



IQWiG-Berichte – Nr. 782

**Melatonin
(Schlafstörungen bei Kindern
und Jugendlichen mit
Autismus-Spektrum-Störung
und / oder Smith-Magenis-
Syndrom) –**

Addendum zum Auftrag A19-04

Addendum

Auftrag: A19-47
Version: 1.0
Stand: 14.06.2019

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) – Addendum zum Auftrag A19-04

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

27.05.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-47

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Natalia Wolfram
- Gertrud Egger
- Charlotte Guddat
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Melatonin, Ein- und Durchschlafstörungen, Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung, NCT01906866

Keywords: Melatonin, Sleep Initiation and Maintenance Disorders, Autism Spectrum Disorder, Smith-Magenis Syndrome, Child, Adolescent, Benefit Assessment, NCT01906866

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Studienbeschreibung.....	2
2.2 Patientencharakteristika	3
2.3 Ergebnisse	4
2.3.1 Eingeschlossene Endpunkte	4
2.3.2 Verzerrungspotenzial.....	5
2.3.3 Ergebnisse.....	6
2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	10
2.5 Zusammenfassung.....	10
2.6 Liste der Quellen für die Studie NEU_CH_7911	11
3 Literatur	12
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	15
Anhang B – Kommentare zu den Endpunkten und ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu schlafbezogenen Endpunkten	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT / Non-RCT, direkter Vergleich: Melatonin vs. Placebo	1
Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Melatonin vs. Placebo	1
Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Melatonin vs. Placebo.....	3
Tabelle 4: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Melatonin vs. Placebo	5
Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Melatonin vs. Placebo	6
Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Melatonin vs. Placebo	7
Tabelle 7: Ergebnisse (Endpunkte zu Eltern bzw. den betreuenden Personen) – RCT, direkter Vergleich: Melatonin vs. Placebo	9
Tabelle 8: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Melatonin vs. Placebo	16
Tabelle 9: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Melatonin vs. Placebo	17
Tabelle 10: Ergänzende Ergebnisse (Gesamtschlafdauer und Schlaflatenz) – RCT, direkter Vergleich: Melatonin vs. Placebo	20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CGAS	Children´s Global Assessment Scale
CSDI	Composite Sleep Disturbance Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ESS	Epworth Sleepiness Scale
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SDQ	Strength and Difficulties Questionnaire
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 27.05.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-04 (Melatonin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seinem Dossier hatte der pharmazeutische Unternehmer (pU) die Studie NEU_CH_7911 vorgelegt [2]. In dieser randomisierten kontrollierten Studie (RCT) wurde Melatonin gegen Placebo verglichen bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 2 bis 17,5 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder bestimmten neurogenetischen Erkrankungen, die an Schlafstörungen leiden. Diese Studie wurde nicht für die Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossen, weil die Behandlung in der Vergleichsgruppe nicht der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best supportive Care) entsprach [1].

Der G-BA hat das IQWiG nach der mündlichen Anhörung zur Dossierbewertung A19-04 mit der Bewertung der Studie NEU_CH_7911 beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Wie in der Dossierbewertung A19-04 ausführlich begründet, wurde die vom pU vorgelegte Studie NEU_CH_7911 zum Vergleich von Melatonin mit Placebo nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, weil die Behandlung in der Vergleichsgruppe nicht der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best supportive Care) entsprach [1]. Die Einschätzungen in den beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen waren hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie widersprüchlich. Teilweise sahen die Stellungnehmenden die zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt, teilweise bestätigten sie die Einschätzung der Nutzenbewertung A19-04 [3-5].

In den nachfolgenden Textabschnitten 2.1 bis 2.5 wird die Studie NEU_CH_7911 dem Auftrag des G-BA entsprechend beschrieben und bewertet. Die Quellen für die Studie NEU_CH_7911 befinden sich im Abschnitt 2.6.

2.1 Studienbeschreibung

Tabelle 1 und Tabelle 2 beschreiben die Studie NEU_CH_7911.

Tabelle 1: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT / Non-RCT, direkter Vergleich: Melatonin vs. Placebo

