

IQWiG-Berichte – Nr. 750

**Melatonin
(Schlafstörungen bei Kindern
und Jugendlichen mit Autismus-
Spektrum-Störung und / oder
Smith-Magenis-Syndrom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A19-04
Version: 1.0
Stand: 11.04.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Melatonin (Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

11.01.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-04

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Christina Braun
- Katharina Hirsch
- Simone Johner
- Christopher Kunigkeit
- Sabine Ostlender
- Inga Overesch
- Volker Vervölgyi
- Carolin Weigel

Schlagwörter: Melatonin, Ein- und Durchschlafstörungen, Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung

Keywords: Melatonin, Sleep Initiation and Maintenance Disorders, Autism Spectrum Disorder, Smith-Magenis Syndrome, Child, Adolescent, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	7
1.1 Verlauf des Projekts	7
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	8
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	8
2 Nutzenbewertung	10
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	10
2.2 Fragestellung	13
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	13
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	16
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	16
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	17
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	18
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	18
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	18
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	19
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	19
2.7.3.2 Studienpool	20
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	21
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	21
2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	21
2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	21
2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	21
2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	21
2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	22

2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	22
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	22
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	22
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	22
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	22
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	23
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	23
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	23
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	23
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	23
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	26
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	26
3.2.1	Behandlungsdauer	26
3.2.2	Verbrauch	27
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	27
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	27
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	27
3.2.6	Versorgungsanteile	27
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	27
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	29
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	29
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	29
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	30
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31
5	Literatur	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	8
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Melatonin	10
Tabelle 3: Melatonin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	12
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Melatonin	13
Tabelle 5: Melatonin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	17
Tabelle 6: Melatonin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	29
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	30
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASS	Autismus-Spektrum-Störung
BSC	Best supportive Care
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMS	Smith-Magenis-Syndrom

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Melatonin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.01.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Melatonin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.01.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Melatonin im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren.

Für die vorliegende Bewertung ergibt sich 1 Fragestellung, für die der G-BA die in Tabelle 2 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Melatonin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren	Best supportive Care ^{b, c}
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>c: Die benannte zweckmäßige Vergleichstherapie stellt in diesem Kontext das regelhafte Vorgehen in der zu beratenden Therapiesituation dar und sollte innerhalb einer geplanten Studie sowohl Bestandteil des Interventionsarms als auch des Vergleichsarms sein. Begleitende / fortführende psychotherapeutische Maßnahmen entsprechend Psychotherapierichtlinie können bei entsprechender Indikation als Bestandteil von Best supportive Care, im Rahmen einer Studie in beiden Behandlungsarmen, eingesetzt werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und benennt ebenfalls BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie. In den weiteren Ausführungen sieht er BSC aber durch eine Placebo-Kontrolle als hinreichend umgesetzt. Diese Einschränkung ist nicht sachgerecht.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 3 Monaten herangezogen.

Ergebnisse

Vom pU herangezogene Studie (NEU_CH_7911)

Der pU zieht zur Bewertung des Zusatznutzens von Melatonin die Studie NEU_CH_7911 heran. Die Studie NEU_CH_7911 ist eine doppelblinde RCT, die Melatonin gegen Placebo vergleicht. Eingeschlossen wurden 125 an Schlafstörungen leidende Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 17,5 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder bestimmten neurogenetischen Erkrankungen (z. B. Smith-Magenis-Syndrom), die unzureichend auf Schlafhygienemaßnahmen angesprochen hatten. Kinder und Jugendliche, die in der Vergangenheit noch keine dokumentierte Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) erhalten hatten, durchliefen eine 4-wöchige Basistherapie mit Schlafhygienetraining und Verhaltenstherapie. Anschließend wurden alle Kinder und Jugendlichen auf die beiden Studienarme randomisiert und erhielten für 13 Wochen (doppelt verblindet) täglich 2 mg Melatonin bzw. Placebo. Dabei war es bei Bedarf möglich, die Dosierung nach 2 Wochen auf 5 mg zu eskalieren. Auf die doppelt verblindete Phase folgte eine 91-wöchige offene Extensionsphase, in der alle Kinder und Jugendlichen Melatonin erhielten. In dieser Phase war bei Bedarf eine Eskalation der Dosierung auf 10 mg möglich, ebenso war eine Dosisreduktion möglich.

Die Studie NEU_CH_7911 ist zur Ableitung eines Zusatznutzens von Melatonin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Die in der Studie NEU_CH_7911 eingesetzte Vergleichstherapie Placebo ohne den Einsatz weiterer Maßnahmen zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität stellt keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC dar. Auch für Kinder und Jugendliche, die in der Vergangenheit unzureichend auf Schlafhygienemaßnahmen angesprochen haben, sollten während der gesamten Studiendauer bei Bedarf Maßnahmen wie Schlafhygienetrainings oder psychotherapeutische Maßnahmen, wie Verhaltenstherapien, angeboten werden. Nur so kann sichergestellt werden, dass für alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer jederzeit die Möglichkeit zu einer bestmöglichen, patientenindividuell optimierten Behandlung besteht. Diese nicht medikamentösen Maßnahmen sollten nicht nur die an der Studie teilnehmenden Kinder und Jugendlichen einbeziehen, sondern auch deren Eltern und / oder betreuenden Personen. Insgesamt ist die Studie NEU_CH_7911 somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Melatonin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Fragestellung abzuleiten und wird daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Zusammenfassung

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Melatonin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren, vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen

von Melatonin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Melatonin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Melatonin.

