



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Melatonin

Vom 4. Juli 2019

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	10
4. Verfahrensablauf	10
5. Beschluss	12
6. Anhang.....	17
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	17
B. Bewertungsverfahren	21
1. Bewertungsgrundlagen.....	21
2. Bewertungsentscheidung	21
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	21
2.2 Nutzenbewertung	21
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	21
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	21
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21
2.2.4 Therapiekosten.....	21
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	22
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	23
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	26
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	27
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	27
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	29
5.1 Stellungnahme der InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH	29

5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	53
5.3	Stellungnahme der medac GmbH.....	63
5.4	Stellungnahme PD Dr. Dr. Frölich.....	66
5.5	Stellungnahme der DGSM.....	74
5.6	Stellungnahme der DGKJP.....	80
5.7	Stellungnahme des Bundesverbands der Arzneimittel-Hersteller.....	96
5.8	Stellungnahme der Initiative Arzneimittel für Kinder e.V.	106
5.9	Stellungnahme der vfa.....	114
5.10	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GmbH.....	118
5.11	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	123
D.	Anlagen	128
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	128
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	145

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Melatonin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellt

Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Melatonin nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Melatonin (Slenyto®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Best-Supportive-Care.

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

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

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Melatonin wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

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

Auch wenn die konkreten Maßnahmen der Begleittherapie nicht detailliert dokumentiert wurden, kann davon ausgegangen werden, dass vor dem Hintergrund des vor Studienbeginn erfolgten Schlafhygienetrainings eine hinreichende Betreuung und Begleitung der Patienten

(im Sinne von BSC) während der Studie stattfand; die Studie wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

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

Mortalität

In der Studie ist kein Patient verstorben.

Morbidität

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

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

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

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

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

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

Unternehmer betrachtete „Externalising Score“ (Zusammenfassung der Faktoren Verhaltensprobleme und Hyperaktivitäts- und Aufmerksamkeitsprobleme) wird nicht herangezogen, da die Daten über die anderen Auswertungen abgebildet sind. Weder für die Faktoren des SDQ noch für den Impact-Score zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

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

Aussagesicherheit

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

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

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

Aufgrund der Unsicherheiten ist die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt einzustufen.

Gesamtbewertung

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

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

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

Insgesamt liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Melatonin im Anwendungsgebiet Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 – 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren.

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

In der Endpunktkategorie Mortalität ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

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

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich unter Melatonin vermehrt Somnolenz.

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

Insgesamt liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

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

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Slenyto® (Wirkstoff: Melatonin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Mai 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/slenyto-epar-product-information_de.pdf

2.4 Therapiekosten

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Melatonin	kontinuierlich, 1x täglich	365	1	365
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Melatonin	2 mg –	2 mg –	2 x 1 mg -	365	730 x 1 mg –
	10 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

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

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

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

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

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. Januar 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der

Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Melatonin beauftragt.

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

Die mündliche Anhörung fand am 27. Mai 2019 statt.

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

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 4. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Melatonin

Vom 4. Juli 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 4. Juli 2019 (BAnz AT 30.07.2019 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Melatonin wie folgt ergänzt:**

Melatonin

Beschluss vom: 4. Juli 2019

In Kraft getreten am: 4. Juli 2019

BAnz AT 08.08.2019 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. September 2018):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care.

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Melatonin gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

Ergebnisse der Studie NEU_CH_7911¹:

Endpunktkategorie Endpunkt	Melatonin		Placebo		Melatonin vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität	60	0 (0)	65	0 (0)	-

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-04) und dem Addendum (A19-47) zur Dossierbewertung.

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Melatonin			Placebo			Melatonin vs. Placebo
	N ^a	Werte Studienbeginn MW ^b (SD)	Änderung Woche 15 MW ^c (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW ^b (SD)	Änderung Woche 15 MW ^c (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ^c
Morbidität							
Gesamtschlafdauer (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
Emotionale Funktion und Verhaltensfunktion (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 Gesamtproblemwert ^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
Verhaltensprobleme	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 / Aufmerksamkeitsprobleme	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
Lebensqualität							
Es liegen keine Daten vor.							
<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>							

Endpunktkategorie Endpunkt	Melatonin		Placebo		Melatonin vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt) ^b	60	51 (85,0)	65	50 (76,9)	-
SUE	60	0 (0)	65	1 (1,5)	0,36 [0,01; 8,69] 0,515
Abbruch wegen UE ^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: Berechnung des IQWiG von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode). 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>					

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

ca. 8 000 – 86 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Slenyto® (Wirkstoff: Melatonin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Mai 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/slenyto-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Melatonin	928,07 € - 3.744,66 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Juli 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Melatonin**

Vom 4. Juli 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 4. Juli 2019 (BAnz AT 30.07.2019 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Melatonin wie folgt ergänzt:

Melatonin

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. September 2018):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care.

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Melatonin gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

Ergebnisse der Studie NEU_CH_7911¹:

Endpunktkategorie Endpunkt	Melatonin		Placebo		Melatonin vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität	60	0 (0)	65	0 (0)	–

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-04) und dem Addendum (A19-47) zur Dossierbewertung.



Endpunktkategorie 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 ^d
Morbidität							
Gesamtschlafdauer (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
Emotionale Funktion und Verhal- tens-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 Gesamtproblemwert ^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
Verhaltensprobleme	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/ Aufmerksamkeitsprobleme	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

Lebensqualität

Es liegen keine Daten vor.

- a: Anzahl der in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen und Patienten unklar; anhand der Rückläufe ist aber sicher, dass sie ausreichend hoch ist
- b: Entspricht dem Zeitpunkt der Randomisierung: Woche 2 der Studie
- c: MW und SE (Änderung Woche 15 pro Behandlungsgruppe) sowie MD, 95 %-KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM
- d: höhere Werte bedeuten eine bessere Funktion; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Melatonin
- e: höhere Werte bedeuten mehr Probleme bzw. eine stärkere Beeinträchtigung; ein negativer Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Melatonin
- f: höhere Werte bedeuten ein besseres prosoziales Verhalten; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Melatonin

Abkürzungen:

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Melatonin		Placebo		Melatonin vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt) ^b	60	51 (85,0)	65	50 (76,9)	-



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 (%)	
SUE	60	0 (0)	65	1 (1,5)	0,36 [0,01; 8,69] 0,515
Abbruch wegen UE ^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

a: Berechnung des IQWiG von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von RR und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.

b: Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 A und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus Modul 5.