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
NEU_CH_7911	RCT, doppelblind, parallel	Kinder und Jugendliche (2-17,5 Jahre) mit Autismus-Spektrum- Störung oder neurogenetischen Erkrankungen ^b , die an Schlafstörungen ^c leiden	Melatonin (N = 60) Placebo (N = 65)	Screening: 4 Wochen vor Randomisierung ^d Run-in-Phase ^e : 2 Wochen Randomisierte Behandlungsphase: 13 Wochen Extensionsphase ^f : 91 Wochen Run-out-Phase ^g : 2 Wochen	10 Studienzentren in Europa (Großbritannien, Frankreich, Niederlande und Finnland) und 14 Studienzentren in den Vereinigten Staaten von Amerika 01/2014 – 02/2018	primär: TST sekundär: Morbidität, UEs, inklusive Todesfälle
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.</p> <p>b: laut Studienprotokoll zählen dazu folgende Erkrankungen: Smith-Magenis-Syndrom, Angelman-Syndrom und Bourneville`s Syndrom (tuberöse Sklerose)</p> <p>c: in 3 von 5 Nächten mindestens 3 Monate Schlafstörungen mit ≤ 6 Stunden Durchschlafzeit und / oder $\geq 0,5$ Stunden Schlaflatenz nachdem das Licht ausgeschaltet wurde; Beurteilung auf Basis der Berichte der Eltern und der Krankengeschichte.</p> <p>d: Kinder und Jugendliche, die in der Vergangenheit noch keine dokumentierte Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) erhalten hatten, durchliefen eine 4-wöchige Basistherapie mit Schlafhygienetraining und Verhaltenstherapie</p> <p>e: Alle Kinder und Jugendliche erhielten in diesem Zeitraum Placebo (einfach verblindet)</p> <p>f: in der offenen Extensionsphase erhielten alle Kinder und Jugendliche Melatonin. Diese Phase ist für die Auswertung der Studie nicht relevant und wird in den nachfolgenden Tabellen nicht betrachtet.</p> <p>g: Alle Kinder und Jugendliche erhielten in diesem Zeitraum Placebo.</p> <p>N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TST: Total Sleep Time (Gesamtschlafdauer); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Melatonin vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitbehandlung
NEU_CH_7911 ^a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Melatonin 2 mg 1x täglich für die ersten 3 Wochen ▪ Danach Dosisanpassung auf 5 mg täglich möglich^b ▪ Dosisreduktion von 5 mg auf 2 mg täglich waren erlaubt 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 1x täglich ▪ Anpassung der Placebogabe entsprechend möglich^b 	<p>Vorbereitung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Auswaschphase und (für Patientinnen und Patienten, die noch keine Schlafhygiene bzw. Verhaltensintervention erhalten haben) Durchführung eines Schlafhygienetrainings und Verhaltenstherapie <p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fortführung der Schlafhygienemaßnahmen während der Studie musste nicht erfolgen
<p>a: die Angaben zu Intervention beziehen sich ausschließlich auf die randomisierte Behandlungsphase b: für die Entscheidung zur Dosisanpassung waren im Studienprotokoll Kriterien eines unzureichenden Ansprechens definiert RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>			

Bei der Studie NEU_CH_7911 handelt es sich um eine doppelblinde RCT, in der der Wirkstoff Melatonin im Vergleich zu Placebo untersucht wurde. In die Studie wurden Kinder und Jugendliche mit Autismus-Spektrum-Störung oder neurogenetischen Erkrankungen wie z. B. Smith-Magenis-Syndrom im Alter von 2 bis 17,5 Jahren eingeschlossen, die an Schlafstörungen leiden.

Die Studie setzte sich aus mehreren Studienphasen zusammen: einer Screeningphase, einer Run-in-Phase, einer randomisierten Behandlungsphase, einer Extensionsphase und einer Run-out-Phase.

Die Screeningphase begann 4 Wochen vor Randomisierung. Kinder und Jugendliche, die zu diesem Zeitpunkt noch keine dokumentierte Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) erhalten hatten, bekamen vor dem Studienstart eine 4-wöchige Basistherapie mit Schlafhygienetraining und Verhaltenstherapie. Gleichzeitig wurden in dieser Zeit jegliche Hypnotika ausgewaschen. Alle Kinder und Jugendlichen, die nach der Durchführung der Basistherapie 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.

Nach der Run-in-Phase wurden insgesamt 125 Teilnehmerinnen und Teilnehmer auf die beiden Studienarme (Melatonin: 60, Placebo: 65) randomisiert und erhielten für die nächsten 13 Wochen Melatonin oder Placebo. Bei Bedarf war es möglich, die Dosis von der

Studienmedikation von 2 mg auf 5 mg täglich zu eskalieren (siehe Tabelle 2). Eine Fortführung der Schlafhygienemaßnahmen musste während der Studie nicht erfolgen.

Auf die randomisierte Behandlungsphase folgte eine Extensionsphase, in der alle Kinder und Jugendlichen Melatonin erhielten. Anschließend folgte eine 2-wöchige Run-out-Phase, in der mit Placebo behandelt wurde.

Die vorliegende Bewertung beruht auf der randomisierten Behandlungsphase.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtschlafdauer in der Nacht. Relevante Endpunkte der Studie umfassen Endpunkte zur Morbidität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs), darunter Todesfälle.