Tabelle 3: Melatonin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren	Best supportive Care ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. c: Die benannte zweckmäßige Vergleichstherapie stellt in diesem Kontext das regelhafte Vorgehen in der zu beratenden Therapiesituation dar und sollte innerhalb einer geplanten Studie sowohl Bestandteil des Interventionsarms als auch des Vergleichsarms sein. Begleitende / fortführende psychotherapeutische Maßnahmen entsprechend Psychotherapierichtlinie können bei entsprechender Indikation als Bestandteil von Best supportive Care, im Rahmen einer Studie in beiden Behandlungsarmen, eingesetzt werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Melatonin im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren.

Für die vorliegende Bewertung ergibt sich 1 Fragestellung, für die der G-BA die in Tabelle 4 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Melatonin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren	Best supportive Care ^{b, c}
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. c: Die benannte zweckmäßige Vergleichstherapie stellt in diesem Kontext das regelhafte Vorgehen in der zu beratenden Therapiesituation dar und sollte innerhalb einer geplanten Studie sowohl Bestandteil des Interventionsarms als auch des Vergleichsarms sein. Begleitende / fortführende psychotherapeutische Maßnahmen entsprechend Psychotherapierichtlinie können bei entsprechender Indikation als Bestandteil von Best supportive Care, im Rahmen einer Studie in beiden Behandlungsarmen, eingesetzt werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und benennt ebenfalls BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie. In den weiteren Ausführungen sieht er BSC aber durch eine Placebo-Kontrolle als hinreichend umgesetzt. Diese Einschränkung ist nicht sachgerecht (siehe Abschnitt 2.7.1).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 3 Monaten herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Melatonin (Stand zum 27.11.2018)
- bibliografische Recherche zu Melatonin (letzte Suche am 19.11.2018)

- Suche in Studienregistern zu Melatonin (letzte Suche am 19.11.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Melatonin (letzte Suche am 25.01.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Vom pU herangezogene Studie (NEU_CH_7911)

Der pU zieht zur Bewertung des Zusatznutzens von Melatonin die Studie NEU_CH_7911 heran.

Die Studie NEU_CH_7911 ist eine doppelblinde RCT, die Melatonin gegen Placebo vergleicht. Eingeschlossen wurden 125 an Schlafstörungen leidende Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 17,5 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder bestimmten neurogenetischen Erkrankungen (z. B. Smith-Magenis-Syndrom), die unzureichend auf Schlafhygienemaßnahmen angesprochen hatten. Kinder und Jugendliche, die in der Vergangenheit noch keine dokumentierte Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) erhalten hatten, durchliefen eine 4-wöchige Basistherapie mit Schlafhygienetraining und Verhaltenstherapie. Diese Phase diente auch als Auswaschphase von jeglichen Hypnotika. Alle Kinder und Jugendlichen, die nach wie vor an Schlafstörungen litten, erhielten anschließend über 2 Wochen Placebo (Run-in-Phase, einfach verblindet). Kinder und Jugendliche, die in der Vergangenheit bereits Schlafhygienemaßnahmen erhalten hatten, wurden direkt in die Run-in-Phase eingeschlossen und durchliefen nur bei Bedarf vorher eine 2-wöchige Auswaschphase. Danach wurden alle Kinder und Jugendlichen auf die beiden Studienarme randomisiert und erhielten für 13 Wochen (doppelt verblindet) täglich 2 mg Melatonin bzw. Placebo. Dabei war es bei Bedarf möglich, die Dosierung nach 2 Wochen von 2 mg auf 5 mg zu eskalieren. Auf die doppelt verblindete Phase folgte eine 91-wöchige offene Extensionsphase, in der alle Kinder und Jugendlichen Melatonin erhielten. In dieser Phase war bei Bedarf eine Eskalation der Dosierung von 2 mg auf 5 mg oder von 5 mg auf 10 mg möglich, ebenso war eine Dosisreduktion möglich, z. B. aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Abschließend folgte eine 2-wöchige Run-out-Phase, in der alle eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen Placebo erhielten.

Die Studie NEU_CH_7911 ist zur Ableitung eines Zusatznutzens von Melatonin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies wird im Folgenden begründet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie NEU_CH_7911 nicht umgesetzt

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie BSC festgelegt. Unter BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der G-BA macht keine konkreten Angaben dazu, wie die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC umzusetzen ist. Er führt aber aus, dass die benannte zweckmäßige Vergleichstherapie innerhalb einer geplanten Studie sowohl Bestandteil des Interventionsarms

als auch des Vergleichsarms sein sollte. Begleitende / fortführende psychotherapeutische Maßnahmen entsprechend Psychotherapierichtlinie können bei entsprechender Indikation als Bestandteil von Best supportive Care, im Rahmen einer Studie in beiden Behandlungsarmen, eingesetzt werden.

