherheitsberichte nach Markteinführung. • Berichte über die sexuelle Reife und Entwicklung werden gezielt weiterverfolgt. • RTU-Abschlussbericht über die 3-jährige Anwendung in der Zielpopulation bis April 2019 und gegebenenfalls ein weiteres Register nach April 2019.
Fehlende Informationen		
Einsatz in der Schwangerschaft und Stillzeit	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wortlaut in Fachinformation Abschnitt 4.6 „Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Melatonin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Melatonin während der Schwangerschaft vermieden werden.“ ○ Produktinformation Abschnitt 2 „Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.“ • Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine. 	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Berichterstattung über Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: <ul style="list-style-type: none"> ○ Berichte, die eine Schwangerschaft beschreiben, werden verfolgt und dokumentiert, bis das Ergebnis bekannt ist. • Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine.
Langzeitsicherheit bei Kindern (> 2 Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Indikation in Abschnitt 4.2. der Fachinformation, dass „Daten für eine Behandlung bis zu 2 Jahren vorliegen“ • Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine. 	<ul style="list-style-type: none"> • Beobachtung aller relevanten Sicherheitsberichte nach Markteinführung. • Berichte zur Langzeitanwendung werden gezielt weiterverfolgt. RTU-Abschlussbericht über die 3-jährige Anwendung in der Zielpopulation bis April 2019 und gegebenenfalls ein weiteres Register nach April 2019.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben für Abschnitte 3.4.1, 3.4.2 und 3.4.3 wurden der Fachinformation von Slenyto[®] entnommen (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018). Für die Erstellung des Abschnittes 3.4.4 wurden der EPAR sowie die Zusammenfassung des RMP verwendet (EMA 2018a, 2018b).

Eine systematische Literaturrecherche war zur Informationsbeschaffung nicht erforderlich.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2018a. *Assessment report: Slenyto*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/slenyto-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 26.10.2018.
2. European Medicines Agency (EMA) 2018b. *Summary of risk management plan for Slenyto (Melatonin)*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/slenyto-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf, abgerufen am: 23.10.2018.
3. RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018. *Fachinformation Slenyto® - 1 mg/5 mg Retardtabletten* Stand November 2018. Data on file.