2.2 Patientencharakteristika

Tabelle 3 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der Studie NEU_CH_7911.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Melatonin vs. Placebo

Studie	Melatonin	Placebo
Charakteristika		
Kategorie		
NEU_CH_7911	N ^a = 60	N ^a = 65
Alter [Jahre], MW (SD)	9 (4)	8 (4)
2 bis 6, n (%)	19 (32)	25 (39)
7 bis 12, n (%)	28 (47)	29 (45)
13 bis 17, n (%)	13 (22)	11 (17)
Geschlecht [w / m], %	25 / 75	28 / 72
Ethnische Gruppe, n (%)		
Weiße	57 (95)	55 (85)
Schwarze / Afroamerikaner	1 (2)	8 (12)
Asiaten	0 (0)	2 (3)
Andere	3 (5)	3 (5)
Neuroentwicklungsstörungen, n (%)		
Autismus-Spektrum-Störungen	58 (96,7)	63 (96,9)
Smith-Magenis-Syndrom	2 (3,3)	2 (3,1)
Vorherige Schlafhygienemaßnahmen, n (%)		
ja	51 (85,0)	53 (81,5)
nein	9 (15,0)	12 (18,5)
Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung		
ja	16 (26,7)	20 (30,8)
nein	44 (73,3)	45 (69,2)
Therapieabbruch, n (%)	9 (15,0)	21 (32,3)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich		

Die wesentlichen demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Studie sind weitestgehend ausgeglichen.

2.3 Ergebnisse

2.3.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung gehen folgende patientenrelevante Endpunkte ein:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Schlafqualität der Kinder: Hierzu lagen keine verwertbaren Daten vor, siehe Kommentare in Anhang B.
 - Emotionale Funktion und Verhaltensfunktion gemessen anhand des Instruments Children´s Global Assessment Scale (CGAS)
 - Verhaltensstärken- und auffälligkeiten gemessen anhand des Instruments Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - für diesen Endpunkt wurden keine Daten erhoben
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - spezifisches UE Somnolenz (bevorzugter Begriff [PT] des Medizinisches Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA]). Dieser Endpunkt wurde auf Basis von Häufigkeiten und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt.

Darüber hinaus werden in der vorliegenden Indikation Endpunkte zu Eltern bzw. betreuenden Personen (Schlafqualität, erhoben mittels Pittsburgh Sleep Quality Index [PSQI], sowie mentales Wohlbefinden, erhoben mittels World Health Organization Well-Being Index [WHO-5]) dargestellt.

Erläuternde Kommentare zu den Endpunkten befinden sich in Anhang B.

2.3.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 4 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der berücksichtigten Endpunkte.

Tabelle 4: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Melatonin vs. Placebo

Studie	Studienebene	Patientenrelevante Endpunkte							Endpunkte zu Eltern bzw. betreuenden Personen	
		Gesamtmortalität	Schlafqualität	Emotionale- und Verhaltensfunktion (CGAS)	Verhaltensstärken- und Auffälligkeiten (SDQ)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Somnolenz (PT, UE)	Schlafqualität (PSQI)	Mentales Wohlbefinden (WHO-5)
NEU_CH_7911	N	N	- ^a	H ^b	H ^b	N	N	N	H ^b	H ^b

a: Keine relevanten Daten vorhanden, siehe Anhang B.
b: Im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen, der sich zudem zwischen den Behandlungsarmen teilweise deutlich unterscheidet.
CGAS: Children's Global Assessment Scale; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;
PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; PT: bevorzugter Begriff; SDQ: Strength and Difficulties Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

Ebenfalls wird mit niedrig das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtmortalität, SUEs, Abbruch wegen UEs und Somnolenz bewertet. Demgegenüber wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte zur Morbidität als hoch bewertet. Dies liegt daran, dass sich im Studienverlauf der Rücklauf von den für die Messung der Morbidität eingesetzten Fragebogen sinkt und sich der Rücklauf der Fragebogen zudem zwischen den Behandlungsarmen teilweise deutlich unterscheidet. Dasselbe gilt für die Endpunkte zu Eltern bzw. betreuenden Personen.

2.3.3 Ergebnisse

Patientenrelevante Endpunkte

Tabelle 5 und Tabelle 6 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Melatonin mit Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung oder neurogenetischen Erkrankungen im Alter von 2 bis 17,5 Jahren, die an Schlafstörungen leiden, zusammen. Ergebnisse zu häufigen UEs sind in Anhang A dargestellt. Erläuternde Kommentare zu den Endpunkten sowie eine ergänzende Darstellung zu den Schlaf-bezogenen Endpunkten befinden sich in Anhang B.

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Melatonin vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Melatonin		Placebo		Melatonin vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
NEU_CH_7911					
Mortalität					
Gesamt mortalität	60	0 (0)	65	0 (0)	-
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^b	60	51 (85,0)	65	50 (76,9)	-
SUEs	60	0 (0)	65	1 (1,5)	0,36 [0,01; 8,69]; 0,515
Abbruch wegen UEs ^b	60	1 (1,7)	65	1 (1,5)	1,08 [0,07; 16,94]; > 0,999
Somnolenz (PT, UE) ^b	60	17 (28,3)	65	8 (12,3)	2,30 [1,07; 4,94]; 0,027
<p>a: Eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [6]). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von RR und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.</p> <p>b: Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 A und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus Modul 5.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Melatonin vs. Placebo