Zur Behandlung von Schlafstörungen stehen verschiedene nicht medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung. Beispiele hierfür sind neben Schlafhygienemaßnahmen auch psychotherapeutische Maßnahmen, einschließlich Verhaltenstherapie (z. B. Extinktion von unerwünschtem Verhalten, Bettzeitrestriktion oder geplantes Wecken des Kindes vor einem zu erwartenden uhrzeitgebundenen Anfall von Nachtangst [Pavor nocturnus]) [3-6]. Auch in Fällen, in denen Schlafhygienemaßnahmen allein nicht ausreichend waren, um die Schlafstörungen zu beheben, können sie dennoch eine wesentliche Grundlage für einen guten Schlaf darstellen [5]. Daher sollten sie auch bei Einsatz medikamentöser Therapien zur Behandlung von Schlafstörungen fortgeführt werden [6,7].

Somit stehen zu einer adäquaten Umsetzung einer BSC verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Es liegen keine Angaben dazu vor, dass die an der Studie NEU_CH_7911 teilnehmenden Kinder und Jugendlichen (sowie deren Eltern und / oder Betreuungspersonen) in der doppelt verblindeten Phase neben Melatonin bzw. Placebo entsprechende Maßnahmen zur Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität erhalten haben. Ganz im Gegenteil wurde in einem Amendement zum Studienprotokoll explizit darauf hingewiesen, dass eine Fortführung der Schlafhygienemaßnahmen während der Studie nicht erfolgen musste.

Die in der Studie NEU_CH_7911 eingesetzte Vergleichstherapie Placebo ohne den Einsatz weiterer Maßnahmen stellt somit keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC dar. Auch für Kinder und Jugendliche, die in der Vergangenheit unzureichend auf Schlafhygienemaßnahmen angesprochen haben, sollten während der gesamten Studiendauer bei Bedarf Maßnahmen wie Schlafhygienetrainings oder psychotherapeutische Maßnahmen wie Verhaltenstherapien angeboten werden. Nur so kann sichergestellt werden, dass für alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer jederzeit die Möglichkeit zu einer bestmöglichen, patientenindividuell optimierten Behandlung besteht. Diese nicht medikamentösen Maßnahmen sollten nicht nur die an der Studie teilnehmenden Kinder und Jugendlichen einbeziehen, sondern auch deren Eltern und / oder betreuenden Personen [3,6]. Insgesamt ist die Studie NEU_CH_7911 somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Melatonin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Fragestellung abzuleiten. Sie wird daher abweichend von der Einschätzung des pU für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Weitere Limitationen der Studie NEU_CH_7911

Schlafhygienemaßnahmen

Die Zulassung sieht den Einsatz von Melatonin nur dann vor, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren. Es liegen keine ausreichenden Informationen dazu vor, ob die in die Studie NEU_CH_7911 eingeschlossene Population dieses Kriterium erfüllt.

Die Erhebung der in der Vergangenheit durchgeführten Schlafhygienemaßnahmen wurde in der Studie NEU_CH_7911 durch die einzelne Frage danach abgedeckt, ob das Kind oder die / der Jugendliche bereits einmal ein Schlafhygienetraining erhalten hatte. Dies lässt unter anderem die Fragen offen, wie lange das Schlafhygienetraining her ist und was genau geschult wurde. Wer in der Vergangenheit noch kein Schlafhygienetraining erhalten hatte, erhielt in der Studie NEU_CH_7911 ein 4-wöchiges Schlafhygienetraining und Verhaltenstherapie. Dies traf auf 9 (15,0 %) Kinder und Jugendliche im Melatonin-Arm und 12 (18,5 %) Kinder und Jugendliche im Placeboarm zu. Zu diesem Schlafhygienetraining liegen in den Studienunterlagen keine weiteren Informationen vor.

Des Weiteren ist fraglich, ob eine Basistherapie von 4 Wochen mit einem Schlafhygienetraining und Verhaltenstherapie ausreichend ist, um auf ein unzureichendes Ansprechen auf Schlafhygienemaßnahmen zu schließen. Beispielsweise umfassen die kognitiv-behavioralen Behandlungsprogramme, die die S1-Leitlinie Nichtorganische Schlafstörungen [3] empfiehlt, 6 Sitzungen für die Eltern bzw. deren Kinder. Eine Begründung für die Wahl eines 4-wöchigen Zeitraums für die Basistherapie gibt der pU nicht an.

Studiendauer

Die doppelblinde, direkt vergleichende Phase der Studie NEU_CH_7911 hatte eine Dauer von 13 Wochen. Eine Studiendauer von mindestens 3 Monaten wird zwar als ausreichend zur Bewertung des Zusatznutzens angesehen. Dennoch ist eine längere Studiendauer wünschenswert, um aussagekräftige Schlussfolgerungen zu langfristigen klinischen Verbesserungen zu treffen, zumal Melatonin als Dauermedikation vorgesehen ist.

Darüber hinaus war während der nur 13-wöchigen Behandlungsphase in der Studie NEU_CH_7911 keine Ausschöpfung der gemäß Zulassung vorgesehenen Dosierung von Melatonin bis auf 10 mg möglich.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Melatonin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren, vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Melatonin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Melatonin legt der pU keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Melatonin für das vorliegende Anwendungsgebiet ist damit nicht belegt.