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

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Schlafstörungen bei Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren
ca. 8 000 bis 86 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Slenyto® (Wirkstoff: Melatonin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Mai 2019):
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/slenyto-epar-product-information_de.pdf

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Melatonin	928,07 € – 3 744,66 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Juni 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Juli 2019 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 11. Januar 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Melatonin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. April 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 14. Juni 2019 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Melatonin - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Melatonin

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Melatonin
 - **Handelsname:** Slenyto®
 - **Therapeutisches Gebiet:** Schlafstörungen (Krankheiten des Nervensystems)
 - **Pharmazeutischer Unternehmer:** InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH
- Fristen**
- **Beginn des Verfahrens:** 15.01.2019
 - **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.04.2019
 - **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.05.2019
 - **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2019
 - **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-01-15-D-423)

Modul 1

(PDF 530,2 kB)

Modul 2

(PDF 792,3 kB)

Modul 3

(PDF 1,2 MB)

Modul 4

(PDF 4,1 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 977,0 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Melatonin (Slenyto®):

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.04.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 222,8 kB)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.05.2019
- Mündliche Anhörung: 27.05.2019
Bitte melden Sie sich bis zum 20.05.2019 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155,5 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.05.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Melatonin - 2019-01-15-D-423*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 27.05.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.05.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juli 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als **RSS-Feed**

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27.05.2019 um 15:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Melatonin

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH	03.05.2019
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	06.05.2019
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	29.04.2019
PD Dr. Dr. Frölich, Stuttgart	29.04.2019
Arbeitsgruppe Pädiatrie der DGSM (Deutsche Gesellschaft für Schlaf-forschung und Schlafmedizin), Frau Schneider, Hr. Prof. Dr. Paditz	05.05.2019
DGKJP (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V.), Prof. Banaschewski	06.05.2019
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	06.05.2019
Initiative Arzneimittel für Kinder e.V. (IKAM)	06.05.2019
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.05.2019
MSD SHARP & DOHME GMBH	06.05.2019
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	06.05.2019

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH						
Eheberg, Hr.	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Rudolph, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Sam, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Schröder, Fr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Erdmann, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Arbeitsgruppe Pädiatrie der DGSM (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin)						
Schneider, Fr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)						
Poß, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Wehage, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Initiative Arzneimittel für Kinder e.V. (IKAM)						
Schulte-Bosse, Fr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Franken, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein

DGKJP (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V.)						
Banaschewski, Hr. Prof. Dr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Steck, Fr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Weißflog, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Carnarius, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Renninger, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH

Datum	03.05.2019
Stellungnahme zu	PedPR Melatonin / Slenyto®
Stellungnahme von	InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>InfectoPharm nimmt nachfolgend in den Teilen 1 und 2 Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren zu Slenyto[®] (Melatonin) im Anwendungsgebiet (AWG):</p> <p>„Slenyto[®] ist indiziert zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Schlafstörungen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und/oder Smith-Magenis-Syndrom, die unzureichend auf Schlafhygienemaßnahmen ansprechen.“</p> <p>Teil 1</p> <ul style="list-style-type: none">• Einleitung zur Stellungnahme• Der Zusatznutzen für Slenyto[®] ist belegt<ul style="list-style-type: none">• Allgemeine Anmerkungen zur Indikation• Umsetzung von BSC in der Studie NEU_CH_7911• Gesamtschau des Zusatznutzens• Fazit <p>Teil 2</p> <ul style="list-style-type: none">• Stellungnahme zu spezifischen Aspekten	
<p>Einleitung der Stellungnahme</p> <p>Die Nutzenbewertung und Stellungnahme beziehen sich auf folgendes AWG von Slenyto[®]:</p> <p>„Slenyto[®] ist indiziert zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Schlafstörungen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und/oder Smith-Magenis-Syndrom, die unzureichend</p>	

Stellungnehmer: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf Schlafhygienemaßnahmen ansprechen“ (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited, (2018)).</p> <p>Die Zulassung von Kinderarzneimitteln ist nach wie vor eine Besonderheit in Deutschland. Kinder erhalten deshalb in der Praxis immer noch häufig Arzneimittel, die für ihre Altersgruppe nicht zugelassen sind (pädiatrischer Off-Label-Use). Um ein für Kinder geeignetes und zugelassenes Arzneimittel zu entwickeln, genügt es in der Regel nicht, die Wirkstärke von bereits für Erwachsene zugelassenen Arzneimitteln zu reduzieren. Es muss vielmehr eine kindgerechte Galenik formuliert werden und die Arzneimittel müssen an Kindern zusätzlich in eigenen klinischen Studien geprüft werden, um die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen. Im Jahr 2006 hat sich die Europäische Kommission das Ziel gesetzt, die Versorgung von Kindern mit Arzneimitteln durch die Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zu verbessern (EU, (2006)).</p> <p>Mit Slenyto® wurde eine Zulassung für retardierte Melatonin-Minitabletten im Rahmen eines PUMA-Verfahrens (Paediatric-Use Marketing Authorisation) von der Europäischen Kommission erteilt. Damit steht erstmals eine zugelassene kindgerechte Darreichungsform mit dem Wirkstoff Melatonin für die Patienten im AWG zur Verfügung. Gleichzeitig repräsentiert Slenyto® erstmals ein Produkt, das in der Zielpopulation in einer prospektiven, randomisierten klinischen Studie nach aktuellem Stand der Wissenschaft untersucht worden ist. Slenyto® wird in Form einer geruchs- und geschmacksneutralen Minitablette mit 3 mm Durchmesser angeboten, wodurch eine optimale Compliance bei den Kindern erreicht wird. Aufgrund der speziellen Retard-Galenik wird Melatonin aus den Minitabletten langsam über einige Stunden hinweg freigesetzt und ahmt so die natürliche Ausschüttung von Melatonin im Körper während der Nacht nach.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens.</p>

Stellungnehmer: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit Slenyto® wird der bis dato ungedeckte therapeutische Bedarf zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und/oder Smith-Magenis-Syndrom, bei unzureichendem Ansprechen auf Schlafhygienemaßnahmen, erstmals gedeckt.</p> <p>Der Zusatznutzen von Slenyto® ist belegt</p> <p>InfectoPharm sieht im Gegensatz zum IQWiG in der Gesamtaussage der vorliegenden Daten den Zusatznutzen, hinsichtlich des Berichts A19-04 – Melatonin – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V – Version 1.0, als belegt an und begründet dies unter anderem mit folgenden drei Punkten:</p> <p><u>1) Allgemeine Anmerkungen zur Indikation</u></p> <p>Slenyto® ist gemäß Fachinformation indiziert zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und/oder Smith-Magenis-Syndrom (SMS), wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited, (2018)). Die Patienten mit ASS und/oder SMS leiden aufgrund erniedrigter Melatonin-Blutplasma-Konzentrationen sowie eines gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus unter einer chronischen Schlafstörung. Durch diese ist insbesondere die somatische und psychische Entwicklung der Kinder und Jugendlichen beeinträchtigt. Die Kinder und Jugendlichen im AWG gelten als chronisch kranke Patienten.</p> <p>Die vom IQWiG erwähnten Syndrome, wie das Rett-Syndrom (F84.2), die desintegrativen Störungen des Kindesalters (F84.3) sowie die überaktive Störung mit Intelligenzminderung und</p>	<p>Der G-BA stellt einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest.</p>