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Melatonin			Placebo			Melatonin vs. Placebo
	N ^a	Werte Studien- beginn MW ^b (SD)	Änderung Woche 15 MW ^c (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW ^b (SD)	Änderung Woche 15 MW ^c (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
NEU_CH_7911							
Morbidität							
Schlafqualität	Keine relevanten Daten, siehe Anhang B						
Emotionale Funktion und Verhaltens- funktion (CGAS) ^d	k. A.	45,5 (19,42)	1,96 (1,33)	k. A.	47,5 (18,43)	1,84 (1,36)	0,13 [-3,64; 3,89]; 0,948
Verhaltensstärken- und auffälligkeiten (SDQ)							
SDQ Gesamt- problemwert ^e	k. A.	20,2 (5,28)	-0,84 (0,39)	k. A.	21,1 (5,86)	0,17 (0,41)	-1,01 [-2,12; 0,11]; 0,077
Verhaltens- probleme	k. A.	3,0 (2,00)	-0,24 (0,14)	k. A.	3,5 (1,98)	0,05 (0,14)	-0,29 [-0,69; 0,11]
emotionale Probleme	k. A.	4,3 (2,69)	-0,11 (0,23)	k. A.	4,3 (2,98)	-0,02 (0,24)	-0,10 [-0,75; 0,55]
Hyperaktivität / Aufmerksam- keitsprobleme	k. A.	8,0 (2,00)	-0,47 (0,20)	k. A.	8,0 (2,27)	0,07 (0,21)	-0,54 [-1,12; 0,03]
Probleme im Umgang mit Gleichaltrigen	k. A.	4,9 (2,15)	-0,02 (0,15)	k. A.	5,4 (2,11)	0,03 (0,16)	-0,05 [-0,49; 0,39]
SDQ Prosoziales Verhalten ^f	k. A.	4,9 (2,94)	0,21 (0,24)	k. A.	4,4 (2,89)	0,34 (0,25)	-0,13 [-0,81; 0,55]; 0,702
SDQ Impact- Score ^e	k. A.	5,3 (2,84)	-0,57 (0,28)	k. A.	5,3 (2,69)	0,16 (0,30)	-0,74 [-1,55; 0,08]; 0,076
<p>a: Anzahl der in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen und Patienten unklar; anhand der Rückläufe ist aber sicher, dass sie ausreichend hoch ist.</p> <p>b: Entspricht dem Zeitpunkt der Randomisierung: Woche 2 der Studie</p> <p>c: MW und SE (Änderung Woche 15 pro Behandlungsgruppe) sowie MD, 95 %-KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM</p> <p>d: höhere Werte bedeuten eine bessere Funktion; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Melatonin</p> <p>e: höhere Werte bedeuten mehr Probleme bzw. eine stärkere Beeinträchtigung; ein negativer Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Melatonin</p> <p>f: höhere Werte bedeuten ein besseres prosoziales Verhalten; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Melatonin</p> <p>CGAS: Children's Global Assessment Scale; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung; SDQ: Strength and Difficulties Questionnaire; vs.: versus</p>							

Mortalität

In der Studie NEU-CH_7911 ist kein Kind bzw. Jugendliche oder Jugendlicher verstorben.

Morbidität***Schlafqualität***

Zur Schlafqualität lagen keine relevanten Daten vor. In Anhang B sind ergänzend Ergebnisse zu sonstigen schlafbezogenen Endpunkten dargestellt.

Emotionale Funktion und Verhaltensfunktion (CGAS)

Bei dem Endpunkt Emotionale Funktion und Verhaltensfunktion (gemessen mittels CGAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Verhaltensstärken und -auffälligkeiten (SDQ)

Weder für die Faktoren des Instruments SDQ noch für den Impact-Score zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Nebenwirkungen***SUEs und Abbruch wegen UEs***

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Somnolenz

Für das spezifische UE Somnolenz zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Melatonin im Vergleich zu Placebo.

Endpunkte zu Eltern bzw. betreuenden Personen

Die Ergebnisse zu Endpunkten zu Eltern bzw. betreuenden Personen sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse (Endpunkte zu Eltern bzw. den betreuenden Personen) – RCT, direkter Vergleich: Melatonin vs. Placebo