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Melatonin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Melatonin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren	Best supportive Care ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. c: Die benannte zweckmäßige Vergleichstherapie stellt in diesem Kontext das regelhafte Vorgehen in der zu beratenden Therapiesituation dar und sollte innerhalb einer geplanten Studie sowohl Bestandteil des Interventionsarms als auch des Vergleichsarms sein. Begleitende / fortführende psychotherapeutische Maßnahmen entsprechend Psychotherapierichtlinie können bei entsprechender Indikation als Bestandteil von Best supportive Care, im Rahmen einer Studie in beiden Behandlungsarmen, eingesetzt werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der von ihm herangezogenen Studie für Melatonin im Vergleich zu BSC einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt zunächst BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie. BSC wird als diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Dies entspricht der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA. In der weiteren Beschreibung der Vergleichstherapie gibt der pU jedoch an, dass BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet nach unzureichender Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) in Form von Placebo instrumentalisiert wird. Der pU begründet diese Spezifizierung damit, dass es sich bei den geeigneten Psychotherapien im Anwendungsgebiet um verhaltenstherapeutische Maßnahmen (Schlafhygiene) handle. Andere Psychotherapien könnten nicht klar von den sonstigen therapeutischen Maßnahmen, die die Kinder und Jugendlichen für die vorliegenden Erkrankungen erhalten, getrennt werden. Da Verhaltenstherapien (Schlafhygienemaßnahmen) entsprechend des vorliegenden Anwendungsgebiets bereits durchgeführt worden sein müssen, ohne ausreichende Wirkung gezeigt zu haben, bedeutet BSC aus Sicht des pU im vorliegenden Anwendungsgebiet eine beobachtende und abwartende Strategie, die sich in einem placebokontrollierten Arm widerspiegelt.

Das Vorgehen des pU in der Spezifizierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ist nicht adäquat. Wie der pU selbst beschreibt, stehen zur Behandlung von Schlafstörungen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Beispiele hierfür sind neben Schlafhygienemaßnahmen auch psychotherapeutische Maßnahmen, einschließlich Verhaltenstherapie (z. B. Extinktion von unerwünschtem Verhalten, Bettzeitrestriktion oder geplantes Wecken des Kindes vor einem zu erwartenden uhrzeitgebundenen Anfall von Nachtangst [Pavor nocturnus]) [3-6] (siehe auch Abschnitt 2.3). Im Sinne einer bestmöglichen, patientenindividuell optimierten, unterstützenden Behandlung sind diese Maßnahmen Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Auch in Fällen, in denen Schlafhygienemaßnahmen allein nicht ausreichend waren, um die Schlafstörungen zu beheben, können sie dennoch eine wesentliche Grundlage für einen guten Schlaf darstellen [5]. Damit sind auch im vorliegenden Anwendungsgebiet Schlafhygienemaßnahmen als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC zu sehen. Placebo ohne den Einbezug weiterer Maßnahmen stellt somit keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC dar.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Slenyto (d. h. verzögert freigesetztem Melatonin) zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom bei unzureichendem Ansprechen auf Schlafhygienemaßnahmen im Vergleich zu BSC unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit).

Die Fragestellung des pU ist nur teilweise adäquat. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt im vorliegenden Bericht für den Wirkstoff Melatonin, die Fragestellung ist somit nicht per se auf die verzögert freigesetzte Form des Wirkstoffs beschränkt (siehe auch Abschnitt zu Einschlusskriterien).

Einschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien des pU sind weitgehend adäquat.

Allerdings beschränkt der pU die Einschlusskriterien für die Intervention auf retardierte Formulierungen von Melatonin. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da Studien, die schnell freisetzendes Melatonin untersuchen, nicht zwangsläufig irrelevant für die vorliegende Fragestellung sein müssen. Der pU äußert sich nicht dazu, inwiefern die Ergebnisse solcher Studien auf die vorliegende Fragestellung übertragbar wären. Für die Vergleichstherapie macht der pU keine Einschränkungen, beschreibt aber analog zu Modul 3 A, dass er die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC als Placebo instrumentalisiert (zur Kommentierung siehe Abschnitt 2.7.1). Die vom pU angegebene Studiendauer von mindestens 3 Monaten wird als ausreichend zur Bewertung des Zusatznutzens angesehen. Eine längere Studiendauer ist jedoch wünschenswert, um aussagekräftige Schlussfolgerungen zu langfristigen klinischen Verbesserungen zu treffen, zumal Melatonin als Dauermedikation vorgesehen ist.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Die Suchstrategien in MEDLINE, Embase und Central wurden nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt. Der pU hat mit den Phrasen der indikationsbezogenen Freitextbegriffe sowie den Verzicht auf Trunkierungen die Suchen stark eingeschränkt. Zudem verwendet der pU in MEDLINE und Central neben dem Schlagwort „Autistic Disorder“ nicht die übergeordneten Schlagwörter „Autism Spectrum Disorder“ und „Child Development Disorders, Pervasive“. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind. Beispielsweise wird in MEDLINE eine Publikation [8] aus einer systematischen Übersicht [9] zur selben Intervention und Indikation nicht gefunden, obwohl die Publikation in MEDLINE indexiert ist.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in ClinicalTrials.gov in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU führte die Suche nach dem Wirkstoff im Feld für die Indikation durch.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der bibliografischen Recherche und der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurden keine relevanten Studien zu Melatonin im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Melatonin im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst die Studie NEU_CH_7911.