Stellungnehmer: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bewegungsstereotypien (F84.4) sind gemäß Fachinformation nicht im Label aufgeführt und wurden dementsprechend bei der Erstellung des Nutzendossiers nicht berücksichtigt.</p> <p>Die Diagnose und Klassifikation in Deutschland erfolgt aktuell anhand der Internationalen Statistischen Klassifikation der Krankheiten und Verwandter Gesundheitsprobleme-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10 (ICD-10)) (DIMDI, (2018)). Nach ICD-10 werden Störungen des autistischen Spektrums unter dem Begriff tiefgreifende Entwicklungsstörungen zusammengefasst. Gemäß aktuellem Forschungsstand werden der frühkindliche Autismus (F84.0), der atypische Autismus (F84.1), das Asperger-Syndrom (F84.5), die nicht näher bezeichneten (F84.9) und die sonstigen und tiefgreifenden Entwicklungsstörungen (F84.8) unter dem Begriff Autismus-Spektrum-Störung zusammengefasst. Diese lassen sich somit von den anderen tiefgreifenden Entwicklungsstörungen, wie dem Rett-Syndrom (F84.2), der desintegrativen Störung (F84.3) oder der überaktiven Störung mit Intelligenzminderung und Bewegungsstereotypien (F84.4), abgrenzen (DGKJP, (2016); NICE, (2013)). Das klinische Bild der Autismus-Spektrum-Störung ist aufgrund der Unterschiede in der Schwere des Autismus selbst und des Vorhandenseins von Komorbiditäten sowie von unterschiedlichen kognitiven Fähigkeiten sehr komplex. Dabei reichen die verschiedenen Ausprägungsformen von einer tiefgreifenden intellektuellen Behinderung bis hin zu einem überdurchschnittlich hohen Intelligenzquotienten (DGKJP, (2016); NICE, (2013); Vllasaliu et al. (2018)).</p> <p>Slenyto® ist indiziert zur Behandlung von Schlafstörungen und nicht zur Behandlung der neurologischen Grunderkrankung; demzufolge war</p>	<p>Die nicht einheitliche Verwendung der Begriffe Autismus-Spektrum-Störung, Schlafstörungen und Schlafhygienemaßnahmen in den berücksichtigten Publikationen erschwert eine genaue Bestimmung der Patientenzahlen, woraus sich insgesamt bei den angegebenen Patientenzahlen eine Unsicherheit ergibt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine Klassifikation der Autismus-Spektrum-Störung nicht notwendig. Es ist an dieser Stelle jedoch nochmals zu betonen, dass Schlafstörungen, die durch verschiedene Formen der Autismus-Spektrum-Störung hervorgerufen werden, eine ähnliche klinische Symptomatik und die gleiche Ätiologie aufweisen, da allen aus pathophysiologischer Sicht ein endogener Melatonin-Mangel zugrunde liegt. Für die Nutzenbewertung maßgeblich sind gemäß Fachinformation jedoch ausschließlich Autismus-Spektrum-Störungen (ASS) und das Smith-Magenis-Syndrom (SMS), wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited, (2018)).</p> <p><u>2) Umsetzung von Best Supportive Care (BSC) in der Studie NEU CH 7911</u></p> <p>Entgegen der Einschätzung des IQWiG ist die Studie NEU_CH_7911 zur Ableitung eines Zusatznutzens von Melatonin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) BSC aus Sicht von InfectoPharm sehr wohl geeignet. Im Einklang mit dem stattgefundenen Beratungsgespräch wird in der Studie die vom G-BA bestimmte ZVT BSC durch Placebo instrumentalisiert, da begleitende oder fortgeführte psychotherapeutische Maßnahmen, sofern diese patientenindividuell angezeigt waren, Bestandteil der Studie waren (G-BA, (2018)).</p> <p>Im Wesentlichen bezieht sich die Kritik des IQWiG an der Umsetzung der ZVT, die in der Einschätzung der Studie NEU_CH_7911 als „nicht geeignet“ resultiert, auf folgende drei Punkte:</p> <p>A) Zur Behandlung von Schlafstörungen stünden verschiedene nicht-medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung. Beispiele hierfür seien neben Schlafhygienemaßnahmen auch psychotherapeutische Maßnahmen, einschließlich Verhaltenstherapie.</p>	<p>Studienteilnehmende ohne vorherige Schlafhygienemaßnahmen erhielten vor Studienstart eine 4-wöchige Basistherapie mit Schlafhygienetraining. Auch wenn die konkreten Maßnahmen der Begleittherapie nicht detailliert dokumentiert wurden, kann davon ausgegangen werden, dass vor dem Hintergrund des vor Studienbeginn erfolgten Schlafhygienetrainings eine hinreichende Betreuung und Begleitung der Patienten (im Sinne von BSC) während der Studie stattfand; die Studie wird für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>B) Die Zulassung sieht den Einsatz von Melatonin nur dann vor, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren. Es lägen keine ausreichenden Informationen dazu vor, ob die in die Studie NEU_CH_7911 eingeschlossene Population dieses Kriterium erfüllt.</p> <p>C) Eine Fortführung der Schlafhygienemaßnahmen habe während der Studie nicht erfolgen müssen.</p> <p>Das IQWiG untermauert die Punkte mit verschiedenen Quellen, aus denen es den Schluss zieht, dass es verpflichtende Maßnahmen gibt, die als begleitende oder fortgeführte psychotherapeutische Maßnahmen notwendigerweise Teil der Behandlungsregimes hätten sein müssen, um es zu ermöglichen, den Zusatznutzen, den Melatonin gegenüber der ZVT BSC eindeutig hat, auch zweifelsfrei zu belegen. InfectoPharm wird im Folgenden darlegen, warum diese Sichtweise zum einen nicht auf den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin fußt und dass zum anderen die einzelnen begleitenden und fortgeführten psychotherapeutischen Maßnahmen bei der Betrachtung des Zusatznutzens von Melatonin nicht erheblich sind, da sie ja nicht durch die Behandlung mit Melatonin ersetzt werden sollen. Daher ist eine Abschätzung des Add-on-Effekts von Melatonin gegenüber der ZVT BSC über die vorliegende randomisierte kontrollierte Studie NEU_CH_7911 statthaft.</p> <p>Grundsätzlich teilt InfectoPharm die Ansicht des IQWiG, ohne dieselben Schlussfolgerungen hinsichtlich des zugrunde liegenden HTA-Verfahrens abzuleiten. Kinder und Jugendliche mit ASS und/oder SMS sollten, ganz unabhängig von begleitend auftretenden Schlafstörungen, Zugang zu hochwertigen und patientenindividuell angepassten psychotherapeutischen Maßnahmen haben.</p>	<p>Es kann davon ausgegangen werden, dass vor dem Hintergrund des vor Studienbeginn erfolgten Schlafhygienetrainings eine hinreichende Betreuung und Begleitung der Patienten (im Sinne von BSC) während der Studie stattfand.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>A) Verfügbarkeit verschiedener nicht-medikamentöser Verhaltenstherapien</p> <p>Wie in Modul 3.1 ausgeführt, liegen einzig für Schlafhygienemaßnahmen und Psychotherapien Empfehlungen in Leitlinien vor (KCE, (2014); NICE, (2013); SIGN, (2016)). Eine Bevorzugung bestimmter Therapieformen oder -konzepte liegt, gemäß Angaben des G-BA, nicht vor. Die begleitenden bzw. fortgeführten psychotherapeutischen Maßnahmen (entsprechend der Psychotherapie-Richtlinie) können bei entsprechender Indikation als Bestandteil von BSC eingesetzt werden (G-BA, (2018)).</p> <p>Hierbei ist anzumerken, dass die begleitenden bzw. fortgeführten psychotherapeutischen Maßnahmen entsprechend der Psychotherapie-Richtlinie in Form von Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) im vorliegenden AWG von Slenyto® eine unzureichende Wirksamkeit gezeigt haben. Dies spiegelt auch die Zulassung von Slenyto® wieder, da Slenyto® nur zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und/oder Smith-Magenis-Syndrom indiziert ist, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass angesichts der chronischen neurologischen Grunderkrankungen bereits ein ganzheitlicher und kontinuierlicher Betreuungsbedarf bei den Patienten im AWG besteht (NICE, (2014)). Neben Schlafhygienemaßnahmen gibt es keine spezifischen Maßnahmen. Weitere unspezifische Maßnahmen stellen keinen Teil des Studienprogramms dar, sehr wohl aber einen Teil der patientenindividuellen Behandlung der Patienten. Damit ist davon auszugehen, dass die Patienten in beiden Studienarmen gleichermaßen alle individuell angezeigten nicht-medikamentösen</p>	<p>Schlafhygienemaßnahmen und Psychotherapie werden in den Leitlinien empfohlen, eine Bevorzugung bestimmter Therapieformen oder -konzepte lässt sich aus der vorliegenden Evidenz jedoch nicht ableiten. Daher erachtet der G-BA Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie, welche innerhalb einer geplanten Studie sowohl Bestandteil des Interventionsarms als auch des Vergleichsarms (ggf. Ersatz von Melatonin durch Placebo, um Verblindung zu gewährleisten) sein sollte.</p> <p>Es kann davon ausgegangen werden, dass vor dem Hintergrund des vor Studienbeginn erfolgten Schlafhygienetrainings eine hinreichende Betreuung und Begleitung der Patienten (im Sinne von BSC) während der Studie stattfand.</p>