Studie Endpunkt	Melatonin			Placebo			Melatonin vs. Placebo
	N ^a	Werte Studien- beginn ^b MW (SD)	Änderung Woche 15 MW ^c (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn ^b MW (SD)	Änderung Woche 15 MW ^c (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^c Hedges' g [95 %-KI] ^d
NEU_CH_7911							
Schlafqualität der Eltern bzw. betreuenden Personen (PSQI) ^e	k. A.	8,7 (3,43)	-1,11 (0,40)	k. A.	9,2 (4,05)	-0,29 (0,43)	-0,81 [-1,97; 0,34]; 0,166
Mentales Wohlbefinden der Eltern bzw. betreuenden Personen (WHO-5) ^f	k. A.	12,0 (4,65)	1,43 (0,57)	k. A.	11,3 (4,96)	-0,75 (0,61)	2,17 [0,53; 3,82]; 0,010 0,48 [0,11; 0,85]
<p>a: Anzahl der in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen und Patienten unklar; anhand der Rückläufe ist aber sicher, dass sie ausreichend hoch ist.</p> <p>b: Entspricht dem Zeitpunkt der Randomisierung: Woche 2 der Studie</p> <p>c: MW und SE (Änderung Woche 15 pro Behandlungsgruppe) sowie MD, 95 %-KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM</p> <p>d: eigene Berechnung basierend auf MD- und KI-Schätzung des MMRM unter der Annahme, dass alle Patientinnen und Patienten mit Ausgangswert (58 [Melatonin] vs. 57 [Placebo]) in der Auswertung berücksichtigt wurden.</p> <p>e: höhere Werte bedeuten einen schlechteren Zustand; ein negativer Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Melatonin</p> <p>f: höhere Werte bedeuten einen besseren Zustand; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Melatonin</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung; vs.: versus; WHO: World Health Organization</p>							

Schlafqualität (PSQI)

Für den Endpunkt Schlafqualität der Eltern bzw. betreuenden Personen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Mentales Wohlbefinden (WHO-5)

Für den Endpunkt mentales Wohlbefinden der Eltern bzw. der betreuenden Personen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Melatonin. Das Konfidenzintervall für

Hedges' g liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist [7].

2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Auswertung sind folgende Subgruppen relevant:

- Alter (2 bis \leq 6 Jahre vs. 7 bis \leq 12 Jahre vs. $>$ 12 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Geografische Region (USA vs. Europa)
- Autismus-Typ (Autismus-Spektrum-Störungen vs. Smith-Magenis-Syndrom)

Subgruppenanalysen werden nur dann herangezogen, wenn jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in 1 der Subgruppen aufgetreten sind. Es werden nur Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppen dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Gemäß der genannten Methodik wurden keine relevanten Effektmodifikationen beobachtet.

2.5 Zusammenfassung

Zur Schlafqualität der Kinder und Jugendlichen liegen keine relevanten Daten vor. Aus den ergänzend dargestellten schlafbezogenen Endpunkten zeigt sich, dass die Schlafdauer unter Melatonin im Vergleich zu Placebo verlängert und die Schlaflatenz verkürzt wird, dies jedoch die Fremdeinschätzung zu den Schlafstörungen der Kinder bzw. Jugendlichen im Vergleich zu Placebo nicht nachweislich beeinflusst (gemessen mit dem nicht validierten Instrument CSDI).

Bei den Endpunkten Emotionale Funktion und Verhaltensfunktion sowie Verhaltensstärken und –auffälligkeiten der Kinder und Jugendlichen zeigt sich jeweils kein Vor- oder Nachteil für Melatonin.

Für das UE Somnolenz zeigt sich konsistent zur Beeinflussung der Schlafdauer ein Nachteil von Melatonin gegenüber Placebo.

Bei den Endpunkten zu Eltern bzw. betreuenden Personen zeigt sich kein Vor- oder Nachteil von Melatonin. Bei der Schlafqualität ist das Ergebnis nicht statistisch signifikant, zum mentalen Wohlbefinden liegt ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Melatonin vor, der Gruppenunterschied ist jedoch nicht relevant.

Insgesamt ergibt sich aus den Daten der Studie NEU_CH_7911 kein Vor- oder Nachteil für Melatonin gegenüber Placebo.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der Quellen für die Studie NEU_CH_7911

Gringras P, Findling R, Nir T, Zisapel N. Short and long term prolonged release melatonin treatment for sleep disorders in children with autism spectrum disorders: results of a phase III randomized clinical trial. *Dev Med Child Neurol* 2017; 59(Suppl 4): 27.

Maras A, Schroder CM, Malow BA, Findling RL, Breddy J, Nir T et al. Long-term efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 11.10.2018 [Epub ahead of print].

Neurim Pharmaceuticals. Efficacy and safety of Circadin in the treatment of sleep disturbances in children with neurodevelopment disabilities: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 30.10.2018 [Zugriff: 31.01.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01906866>.

Neurim Pharmaceuticals. A randomized, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of Circadin to alleviate sleep disturbances in children with neurodevelopmental disabilities [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 31.01.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001832-23.

Neurim Pharmaceuticals. Efficacy and safety of Circadin in the treatment of sleep disturbances in children with neurodevelopment disabilities: study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 30.10.2018 [Zugriff: 31.01.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01906866>.

Neurim Pharmaceuticals. A randomized, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of Circadin to alleviate sleep disturbances in children with neurodevelopmental disabilities: clinical trial results [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 31.01.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-001832-23/results>.

Neurim Pharmaceuticals. A randomized, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of Circadin to alleviate sleep disturbances in children with neurodevelopmental disabilities: study NEU_CH_7911; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Neurim Pharmaceuticals. A randomized, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of Circadin to alleviate sleep disturbances in children with neurodevelopmental disabilities: study NEU_CH_7911; integrated clinical and statistical report [unveröffentlicht]. 2018.