In der vom pU eingeschlossenen Studie wurde die von G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt (siehe Abschnitt 2.3). Die Studie ist für die Ableitung eines Zusatznutzens von Melatonin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht geeignet.

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

Es liegen keine geeigneten Ergebnisse aus RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Melatonin gegenüber BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Die Angaben des pU zu den Ergebnissen werden daher nicht kommentiert.

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Melatonin herangezogen.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Melatonin herangezogen.

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Melatonin herangezogen.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Aussagen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm eingeschlossene Studie NEU_CH_7911. Diese Studie ist jedoch zur Bewertung des Zusatznutzens von Melatonin im Vergleich zu BSC nicht geeignet. Grund hierfür ist die nicht adäquat umgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie BSC (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Melatonin zur Therapie von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren, basieren auf den Ergebnissen der Studie NEU_CH_7911. Der pU leitet auf Basis von Vorteilen in der Morbidität (Gesamtschlafdauer und Schlaflatenz) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht geteilt. Die vom pU vorgelegten Daten sind aufgrund der nicht adäquat umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu beantworten (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Melatonin eingesetzt.

2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Melatonin herangezogen.

2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Da in die vorliegende Nutzenbewertung keine Studie eingeschlossen wird, wird die Patientenrelevanz der vom pU betrachteten Endpunkte nicht kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankungen Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und Smith-Magenis-Syndrom (SMS) nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation von Melatonin charakterisiert er korrekt gemäß der Zulassung als Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Schlafstörungen mit ASS und / oder SMS, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren [10].

Nach Angabe des pU fallen unter ASS folgende Diagnosen und ICD-10 Ziffern: frühkindlicher Autismus (F84.0), atypischer Autismus (F84.1), Asperger-Syndrom (F84.5), sonstige und tiefgreifende Entwicklungsstörungen (F84.8) und nicht näher bezeichnete Entwicklungsstörungen (F84.9). In seiner Operationalisierung nicht enthalten sind die Diagnosen Rett-Syndrom (F84.2), andere desintegrative Störung des Kindesalters (F84.3) sowie überaktive Störung mit Intelligenzminderung und Bewegungsstereotypien (F84.4).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht für die Zielpopulation ein hoher Bedarf nach einem speziell für Kinder und Jugendliche entwickelten und klinisch untersuchten Arzneimittel. Er beschreibt, dass es neben Melatonin keine weiteren medikamentösen Behandlungsempfehlungen gibt und die medikamentöse Behandlung bisher Off-label stattfand.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt auf Basis einer orientierenden Recherche die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zunächst getrennt für ASS und SMS in jeweils 3 Schritten und führt die Angaben anschließend zusammen. Für seine Berechnung setzt der pU einen Bevölkerungstand von 12 798 869 Kindern und Jugendlichen von 2 bis einschließlich 18 Jahren in der BRD an (Stichtag 31.12.2017) [11].

Patientinnen und Patienten mit ASS

Im 1. Schritt identifiziert der pU eine systematische Übersicht zu internationalen epidemiologischen Angaben von Autismus (autistic disorder) und anderen tiefgreifenden Entwicklungsstörungen (pervasive developmental disorders) von Elsabbagh et al. (2012) [12]. Aufgrund von Änderungen in den Diagnosekriterien, die an den aktuellen Stand der Forschung angepasst wurden, unterscheidet die systematische Übersicht zwischen Angaben aus der Zeit vor beziehungsweise ab dem Jahr 2000. Der pU zieht die in der Publikation angegebene

Prävalenzrate für Autismus und andere tiefgreifende Entwicklungsstörungen für die Region Europa von 0,3 % bis 1,16 % basierend auf Studien ab dem Jahr 2000 heran.

Im 2. Schritt bestimmt der pU den Anteil der Kinder und Jugendlichen mit ASS, die unter Schlafstörungen leiden. Dazu zieht er eine klinische Leitlinie des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) heran und entnimmt dieser eine Spanne von 31 % bis 88 % [13].

Im 3. Schritt setzt der pU einen Anteil von 75 % für betroffene Kinder und Jugendliche mit einer Schlafstörung an, die unzureichend auf verhaltenstherapeutische Maßnahmen (Schlafhygienemaßnahmen) angesprochen haben und verweist als Quelle auf 2 Publikationen [14,15].

Die beschriebenen Anteile wendet er auf die 12 798 869 Kinder und Jugendlichen von 2 bis 18 Jahren an und berechnet so 8 928 bis 97 989 Patientinnen und Patienten mit ASS und einer Schlafstörung, die unzureichend auf verhaltenstherapeutische Maßnahmen (Schlafhygienemaßnahmen) angesprochen haben.

Patientinnen und Patienten mit SMS

Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SMS und einer Schlafstörung, die unzureichend auf verhaltenstherapeutische Maßnahmen (Schlafhygienemaßnahmen) angesprochen haben wählt der pU ein vergleichbares Vorgehen.