Stellungnehmer: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>therapeutischen Maßnahmen auch während der Doppel-Blind-Phase erhalten haben, da diesbezüglich keine Einschränkungen in der Studie gemacht wurden.</p> <p>Die vom IQWiG vorgeschlagene Erweiterung der begleitenden und fortzuführenden psychotherapeutischen Maßnahmen sind hingegen nicht verpflichtender Teil der Maßnahmen, ohne die eine Beurteilung der Wirksamkeit von Melatonin gegenüber der ZVT BSC nicht möglich wäre.</p> <p>Zum einen führt das IQWiG dabei Publikationen und Leitlinien an, die nicht spezifisch das AWG abdecken, weshalb die Aussagen aus dem Kontext gerissen werden und nicht als spezifische Therapieempfehlungen im AWG gewertet werden sollten. So bezieht sich die S1-Leitlinie „Nicht-organische Schlafstörungen“ wie der Titel schon nahelegt nicht explizit auf Schlafstörungen im Kindesalter (DGKJP, (2018)). Darüber hinaus werden insbesondere Patienten mit ASS/SMS in der Leitlinie nicht gesondert betrachtet. Bezeichnenderweise werden diese Patienten einzig im Abschnitt „Pharmakotherapie mit Melatonin“ besprochen, wobei das Kapitel Kinder mit verzögertem Schlafphasensyndrom, Kinder mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Kinder mit Autismus-Spektrum-Störung und Kinder mit neurologischer Entwicklungsstörung abhandelt, ohne in den Empfehlungen zwischen den verschiedenen Grunderkrankungen zu unterscheiden. Da es sich um eine S1-Leitlinie handelt, basiert die Empfehlung nicht auf einer systematischen Evidenzrecherche (DGKJP, (2018)). Insgesamt kann nicht nachvollzogen werden, weshalb das IQWiG basierend auf dieser Leitlinie die Schlussfolgerung zieht, dass die Studie NEU_CH_7911 „nicht geeignet“ sei, einen Zusatznutzen abzuleiten.</p> <p>Auch der nicht-systematische Review von Nunes und Bruni bezieht sich</p>	<p>Es kann davon ausgegangen werden, dass vor dem Hintergrund des vor Studienbeginn erfolgten Schlafhygienetrainings eine hinreichende Betreuung und Begleitung der Patienten (im Sinne von BSC) während der Studie stattfand.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht auf Patienten mit ASS/SMS. Die Syndrome werden zwar als typisch für Patienten mit Schlafstörungen beschrieben, aber in den Empfehlungen finden sich keine Konkretisierungen für diese Patientengruppe. Auch hier werden diese Patienten einzig im Abschnitt zur Behandlung mit Melatonin besprochen (Nunes et al. (2015)). Da der Review keine konkreten Empfehlungen für Patienten mit ASS enthält und auf einer nicht-systematischen Literatursuche basiert, ist nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG basierend auf dieser Publikation die Studie NEU_CH_7911 als „nicht geeignet“ bewertet, einen Zusatznutzen abzuleiten.</p> <p>Auch im KCE Report über die Behandlung von Autismus bei Kindern und jungen Menschen wird im Abschnitt über begleitende Störungen wie Schlaf- und Essstörungen geschlussfolgert, dass lediglich Melatonin auf wissenschaftlicher Basis einen nachweisbar positiven Effekt auf die Schlafstörungen der Patienten mit ASS habe: „HAS concluded that melatonin has a positive effect on sleep disturbances.“ (KCE, (2014)).</p> <p>Der systematische Review von Vriend et al., den das IQWiG heranzieht, um die Notwendigkeit von begleitenden und fortgeführten psychotherapeutischen Maßnahmen zu belegen, ist nicht geeignet diese Schlussfolgerung abzuleiten. In diesem systematischen Review wurden 15 Studien eingeschlossen. Allerdings ist nur eine der eingeschlossenen Studien eine RCT, die anderen Studien sind meist Fallstudien: In 14 von 15 eingeschlossenen Arbeiten wurden sechs Patienten oder weniger betrachtet; über die Hälfte betrachten sogar lediglich einen Patienten. Dieser systematische Review ist damit keine Aufarbeitung von Ergebnissen, die unter kontrollierten Bedingungen gewonnen wurden. Außerdem wurde bei keiner der nicht-medikamentösen Interventionen ein nachweisbarer Effekt festgestellt: „Although behavioral interventions are highly effective in improving</p>	<p>Eine Bevorzugung bestimmter Therapieformen oder -konzepte lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten.</p> <p>Eine Bevorzugung bestimmter Therapieformen oder -konzepte lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten.</p>