North Yorkshire and York Primary Care Trust (UK). Melatonin treatment for sleep problems in children with autism: a randomised controlled crossover trial [online]. In: *ISRCTN Registry*. 27.03.2012 [Zugriff: 31.01.2019]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN77884120>.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Melatonin (Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-04 [online]. 11.04.2019 [Zugriff: 24.04.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 750). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-04_Melatonin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. InfectoPharm Arzneimittel und Consilium. PedPR Melatonin (Slenyto): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 11.01.2019 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/432/#dossier>.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht 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. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/432/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht 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. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/432/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
5. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht 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. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/432/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
6. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
8. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird HR et al. A children's global assessment scale (CGAS). *Psychopharmacol Bull* 1985; 4(21): 747-748.

9. Green B, Shirk S, Hanze D, Wanstrath J. The Children's Global Assessment Scale in clinical practice: an empirical evaluation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33(8): 1158-1164.
10. Schorre BEH, Vandvik IH. Global assessment of psychosocial functioning in child and adolescent psychiatry: a review of three unidimensional scales (CGAS, GAF, GAPD). *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13(5): 273-286.
11. Becker A, Hagenberg N, Roessner V, Woerner W, Rothenberger A. Evaluation of the self-reported SDQ in a clinical setting: do self-reports tell us more than ratings by adult informants? *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13(Suppl 2): 17-24.
12. Becker A, Woerner W, Hasselhorn M, Banaschewski T, Rothenberger A. Validation of the parent and teacher SDQ in a clinical sample. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13(Suppl 2): ii11-ii16.
13. Goodman A, Goodman R. Strengths and difficulties questionnaire as a dimensional measure of child mental health. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48(4): 400-403.
14. Klasen H, Woerner W, Rothenberger A, Goodman R. Die deutsche Fassung des Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ-Deu): Übersicht und Bewertung erster Validierungs- und Normierungsbefunde. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 2003; 52(7): 491-502.
15. Lohbeck A, Schultheiß J, Petermann F, Petermann U. Die deutsche Selbstbeurteilungsversion des Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ-Deu-S). *Diagnostica* 2015; 61(4): 222-235.
16. Russell G, Rodgers LR, Ford T. The Strengths and Difficulties Questionnaire as a predictor of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder. *PLoS One* 2013; 8(12): 1-9.
17. Appleton RE, Jones AP, Gamble C, Williamson PR, Wiggs L, Montgomery P et al. The use of MELatonin in children with Neurodevelopmental Disorders and impaired Sleep: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study (MENDS). *Health Technol Assess* 2012; 16(40): ii-xiii; 1-239.
18. 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.
19. 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.
20. Moore M, Evans V, Hanvey G, Johnson C. Assessment of Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder. *Children (Basel)* 2017; 4(8).

21. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28(2): 193-213.
22. Topp CW, Østergaard SD, Søndergaard S, Bech P. The WHO-5 Well-Being Index: a systematic review of the literature. *Psychother Psychosom* 2015; 84(3): 167-176.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs die Systemorganklassen (SOCs) und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für die Gesamtraten SUEs wurde aufgrund von wenigen Ereignissen (siehe Tabelle 5) auf die Darstellung der häufigen UEs verzichtet.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 8: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Melatonin vs. Placebo

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Melatonin N = 60	Placebo N = 65
NEU_CH_7911		
Gesamtrate UEs	51 (85,0)	50 (76,9)
Psychiatrische Erkrankungen	23 (38,3)	20 (30,8)
Stimmungsschwankungen	10 (16,7)	11 (16,9)
Agitiertheit	11 (18,3)	7 (10,8)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	23 (38,3)	18 (27,7)
Infektionen der oberen Atemwege	9 (15,0)	7 (10,8)
Erkrankungen des Nervensystems	25 (41,7)	15 (23,1)
Somnolenz	17 (28,3)	8 (12,3)
Kopfschmerz	8 (13,3)	4 (6,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21 (35,0)	18 (27,7)
Ermuedung	15 (25,0)	12 (18,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (30,0)	15 (23,1)
Erbrechen	8 (13,3)	10 (15,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (26,7)	14 (21,5)
Husten	7 (11,7)	5 (7,7)
Dyspnoe	6 (10,0)	4 (6,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	7 (11,7)	8 (12,3)
a: MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen n MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 9: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Melatonin vs. Placebo

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Melatonin N = 60	Placebo N = 65
NEU_CH_7911		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	1 (1,7)	1 (1,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,7)	0 (0)
Ermüderung	1 (1,7)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	1 (1,5)
Pneumonie	0 (0)	1 (1,5)
Virusinfektion der Atemwege	0 (0)	1 (1,5)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (1,7)	0 (0)
Agitiertheit	1 (1,7)	0 (0)
Stereotypie	1 (1,7)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (1,5)
Tachypnoe	0 (0)	1 (1,5)
a: MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang B– Kommentare zu den Endpunkten und ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu schlafbezogenen Endpunkten

In seine Bewertung hatte der pU eine Reihe von Endpunkten und Instrumenten zur Morbidität bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingeschlossen und diese als patientenrelevant bzw. validiert eingestuft. Dies werden nachfolgend zusammenfassend kommentiert.