Für die Angaben zur Prävalenz zieht der pU 2 Quellen heran, für die Untergrenze eine Publikation von Leersnyder (2006) [16] mit einer Prävalenzrate von 0,004 % und für die Obergrenze eine Angabe der European Medicines Agency (EMA) [17] mit einer Prävalenzrate von 0,010 %.

Im 2. Schritt bestimmt der pU den Anteil der Kinder und Jugendlichen mit SMS, die unter Schlafstörungen leiden. Aus den Publikationen von Greenberg et al. (1996) [18], Heussler (2016) [19] und Smith et al. (1998) [20] leitet er eine Spanne von 62 % bis 100 % ab. Die Obergrenze stützt er mit weiteren Angaben [21,22].

Im 3. Schritt zieht er den Anteil von 75 % der betroffenen Kinder und Jugendlichen mit einer Schlafstörung, die unzureichend auf verhaltenstherapeutische Maßnahmen (Schlafhygienemaßnahmen) angesprochen haben heran, den er bereits für ASS verwendet hat [14,15].

Auch die für SMS ermittelten Anteile wendet er auf die 12 798 869 Kinder und Jugendlichen von 2 bis 18 Jahren an und berechnet so 239 bis 960 Patientinnen und Patienten mit SMS und einer Schlafstörung, die unzureichend auf verhaltenstherapeutische Maßnahmen (Schlafhygienemaßnahmen) angesprochen haben.

Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU addiert die berechneten Patientinnen und Patienten mit ASS und SMS und ermittelt unter Anwendung eines GKV-Anteils von 87,24 % [23,24] eine Spanne von 7 998 bis 86 324 Kindern und Jugendlichen in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU zur Ermittlung der Patientenzahl mit ASS

Die systematische Übersicht von Elsabbagh et al. (2012) [12], aus der der pU die Prävalenzrate heranzieht, enthält in den Einschlusskriterien keine Abgrenzung nach ICD-10 Ziffern. Daher ist unklar ob die eingeschlossenen Studien der Übersicht mit der Operationalisierung des pUs übereinstimmen (beispielsweise ist fraglich ob Patientinnen und Patienten mit Asperger-Syndrom eingeschlossen wurden oder nicht).

Um die Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit ASS, die unter Schlafstörungen leiden, zu bestimmen, zieht der pU eine Leitlinie des NICE heran [13]. Der vom pU herangezogene Anteil von 31 % bis 88 % entspricht dem angegebenen 95 %-Konfidenzintervall für einen Punktschätzer von 61 % für den Sammelbegriff „autism spectrum disorders“. Die Leitlinie weist jedoch für Autismus (gemeint ist hier der frühkindliche Autismus) und „autism spectrum disorders“ separate Anteile aus. Da der frühkindliche Autismus zum Anwendungsgebiet zählt, sollte die Spanne statt ausschließlich aus dem Konfidenzintervall für „autism spectrum disorders“ aus den Angaben für Autismus und für „autism spectrum disorders“ gebildet werden. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Leitlinie unter „autism spectrum disorders“ alle ICD-10 Ziffern der Kategorie F84 subsumiert, auch F84.2, F84.3 und F84.4, welche vom pU nicht darunter verstanden werden.

Der Anteil an betroffenen Kindern und Jugendlichen mit einer Schlafstörung, die unzureichend auf verhaltenstherapeutische Maßnahmen (Schlafhygienemaßnahmen) angesprochen haben, in Höhe von 75 % kann in den beiden angegebenen Quellen [14,15] nicht nachvollzogen werden. In der Publikation von Gringras et al. 2017 [25] findet sich zwar in der Einführung folgender Hinweis zur Erstlinientherapie bei Kindern und Jugendlichen mit ASS und SMS, die unter Schlafstörungen leiden: „parent-directed behavioral sleep interventions [...] with reportedly a 25 % response rate“ (S. 948). Diese Angabe lässt sich in den in der Publikation angegebenen Literaturverweisen jedoch nicht nachvollziehen.

Bewertung des Vorgehens des pU zur Ermittlung der Patientenzahl mit SMS

Die Publikation von Leersnyder (2006) [16], die der pU zur Bestimmung der Prävalenz von SMS heranzieht, ist keine epidemiologische Studie. Die Angabe bezieht sich nach Aussage des pU auf eine Studie von Greenberg et al. (1991) [26]. In dieser klinischen Studie wurde in einer Region der USA (Harris County, Texas) über einen Zeitraum von 2 Jahren bei 4 Kindern die Erkrankung SMS festgestellt, was nach Angaben der Autoren auf eine minimale Geburtenprävalenz von 0,004 % hinweist. Welche Quelle der Prävalenzangabe in der Publikation der EMA zugrunde liegt, ist nicht nachvollziehbar [17].

Die Kritikpunkte zum Anteil der Betroffenen, die unzureichend auf verhaltenstherapeutische Maßnahmen (Schlafhygienemaßnahmen) angesprochen haben, aus dem Abschnitt ASS gelten auch hier, da dieser vom pU auch für SMS angesetzt wurde.

Gesamtbewertung der Angaben des pU zur Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation

Es lässt sich festhalten, dass sowohl der Sammelbegriff ASS als auch die Begriffe Schlafstörungen und Schlafhygienemaßnahmen in den unterschiedlichen Publikationen nicht einheitlich verwendet werden. Aufgrund der weiteren aufgeführten Kritikpunkte ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher.