Stellungnehmer: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sleep problems in TD (typically developing) children, relatively few published studies have examined behavioral treatment of sleep problems in children with ASD. No interventions meet criteria to be classified as well-established or probably efficacious.”(Vriend et al. (2011)). Auch die einzige in den systematischen Review eingeschlossene randomisierte-kontrollierte Studie (von Montgomery et al. publiziert) konnte keinen Effekt von weiteren begleitenden und fortzuführenden psychotherapeutischen Maßnahmen auf Kinder und Jugendliche mit ASS/SMS und Schlafstörungen aufzeigen. Grundsätzlich behandelt die Studie von Montgomery et al. Kinder mit Lernschwierigkeiten und Schlafproblemen. Limitierend muss berücksichtigt werden, dass der Erfolg der Maßnahmen in der Studie nicht anhand von objektiven patientenrelevanten Endpunkten festgestellt wurde, sondern anhand der Zufriedenheit der Eltern gegen Ende der Studie. Die Intervention bestand in verhaltenstherapeutischen Maßnahmen, die einmal von Angesicht zu Angesicht erklärt wurden bzw. durch eine ausgegebene Broschüre. Es wurden somit zwei Maßnahmen getestet, bei denen für sich selbst genommen nicht geklärt ist, ob sie einen Effekt auf Patienten mit ASS/SMS und Schlafstörungen haben. Ob auch unter Berücksichtigung von nicht Bonferroni-korrigierten Analysen und Analysen, die lediglich die Kontrollgruppen bis zum Cross-Over betrachten, die relevante Verbesserung nachweisbar wäre, ist ungeklärt. Ferner ist schwer einzuschätzen, ob die Ergebnisse auf ASS-Patienten übertragbar sind, da lediglich 31,8 % der eingeschlossenen Patienten ASS hatten und keine Subgruppenanalyse verfügbar ist (Montgomery (2004)).</p> <p>Die SIGN-Leitlinie von 2016, die das IQWiG als Evidenz für begleitende und fortgeführte psychotherapeutische Maßnahmen heranzieht, kommt nicht zur selben Schlussfolgerung wie das IQWiG. In dem Abschnitt, in welchem die sehr schlechte Evidenzlage für Verhaltensmaßnahmen</p>	<p>Schlafhygienemaßnahmen und Psychotherapie werden in den Leitlinien empfohlen, eine Bevorzugung bestimmter Therapieformen oder -konzepte lässt sich aus der vorliegenden Evidenz jedoch nicht ableiten.</p>

Stellungnehmer: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>explizit dargelegt wird, empfiehlt das SIGN nach dem Scheitern von nicht-medikamentösen Maßnahmen die Durchführung von pharmakologischen Maßnahmen, die eine wesentlich bessere Evidenz aufweisen. Die relevanten Maßnahmen, die vom SIGN in dem Kontext besprochen werden, sind Schlafhygienemaßnahmen. Dies entspricht dem Label von Slenyto® und der Auslegung von BSC durch InfectoPharm (SIGN, (2016)).</p> <p>Dass die Evidenz für den Erfolg von begleitenden und fortzuführenden psychotherapeutischen Maßnahmen begrenzt ist, wird auch in weiteren Publikationen deutlich. So kommen Malow et al. zu der Schlussfolgerung, dass Verhaltensinterventionen hilfreich sein können, aber keine nachgewiesene Wirksamkeit bei Kindern mit ASS haben. Verhaltensinterventionen sind in der Behandlung von Schlaflosigkeit bei sich normal entwickelnden Kindern effektiv. Die Evidenzbasis für die Wirksamkeit solcher Maßnahmen ist jedoch für Kinder mit ASS begrenzt. Neben dem ursächlichen pathophysiologischen Melatonin-Mangel kann eine Begründung sein, dass die mit ASS verbundenen zentralen Verhaltensdefizite die Etablierung von gesunden Schlafenszeiten und Routinen behindern können. Dazu gehören:</p> <ul style="list-style-type: none">(1) Schwierigkeiten mit emotionaler Regulierung (z.B. Fähigkeit zur Selbstberuhigung);(2) Schwierigkeiten beim Übergang von bevorzugten oder stimulierenden Aktivitäten zum Schlafen; und(3) Defizite in den Kommunikationsfähigkeiten, die das Verständnis eines Kindes für die Erwartungen der Eltern an das Schlafengehen beeinträchtigen. <p>Andererseits zeigen Kinder mit ASS jedoch auch Präferenz für Gleichheit und geregelte Abläufe, sodass sie sich gerne an solche</p>	<p>Daher erachtet der G-BA Best-SupportiveCare (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie, welche innerhalb einer geplanten Studie sowohl Bestandteil des Interventionsarms als auch des Vergleichsarms (ggf. Ersatz von Melatonin durch Placebo, um Verblindung zu gewährleisten) sein sollte.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Routinen anpassen.</p> <p>Dabei bevorzugen diese Kinder Schlafenszeit-Routinen, insbesondere wenn visuelle Zeitpläne implementiert werden (Malow et al. (2012)), was eine Fortführung der Schlafhygiene in Form von geregelten Abendritualen und Schlafenszeiten bekräftigt. InfectoPharm kommt zu der Schlussfolgerung, dass für begleitende bzw. fortgeführte psychotherapeutische Maßnahmen in Form von Verhaltenstherapie im vorliegenden AWG keine ausreichende Evidenz vorliegt, um eine ausreichende Wirksamkeit zu zeigen.</p> <p>B) Unzureichende Schlafhygienemaßnahmen sind nicht nachgewiesen</p> <p>In der Studie NEU_CH_7911 wurde beim Einschluss der Patienten ein unzureichendes Ansprechen auf bereits durchgeführte Schlafhygienemaßnahmen geprüft. Kinder und Jugendliche, die zum Zeitpunkt des Screenings (vier Wochen vor dem Start der Studie) noch keine Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) erhalten hatten, durchliefen eine vierwöchige Basis-Schlafhygiene- und Verhaltenstherapie. Anschließend wurde durch den Studienkoordinator/Arzt geprüft, ob die Kinder und Jugendlichen weiterhin für die Teilnahme an der Studie geeignet waren.</p> <p>Damit ist hinreichend nachgewiesen, dass entsprechend der Zulassung von Slenyto® in die Studie NEU_CH_7911 nur Kinder und Jugendliche eingeschlossen wurden, die unzureichend auf Schlafhygienemaßnahmen ansprachen.</p> <p>Das IQWiG kommt zu einer abweichenden Schlussfolgerung, die argumentativ auf der S1-Leitlinie zur Behandlung von nichtorganischen Schlafstörungen basiert. Dabei ist anzumerken, dass in der S1-Leitlinie hauptsächlich Aussagen für sich normal entwickelnde Kinder getroffen</p>	<p>Patienten ohne vorherige Schlafhygienemaßnahmen erhielten vor Studienstart eine 4-wöchige Basistherapie mit Schlafhygienetraining. Es kann davon ausgegangen werden, dass vor dem Hintergrund des vor Studienbeginn erfolgten Schlafhygienetrainings eine hinreichende Betreuung und Begleitung der Patienten (im Sinne von BSC) während der Studie stattfand.</p>