Emotionale Funktion und Verhaltensfunktion gemessen mittels CGAS

Bei der Skala CGAS handelt es sich um ein Instrument, mit dessen Hilfe das betroffene Kind durch den Prüfarzt oder die Prüfarztin mit Unterstützung von Eltern bzw. einer betreuenden Person auf einer Skala von 1 bis 100 global eingeschätzt wird [8]. Höhere Werte auf der Skala bedeuten eine bessere Funktion. Laut den Entwicklern dieses Instruments soll über die CGAS die allgemeine Funktionalität der Kinder in einem Zeitraum von 1 Monat vor dem Zeitpunkt der Messung erfasst werden. Zur Validierung dieses Instruments liefert der pU eine Reihe von Publikationen [9,10].

Das Instrument CGAS wird in der vorliegenden Indikation als validiert angesehen und als Abbildung der Morbidität herangezogen. In der Studie NEU_CH_7911 hat der pU allerdings eine modifizierte und in dieser Form nicht validierte Version dieses Instruments verwendet, in der anstelle der allgemeinen Funktionalität die emotionale Funktion und Verhaltensfunktion abgefragt wurde. Zusätzlich wurde die Abfrage für den Zeitraum 3 Monate (und nicht 1 Monat) gemacht.

Für den Endpunkt Emotionale Funktion und Verhaltensfunktion legt der pU sowohl die Auswertung zu der mittleren Änderung gegenüber dem Studienbeginn vor als auch zum Anteil der Kinder und Jugendlichen, die am Ende der randomisierten Behandlungsphase einen Schwellenwert der Skala von ≥ 71 Punkten überschritten haben. Dieser Schwellenwert wird in der Publikation [10] genannt. Da der pU jedoch den ursprünglichen Fragebogen verändert hat, auf den sich die Publikation [10] bezieht, wird dieser nicht verwendet. Zudem ist diese Auswertung nicht präspezifiziert. In der vorliegenden Bewertung wird deswegen ausschließlich die in der Studie präspezifizierte Auswertung zur mittleren Änderung im Vergleich zu Studienbeginn herangezogen.

Verhaltensstärken- und -auffälligkeiten gemessen mittels SDQ

Bei dem Instrument DSQ handelt es sich um einen Fragebogen, der die Verhaltensstärken- und -auffälligkeiten misst [11-16]. Dieser Fragebogen besteht aus 25 Items mit den Antwortkategorien „nicht wahr“, „etwas wahr“ und „sicher wahr“. Diese werden mit 0, 1 oder 2 kodiert. Jeweils 5 Items werden einem sogenannten Faktor zugeordnet, für den die Werte der Items addiert werden. Somit ergibt sich pro Faktor ein Wert von 0 bis 10.

Die über DSQ abgefragten 5 Faktoren sind: emotionale Probleme, Verhaltensprobleme, Hyperaktivitäts- und Aufmerksamkeitsprobleme, Probleme im Umgang mit Gleichaltrigen sowie Prosoziales Verhalten. Für die ersten 4 Faktoren kann ein Gesamtwert errechnet werden

(SDQ-Gesamtproblemwert), der von 0 bis 40 reicht. Höhere Werte bedeuten eine stärkere Beeinträchtigung. Der Faktor prosoziales Verhalten wird separat betrachtet, höhere Werte in diesem Faktor bedeuten ein besseres prosoziales Verhalten.

Darüber hinaus gibt es ein Supplement zur Erhebung des Impact-Scores, mit dem sowohl Schwierigkeiten zu Hause, in der Schule, mit Freunden und bei Freizeitaktivitäten erfasst werden, als auch, wie sehr das Kind unter den Schwierigkeiten leidet. Die Werte reichen von 0 bis 10, höhere Werte stehen für mehr Probleme.

Das Instrument SDQ wird herangezogen. Es werden Auswertungen zur mittleren Änderung seit Studienbeginn in dem SDQ-Gesamtproblemwert, dem Faktor prosoziales Verhalten sowie dem Impact-Score betrachtet.

Der vom pU betrachtete Externalising Score (Summe der Subskalen Verhaltensprobleme und Hyperaktivität / Unaufmerksamkeit) lässt sich nicht aus der vom pU zitierten Quelle ableiten [13]. Darüber hinaus gibt es noch den Internalising Score, der die Ergebnisse der Subskalen emotionale Probleme, Probleme im Umgang mit Gleichaltrigen und Prosoziales Verhalten umfasst. Da die Daten zum Externalising und zum Internalising Score über die anderen Auswertungen abgebildet sind und der pU nur den Externalising Score darstellt, werden diese Auswertungen nicht herangezogen.