Die Definition des Anwendungsgebietes enthält eine und / oder Verknüpfung der beiden Erkrankungen (mit ASS und / oder SMS). Im Zuge der Berechnung der Patientenzahlen geht der pU hierauf nicht weiter ein. An anderer Stelle im Dossier schreibt er, dass „bei 93 % der Patienten mit Smith-Magenis-Syndrom gleichzeitig Symptome einer Autismus-Spektrum-Störung auftreten“ (Moduls 3 A, S. 19). Dies hätte bei der Ermittlung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation berücksichtigt werden müssen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Für ASS geht der pU bis zum Jahr 2023 von einer konstanten Inzidenzrate von 0,043 % bis 0,086 % aus; für SMS von 0,004 %. Er rechnet somit in beiden Fällen trotz demografischer Entwicklungen nicht mit einer wesentlichen Veränderung der Inzidenz. Für die Prävalenz sind nach seiner Aussage in den kommenden 5 Jahren für beide Krankheitsgebiete ebenfalls keine relevanten Veränderungen zu erwarten.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie BSC festgelegt. Unter BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht für Melatonin von einer kontinuierlichen Therapie an 365 Tagen pro Jahr aus. Dies entspricht der Dossievorlage bei Wirkstoffen, für die keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist. Es ist zu beachten, dass laut Zulassung Daten für eine Behandlungsdauer von

bis zu 2 Jahren vorliegen. Die Patientinnen und Patienten sollten regelmäßig, mindestens aber alle 6 Monate, ärztlich kontrolliert werden um sicherzustellen, dass Slenyto immer noch die am besten geeignete Behandlung ist. Nach mindestens 3 Monaten Behandlung sollte die Ärztin oder der Arzt den Behandlungserfolg beurteilen. Sofern kein relevanter Behandlungserfolg festgestellt werden kann, ist zu erwägen, die Behandlung abubrechen [10].

3.2.2 Verbrauch

Laut pU beträgt die Anfangsdosis von Melatonin 1-mal täglich 2 mg, bei unzureichendem Ansprechen kann eine Erhöhung zunächst auf 5 mg und maximal auf 10 mg erfolgen. Der pU stellt dies mittels einer Spanne von 2 mg bis 10 mg dar.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Melatonin ist in 2 Wirkstärken erhältlich, 1 mg und 5 mg Retardtabletten. Die Angaben des pU zu den Kosten von Melatonin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2019, der erstmaligen Listung, wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies entspricht der Zulassung [10].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Auf Basis der Verbrauchsspanne von 2 mg bis 10 mg ermittelt der pU für Melatonin Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 927,10 € bis 3759,50 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU nimmt an, dass die bereits bestehenden Off-Label-Verordnungen für das Präparat Circadin (Wirkstoff Melatonin) für Kinder und Jugendliche, die in das Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels fallen, entsprechend geändert werden. Dem pU liegen Verordnungsdaten aus dem Jahr 2017 vor, nach denen ca. 29 % der Verordnungen von Circadin – das eigentlich für die kurzzeitige Behandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen ab 55 Jahren zugelassen ist [27] – Kinder und Jugendliche betreffen [28]. Der pU geht auf Basis der Zulassungsstudie NEU_CH_7911 davon aus, dass 84,7 % der Patientinnen und Patienten in der berechneten GKV-Zielpopulation von Melatonin profitieren werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Sowohl der Sammelbegriff ASS als auch die Begriffe Schlafstörungen und Schlafhygienemaßnahmen werden in den unterschiedlichen Publikationen uneinheitlich

verwendet. Aufgrund der aufgeführten Kritikpunkte ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Melatonin sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Melatonin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren	Best supportive Care ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. c: Die benannte zweckmäßige Vergleichstherapie stellt in diesem Kontext das regelhafte Vorgehen in der zu beratenden Therapiesituation dar und sollte innerhalb einer geplanten Studie sowohl Bestandteil des Interventionsarms als auch des Vergleichsarms sein. Begleitende / fortführende psychotherapeutische Maßnahmen entsprechend Psychotherapierichtlinie können bei entsprechender Indikation als Bestandteil von Best supportive Care, im Rahmen einer Studie in beiden Behandlungsarmen, eingesetzt werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Melatonin	Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Schlafstörungen mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren.	7998 bis 86 324	Die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist aufgrund unterschiedlicher Schwächen in der Herleitung des pU unsicher.

a: Angabe des pU
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Melatonin	Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Schlafstörungen mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren.	927,10–3759,50	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.

a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Aus der Fachinformation von Slenyto® ergeben sich folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Dosierung

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

Dauer der Behandlung und Kontrolle der Behandlung

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

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

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

Ausführlichere Informationen sind der vollständigen Fachinformation zu entnehmen.

Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

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

Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Der Antragsteller hat die Machbarkeit einer Studie / Registrierung zur Überwachung und Bewertung von Veränderungen in der pubertären Entwicklung (z. B. Beginn der Pubertät oder maximale Körpergröße) diskutiert. Der Antragsteller stimmte auch zu, eine nicht-interventionelle Post-Autorisation-Sicherheitsstudie (PASS) zu sponsern, falls Evidenz für pubertäre Entwicklungsstörungen aus der Post-Marketing- oder der NEU_CH_7911 / RTU-Studie vorliegen.