Stellungnehmer: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden. Es ist in dem Kontext auch aus Gesichtspunkten der evidenzbasierten Medizin fraglich, ob eine nicht spezifische S1-Leitlinie (nicht evidenzbasiert) der profunden Einschätzung von Spezialisten in dem Gebiet vorgezogen werden sollte.</p> <p>Zudem werden in der zitierten Leitlinie zur Behandlung nichtorganischer Schlafstörungen keine konkreten Empfehlungen zu dem Zeitraum gemacht, in dem Schlafhygienemaßnahmen durchgeführt werden sollen. Es werden lediglich sechs Sitzungen zur Entwicklung familiengerechter Schlafstrategien vorgeschlagen. Da diese Leitlinie für normal entwickelte Kinder verfasst wurde, werden die dort thematisierten Schlafstörungen nicht durch eine Grunderkrankung wie ASS oder SMS hervorgerufen, sondern durch Faktoren wie mangelnde Grenzsetzung der Eltern (DGKJP, (2018)). Außerdem wird in der Literatur auch die Möglichkeit des Trainings zur Anwendung von Schlafhygienemaßnahmen im Rahmen von routinemäßigen Arztbesuchen empfohlen (Nunes et al. (2015)). Es gibt somit keine standardisierten Empfehlungen für die Dauer des Trainings, sodass die in der Studie NEU_CH_7911 gewählte Dauer von 4 Wochen als angemessen und ausreichend angesehen werden kann.</p> <p>Zusammenfassend sieht InfectoPharm ein unzureichendes Ansprechen auf Schlafhygienemaßnahmen der Patienten, die in die Studie NEU_CH_7911 eingeschlossen wurden, als nachgewiesen an.</p> <p>C) Fortführung der Schlafhygienemaßnahmen</p> <p>InfectoPharm möchte darauf hinweisen, dass die Schlafhygienemaßnahmen nicht weiter erhoben werden mussten, jedoch konnten die Studienteilnehmer Schlafhygienemaßnahmen weiterhin durchführen, wenn diese für sinnvoll und zielführend erachtet</p>	<p>Es kann davon ausgegangen werden, dass vor dem Hintergrund des vor Studienbeginn erfolgten Schlafhygienetrainings eine hinreichende Betreuung und Begleitung der Patienten (im Sinne von BSC) während der Studie stattfand.</p>

Stellungnehmer: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurden.</p> <p>Das IQWiG sieht in diesem Umstand einen Nachweis dafür, dass die Schlafhygienemaßnahmen von den Betroffenen eingestellt wurden und weitergeführt hätten werden müssen. Für beide Annahmen gibt es keine Basis.</p> <p>Zum einen waren die Schlafhygienemaßnahmen nachweislich nicht ausreichend. Es gibt keine Evidenz dafür, dass die Weiterführung von nicht ausreichenden Maßnahmen in sich selbst zielführend ist oder sich positiv auf die pharmakologische Therapie, die angezeigt ist, wenn diese Maßnahmen nicht helfen, auswirkt.</p> <p>Zum anderen sollte – wie unter Punkt A ausgeführt – noch einmal darauf hingewiesen werden, dass insbesondere Maßnahmen, die eine tägliche Routine festlegen, von Patienten mit ASS oftmals bereitwillig angenommen werden (Malow et al. (2012)). Es ist daher nicht davon auszugehen, dass die Kinder und Jugendlichen oder die betreuenden Personen diese Maßnahmen nicht weiterführen, auch wenn der Erfolg nicht ausreichend ist. Auch aufgrund der hohen Belastung durch die Schlafstörungen und die Grunderkrankung selbst – nicht nur für die Patienten, sondern auch deren Familienangehörigen – ist von einer hohen Bereitschaft der Fortführung einmal erlernter bzw. bereits angewendeter Schlafhygienemaßnahmen auszugehen.</p> <p>Zusammenfassend kommt InfectoPharm hinsichtlich der Weiterführung der Schlafhygienemaßnahmen, die vom IQWiG kritisiert wird, zu einer abweichenden Ansicht, die sich mit dem Studiendesign und den wissenschaftlichen Erkenntnissen hinsichtlich der betroffenen Patienten deckt.</p> <p>Abschließend wird auf den Umstand hingewiesen, dass die Schlafhygienemaßnahmen und die begleitenden und fortzuführenden</p>	<p>Es kann davon ausgegangen werden, dass vor dem Hintergrund des vor Studienbeginn erfolgten Schlafhygienetrainings eine hinreichende Betreuung und Begleitung der Patienten (im Sinne von BSC) während der Studie stattfand.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>psychotherapeutischen Maßnahmen, welche das IQWiG aufführt, zwar Teil von BSC bei Patienten mit ASS/SMS sein können, aber die Nutzenbewertung davon unberührt bleibt. Der relative Effekt von Slenyto® gegenüber der ZVT sollte dadurch nicht beeinflusst werden, da nicht davon auszugehen ist, dass es Synergieeffekte zwischen Slenyto® oder Placebo und den nicht-medikamentösen therapeutischen Maßnahmen gibt. Dafür sind die zugrundeliegenden Wirkprinzipien zu unterschiedlich.</p> <p><u>3) Gesamtschau des Zusatznutzens</u></p> <p>Angesichts der deutlichen Vorteile für die patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 13 Wochen Doppelblindphase, nachgewiesen über zwei patientenrelevante und validierte Instrumente, ist bei vergleichbarem Sicherheitsprofil ein Zusatznutzen von Slenyto® gegenüber der ZVT BSC im AWG belegt.</p> <p>Die Vorteile entstammen den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität und umfassen dabei im direkten Vergleich gegenüber einer wirksamen ZVT patientenrelevante Verbesserungen vom Ausmaß erheblich (Lebensqualität erfasst über den Externalizing Score sowie die Subskala Hyperaktivität/Unaufmerksamkeit des Strengths and Difficulties Questionnaires, SDQ), vom Ausmaß beträchtlich (Morbidität erfasst über Total Sleep Time (TST, Gesamtschlafdauer) sowie Schlaflatenz und Gesamtproblemwert des SDQ) und vom Ausmaß gering (Subskala</p>	<p>Der G-BA stellt einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest.</p> <p>Für die Endpunkte Gesamtschlafdauer und Schlaflatenz ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Melatonin gegenüber BSC, deren klinische Relevanz nicht abschließend beurteilbar ist und deren Ausmaß als gering eingeschätzt wird. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien nicht untersucht. (Die über SDQ erfassten Endpunkte werden der Morbidität zugeordnet.)</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p>Emotionale Symptome des SDQ) (siehe Tabelle 1).</p> <p>Tabelle 1: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Slenyto® vs. BSC</p> <table border="1" data-bbox="152 531 1086 890"> <thead> <tr> <th>Kategorie Endpunkt</th> <th>Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> SDQ – Externalizing Score SDQ – Subskala Hyperaktivität/ Unaufmerksamkeit </td> <td>Hinweis / erheblich^a</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> TST Schlaflatenz SDQ – Gesamtproblemwert </td> <td>Hinweis / beträchtlich^a</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> SDQ – Subskala Emotionale Symptome </td> <td>Hinweis / gering^a</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens basierend auf den transformierten Schwellenwerten (Kehrwert) in der Zielgrößenkategorie „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“: erheblich: $1,33 \leq$ untere Grenze des 95 %-KI beträchtlich: $1,11 \leq$ untere Grenze des 95 %-KI $< 1,11$ BSC: Best-Supportive-Care; KI: Konfidenzintervall; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire; TST: Total Sleep Time (Gesamtschlaf-dauer)</p> <p>Die Endpunkte TST und Schlaflatenz sowie die Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des SDQ zeigen Verbesserungen des patientenrelevanten Nutzens für die betroffenen Kinder und Jugendlichen: Für diese besteht aufgrund der unheilbaren</p>	Kategorie Endpunkt	Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens	<ul style="list-style-type: none"> SDQ – Externalizing Score SDQ – Subskala Hyperaktivität/ Unaufmerksamkeit 	Hinweis / erheblich ^a	<ul style="list-style-type: none"> TST Schlaflatenz SDQ – Gesamtproblemwert 	Hinweis / beträchtlich ^a	<ul style="list-style-type: none"> SDQ – Subskala Emotionale Symptome 	Hinweis / gering ^a	<p>Der zusätzlich vom pharmazeutischen Unternehmer betrachtete „Externalising Score“ (Zusammenfassung der Faktoren Verhaltensprobleme und Hyperaktivitäts- und Aufmerksamkeitsprobleme) wird nicht herangezogen, da die Daten über die anderen Auswertungen abgebildet sind.</p> <p>Die klinische Relevanz der beobachteten Veränderungen bleibt unklar. Das Ausmaß der Verbesserung dieser schlafbezogenen Endpunkte wird als gering eingeschätzt.</p> <p>Die vorlegten Responderanalysen zu Gesamtschlafdauer und Schlaflatenz werden nicht herangezogen, da die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Responder-Schwellenwerte nicht validiert sind.</p>
Kategorie Endpunkt	Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens								
<ul style="list-style-type: none"> SDQ – Externalizing Score SDQ – Subskala Hyperaktivität/ Unaufmerksamkeit 	Hinweis / erheblich ^a								
<ul style="list-style-type: none"> TST Schlaflatenz SDQ – Gesamtproblemwert 	Hinweis / beträchtlich ^a								
<ul style="list-style-type: none"> SDQ – Subskala Emotionale Symptome 	Hinweis / gering ^a								