Schlafbezogene Endpunkte

In Tabelle 10 sind die Ergebnisse zu den schlafbezogenen Endpunkten „Schlafstörungen“ (gemessen mit dem Instrument Composite Disturbance Index [CSDI]) sowie „Gesamtschlafdauer und Schlaflatenz“ ergänzend dargestellt.

Tabelle 10: Ergänzende Ergebnisse (Gesamtschlafdauer und Schlaflatenz) – RCT, direkter Vergleich: Melatonin vs. Placebo

Studie Endpunkt	Melatonin			Placebo			Melatonin vs. Placebo
	N ^a	Werte Studien- beginn ^b MW (SD)	Änderung Woche 15 MW ^c (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn ^b MW (SD)	Änderung Woche 15 MW ^c (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
NEU_CH_7911							
Schlafstörungen (CSDI) ^d	k. A.	7,71 (2,39)	-2,44 (0,35)	k. A.	8,23 (2,55)	-1,52 (0,37)	-0,92 [-1,93; 0,09]; 0,074
Gesamt- schlafdauer (Minuten)	k. A.	457,21 (101,28)	51,03 (10,46)	k. A.	459,85 (109,22)	18,71 (10,82)	32,32 [2,38; 62,26]; 0,035
Schlaflatenz (Minuten)	k. A.	95,16 (59,25)	-37,77 (6,82)	k. A.	98,76 (73,90)	-12,57 (7,01)	-25,20 [-44,61; -5,80]; 0,011
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI]; p-Wert ^e
Gesamt- schlafdauer (Anstieg um ≥ 45 Minuten)	58	22 (37,9) ^f		61	10 (16,4) ^f		2,31 [1,20; 4,46]; 0,009
Schlaflatenz (Reduktion um ≥ 15 Minuten)	58	37 (63,8) ^f		61	20 (32,8) ^f		1,95 [1,29; 2,93]; 0,001
<p>a: Anzahl der in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen und Patienten für stetige Endpunkte unklar; anhand der Rückläufe ist aber sicher, dass sie ausreichend hoch ist.</p> <p>b: Entspricht dem Zeitpunkt der Randomisierung: Woche 2 der Studie</p> <p>c: MW und SE (Änderung Woche 15 pro Behandlungsgruppe) sowie MD, 95 %-KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM</p> <p>d: Höhere bedeuten mehr Schlafstörungen, ein negativer Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Melatonin.</p> <p>e: eigene Berechnung; unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6])</p> <p>f: fehlende Werte wurden als Nichtansprechen ersetzt (Melatonin: 6 [10,3 %]; Placebo: 13 [21,3 %])</p> <p>CSDI: KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>							

Schlafstörungen gemessen mit dem Instrument Composite Sleep Disturbance Index (CSDI)

Bei dem CSDI handelt es sich um ein Messinstrument, das die Frequenz und Dauer von Schlafstörungen erfasst und damit laut pU die Schlafqualität des Kindes erfassen soll. Mit Verweis auf die Publikationen [17-19] beschreibt der pU dieses Instrument als validiert.

Entgegen der Einschätzung des pU sind die vom pU zitierten Quellen nicht geeignet, die Validität des CSDI zu zeigen. Es handelt sich jeweils um Publikationen zu Studien mit Melatonin, bei denen der CSDI ebenfalls verwendet wurde. Aus der Verwendung in vorherigen

Melatonin-Studien allein ergibt sich jedoch keine Validierung des Instruments. Andere, speziell für die vorliegende Indikation entwickelte Instrumente [20], wurden in der vom pU durchgeführten Studie nicht verwendet.

Gesamtschlafdauer und Schlaflatenz

Der pU bezeichnet die Endpunkte Gesamtschlafdauer und Schlaflatenz als unmittelbar patientenrelevant, da diese einen unzureichenden Schlaf und somit den Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten widerspiegeln.

Die Gesamtschlafdauer und Schlaflatenz adressieren jedoch nur einen Teilaspekt des Schlafs [20,21]. Rückschlüsse auf die Schlafqualität lassen sich aus diesen Werten allein nicht ableiten.

Endpunkte zur Beeinträchtigung der Eltern bzw. der betreuenden Personen

Zur Beurteilung der Beeinträchtigung der Eltern bzw. der betreuenden Personen durch Schlafstörungen der Kinder bzw. der Jugendlichen legt der pU eine Reihe an Endpunkten vor. Diese umfassen Schläfrigkeit gemessen über die Skala Epworth Sleepiness Scale (ESS) sowie Schlafqualität gemessen über die Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) und das Instrument WHO-5 Well-being Index zur Messung des mentalen Wohlbefindens.

Durch das Instrument ESS wird ausschließlich gemessen, wie wahrscheinlich es ist, dass die betroffene Person am Tag in verschiedenen Situationen einschläft bzw. schlummert. Damit wird nicht die Schlafqualität gemessen.

Das Instrument PSQI ist zur Messung der Schlafqualität geeignet [21].

Das Instrument WHO-5 Well-being Index ist zur Messung des mentalen Wohlbefindens geeignet [22].