Darüber hinaus erklärte sich der Antragsteller bereit, bis April 2019 Daten von der langfristigen Nachbeobachtung (RTU) und Neu_CH_7911 Studie vorzulegen, um die Langzeitsicherheit zu bewerten.

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

Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. Nichtorganische Schlafstörungen (F51) [online]. 07.2018 [Zugriff: 17.01.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-0121_S1_Nichtorganische_Schlafstoerungen_2018-07.pdf.
4. Nunes ML, Bruni O. Insomnia in childhood and adolescence: clinical aspects, diagnosis, and therapeutic approach. *J Pediatr* 2015; 91(1): 26-35.
5. Vriend JL, Corkum PV, Moon EC, Smith IM. Behavioral interventions for sleep problems in children with autism spectrum disorders: current findings and future directions. *J Pediatr Psychol* 2011; 36(9): 1017-1029.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders: a national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2016. (SIGN Publications; Band 145). URL: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign145.pdf>.
7. G. V, Holdt Henningsen K, Eyssen M, Benahmed N, Christiaens W, Bouchez MH et al. Management of autism in children and young people: a good clinical practice guideline (GCP) [online]. 04.11.2014 [Zugriff: 22.03.2019]. (KCE Reports; Band 233). URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_233_Autism_Report_0.pdf.
8. Wasdell MB, Jan JE, Bomben MM, Freeman RD, Rietveld WJ, Tai J et al. A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *J Pineal Res* 2008; 44(1): 57-64.
9. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53(9): 783-792.
10. RAD Neurim Pharmaceuticals. Fachinformation Slenyto: 1 mg/5 mg Retardtabletten. 11.2018.

11. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre; Ergebnis 12411-0005 [online]. [Zugriff: 28.11.2018]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=CC09A7E574AA01708EF9E5EE1BC7CC27.tomcat_GO_1_3?operation=previous&levelindex=3&step=2&titel=Tabellenaufbau&levelid=1533742068210&levelid=1533741786939.
12. Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcín C et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res* 2012; 5(3): 160-179.
13. National Institute for Health Care Excellence. Autism: recognition, referral and diagnosis of children and young people on the autism spectrum [online]. 09.2011 (NICE Clinical Guidelines; Band 128). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0042124/>.
14. Malow B, Adkins KW, McGrew SG, Wang L, Goldman SE, Fawkes D et al. Melatonin for sleep in children with autism: a controlled trial examining dose, tolerability, and outcomes. *J Autism Dev Disord* 2011; 42(8): 1729-1738.
15. Gringras P, Gamble C, Jones AP, Wiggs L, Williamson PR, Sutcliffe A et al. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders. *Br Med J* 2012; 345: e6664.
16. De Leersnyder H. Inverted rhythm of melatonin secretion in Smith-Magenis syndrome: from symptoms to treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17(7): 291-298.
17. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: acebutolol hydrochloride for the treatment of Smith Magenis syndrome [online]. 07.11.2016 [Zugriff: 16.02.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2016/11/WC500216116.pdf.
18. Greenberg F, Lewis RA, Potocki L, Glaze D, Parke J, Killian J et al. Multi-disciplinary clinical study of Smith-Magenis syndrome (deletion 17p11.2). *Am J Med Genet* 1996; 62(3): 247-254.
19. Heussler HS. Management of sleep disorders in neurodevelopmental disorders and genetic syndromes. *Curr Opin Psychiatry* 2016; 29(2): 138-143.
20. Smith ACM, Dykens E, Greenberg F. Sleep disturbance in Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 81(2): 186-191.
21. Potocki L, Glaze D, Tan DX, Park SS, Kashork CD, Shaffer LG et al. Circadian rhythm abnormalities of melatonin in Smith-Magenis syndrome. *J Med Genet* 2000; 37(6): 428-433.
22. De Leersnyder H, De Blois MC, Claustrat B, Romana S, Albrecht U, Kleist-Retzow JC et al. Inversion of the circadian rhythm of melatonin in the Smith-Magenis syndrome. *The Journal of pediatrics* 2001; 139(1): 111-116.

23. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. [Zugriff: 06.08.2018]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060.html;jsessionid=612CBA6C94056957E10657AFEB78DAC4.InternetLive1>.
24. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 06.2018 [Zugriff: 08.08.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf.
25. Gringras P, Nir T, Breddy J, Frydman-Marom A, Findling RL. Efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017; 56(11): 948-957.
26. Greenberg F, Guzzetta V, Montes de Oca-Luna R, Magenis RE, Smith ACM, Richter SF et al. Molecular analysis of the Smith-Magenis syndrome: a possible contiguous-gene syndrome associated with del(17)(p11.2). *Am J Hum Genet* 1991; 49(6): 1207-1218.
27. RAD Neurim Pharmaceuticals. Circadin: Fachinformation [online]. 2015 [Zugriff: 20.02.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
28. Iqvia Commercial. Auszug aus dem IMS Verschreibungsindex für Pharmazeutika für Circadin.