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>chronischen Grunderkrankungen ein dringender Therapiebedarf bei gleichzeitig stark beschränkter Anzahl an Therapieoptionen. Dementsprechend bleibt InfectoPharm bei der Schlussfolgerung, dass sich unter Berücksichtigung der für die direkt und unmittelbar patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte in der Zusammenschau mit dem insgesamt vergleichbaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil für Slenyto® gegenüber der ZVT BSC ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ergibt.</p> <p>Fazit</p> <p>Für Kinder und Jugendliche mit Schlafstörungen hervorgerufen durch Autismus-Spektrum-Störung und/oder Smith-Magenis-Syndrom besteht ein dringender Therapiebedarf.</p> <p>Unter Berücksichtigung der für die direkt und unmittelbar patientenrelevanten Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SDQ) gezeigten Verbesserungen in Verbindung mit den Vorteilen bei der Morbidität (TST und Schlaflatenz) bei einem vergleichbaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil ergibt sich in der Zusammenschau für Slenyto® im Vergleich zur ZVT BSC ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	<p>Für den Endpunkt Mortalität wurde kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt, da kein Todesfall auftrat. Für die Endpunkte Gesamtschlafdauer und Schlaflatenz ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Melatonin gegenüber BSC, deren klinische Relevanz nicht abschließend beurteilbar ist und deren Ausmaß als gering eingeschätzt wird. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien nicht untersucht. In der Kategorie Nebenwirkungen lässt sich in den Gesamtraten (UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erkennen. Im PT Somnolenz lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Melatonin beobachten. Dieses Ergebnis führt in der Gesamtbetrachtung nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens. Aufgrund der Ergebnisse der Studie kann in der Kategorie Morbidität ein Vorteil für Melatonin gegenüber BSC bei Kindern und Jugendliche im Alter von 2 – 18 Jahren mit Schlafstörungen bei Autismus- Spektrum-Störung (ASS) und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren, abgeleitet werden. Insgesamt liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.11 Z. 11-14	<p><u>Anmerkung:</u> <i>„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.“</i></p> <p><u>Stellungnahme:</u> Die dargestellte Dauer bis zu einer Dosiserhöhung in der Doppelblindphase ist nicht korrekt. Die Dosierung konnte erst nach 3 Wochen auf 5 mg zu eskaliert werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> InfectoPharm bittet den G-BA um Kenntnisnahme der folgenden Beschreibung der Dosierung: Die Anfangsdosis von Melatonin betrug einmal täglich 2 mg in Form von zwei Mini-Retardtabletten (mit je 1 mg). Nach drei Wochen der Doppelblindphase wurde durch den Studienkoordinator/Arzt bewertet, ob eine Dosiserhöhung auf 5 mg erforderlich war.</p>	Die Angaben zur Dosierung werden zur Kenntnis genommen.
S.17 Z. 22-24	<p><u>Anmerkung:</u> <i>„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.“</i></p>	

Stellungnehmer: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>In der 13-wöchigen Behandlungsphase war eine Ausschöpfung der Dosis auf 10 mg weder vorgesehen noch notwendig. Dass entsprechende Effekte mit 2 mg bzw. 5 mg erzielt wurden, unterstreicht hingegen die Wirksamkeit von Slenyto®. In der 91-wöchigen Open-Label-Phase war eine Erhöhung auf 10 mg einmalig bei Visite 5 in Woche 28 (nach 13 Wochen Open-Label Phase) auf Grundlage ärztlicher Beurteilung des Therapieerfolges möglich. In den dann folgenden weiteren 78 Wochen der Studie konnte die Stabilität des Effekts und die Sicherheit weiterhin bestätigt werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>InfectoPharm bittet den G-BA um Kenntnisnahme, dass die Ausschöpfung der gemäß Zulassung vorgesehenen Dosierung von Melatonin bis auf 10 mg durch die lange Open-Label Phase von 91 Wochen als wirksam und sicher erachtet werden kann. Zudem führt die Nichtausschöpfung in der Doppelblindphase eher zu einer Unterschätzung der Wirksamkeit.</p>	<p>Die Angaben zur Dosierung werden zur Kenntnis genommen.</p>
S.19 Z. 2-18	<p><u>Anmerkung: Fragestellung</u></p> <p><i>„Die Fragestellung des pU beinhaltet 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</i></p>	

Stellungnehmer: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Ansprechen auf Schlafhygienemaßnahmen im Vergleich zu BSC unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit).</i></p> <p><i>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).</i></p> <p>Einschlusskriterien</p> <p><i>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. [...]</i></p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>Aus Sicht von InfectoPharm ist die Anmerkung des IQWiG, die Fragestellung nicht allein auf die verzögert freisetzende Darreichungsform zu beschränken, nicht zielführend. Für das vorliegende AWG ist derzeit nur die verzögert freisetzende Darreichungsform zugelassen. Die Darreichungsform ist Bestandteil der Zulassung und damit auch Grundlage für das</p>	<p>Gemäß IQWiG-Nutzenbewertung wurden keine weiteren relevanten Studien im Anwendungsgebiet identifiziert. Dementsprechend bildet die Studie NEU_CH_7911 die Bewertungsgrundlage.</p>

Stellungnehmer: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bewertungsverfahren.</p> <p>Diesbezüglich unterscheidet sich das Verfahren der frühen Arzneimittel-Nutzenbewertung von der Methodenbewertung. In der Arzneimittelbewertung wird der Zusatznutzen für einen Wirkstoff gemäß dessen Zulassung festgestellt, während bei der Methodenbewertung vergleichbare Methoden gemeinsam bewertet werden.</p> <p>Daher erachtet InfectoPharm, die Beschränkung der Fragestellung und der daraus abgeleiteten Einschlusskriterien für direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien als angemessen</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>InfectoPharm bittet den G-BA um Kenntnisnahme, dass nur die verzögert freisetzende Darreichungsform für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen und damit Grundlage des Bewertungsverfahrens ist.</p>	<p>Gemäß IQWiG-Nutzenbewertung wurden keine weiteren relevanten Studien im Anwendungsgebiet identifiziert. Dementsprechend bildet die Studie NEU_CH_7911 die Bewertungsgrundlage.</p>

Literaturverzeichnis

1. Belgian Health Care Knowledge Center (KCE) (2014). *Management of Autism in Children and Young People: a good clinical practice Guideline (GCP)*. Verfügbar unter: <https://kce.fgov.be/en/management-of-autism-in-children-and-young-people-a-good-clinical-practice-guideline>, abgerufen am: 12.03.2018.
2. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) (2016). *Methodenreport. Autismus-Spektrum-Störungen im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter, Teil 1: Diagnostik*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-018m_S3_Autismus-Spektrum-Stoerungen_ASS-Diagnostik_2016-05.pdf, abgerufen am: 22.06.2018.
3. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) (2018). *S1-Leitlinie: Nichtorganische Schlafstörungen (F51)*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-012l_S1_Nichtorganische_Schlafstoerungen_2018-07.pdf, abgerufen am: 23.07.2018.
4. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2018). *ICD-10-GM Version 2019 Systematisches Verzeichnis*. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/>, abgerufen am: 28.09.2018.
5. Europäische Union (EU) (2006). *Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004*. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_de.pdf, abgerufen am: 12.02.2018.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-048* Korrespondenz. Data on file.
7. Malow, B. A., Byars, K., Johnson, K., Weiss, S., Bernal, P., Goldman, S. E., Panzer, R., Coury, D. L., Glaze, D. G. (2012). *A Practice Pathway for the Identification, Evaluation, and Management of Insomnia in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders*. *Pediatrics* 130 (2), S. 106–124.
8. Montgomery, P. (2004). *The relative efficacy of two brief treatments for sleep problems in young learning disabled (mentally retarded) children: a randomised controlled trial*. *Archives of Disease in Childhood* 89 (2), S. 125–130.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2013). *Autism spectrum disorder in under 19s: support and management*. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg170>, abgerufen am: 17.02.2018.
10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2014). *Autism: Quality standard*. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs51>, abgerufen am: 10.10.2018.
11. Nunes, M. L., Bruni, O. (2015). *Insomnia in childhood and adolescence: clinical aspects, diagnosis, and therapeutic approach*. *Jornal de pediatria* 91 (6 Suppl 1), S. S26-35.
12. RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited (2018). *Fachinformation Slenyto® - 1 mg/5 mg Retardtabletten*. Data on file.
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (2016). *Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders: A national clinical guideline*. Verfügbar unter: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign145.pdf>, abgerufen am: 12.03.2018.
14. Vllasaliu, L., Jensen, K., Dose, M., Hagenah, U., Hollmann, H., Kamp-Becker, I., Lechmann, C., Poustka, L., Sinzig, J., Spitzcok von Brisinski, I., van Tebartz Elst, L., Will, D., Vogeley, K., Freitag, C. M. (2018). *Diagnostik von Autismus- Spektrum-Störungen im*

Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter: Überblick zu den wesentlichen Fragestellungen und Ergebnissen des ersten Teils der S3-Leitlinie. Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie 2018, S. 1–12.

15. Vriend, J. L., Corkum, P. V., Moon, E. C., Smith, I. M. (2011). *Behavioral interventions for sleep problems in children with autism spectrum disorders: current findings and future directions.* Journal of pediatric psychology 36 (9), S. 1017–1029.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	06. Mai 2019
Stellungnahme zu	Melatonin (Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung und/oder Smith-Magenis-Syndrom), Nr. 750, A19-04, Version 1.0, Stand: 11.04.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Autismus-Spektrum-Störungen (ASS) sind hauptsächlich durch altersunabhängige Defizite in der sozialen Interaktion und Kommunikation sowie eingeschränkte, repetitive Verhaltensmuster, Interessen oder Aktivitäten gekennzeichnet (1). Sie manifestieren sich bereits im Kindes- und Jugendalter. Es wird aktuell eine Prävalenz von 0,9–1,1 % für ASS angenommen. Jungen sind etwa zwei- bis dreimal häufiger betroffen als Mädchen. Patienten mit ASS können eine Reihe an komorbiden Störungen aufweisen; dabei haben bis zu 61 % der Patienten auch Schlafstörungen (1).</p> <p>Diese wurden bisher in der Regel durch verhaltenstherapeutische Maßnahmen (Schlafhygiene) aber auch Anwendung von Medikamenten behandelt, von denen die meisten Medikamente nicht für diese Indikation und/oder für Kinder und Jugendliche zugelassen sind (z. B. nicht retardiertes Melatonin, Antihistaminika).</p> <p>Das Smith-Magenis-Syndrom (SMS) ist ein seltenes Syndrom, meistens auf eine Mikrodeletion 17p11.2 zurückzuführen, für die ein gestörter Schlafrhythmus aufgrund von inverser Melatonin-Ausschüttung charakteristisch ist (2).</p> <p>Slenyto® ist eine Formulierung von retardiertem Melatonin (rM) in einer Mikrotablette, welche bereits für Kleinkinder ab 2 Jahren geeignet sei. Es wurde im Rahmen einer „Paediatric Use Marketing Authorisation“ (PUMA) zugelassen. Die vorliegende Zulassung deckt einen „unmet clinical need“ (3).</p> <p>Laut Fachinformation ist Slenyto® indiziert für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von</p>	<p>Die Ausführungen zum Anwendungsgebiet werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2–18 Jahren mit ASS und/oder SMS, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren (4). Die Dosierung beträgt 2 mg, bei unzureichendem Ansprechen wird die Dosis auf 5 mg, maximal auf 10 mg erhöht.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung S. 10, 13	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="315 541 1173 762"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 541 808 584">Indikation</th> <th data-bbox="808 541 1173 584">ZVT^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 584 808 762">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.</td> <td data-bbox="808 584 1173 762">Best Supportive Care (BSC)^{b,c}</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. c: Die benannte ZVT 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 Psychotherapie-Richtlinie können bei entsprechender Indikation als Bestandteil von BSC, im Rahmen einer Studie in beiden Behandlungsarmen, eingesetzt werden.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.</p>	Indikation	ZVT ^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 (BSC) ^{b,c}	<p>Die Positionierung zur ZVT wird zur Kenntnis genommen.</p>
Indikation	ZVT ^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 (BSC) ^{b,c}					
IQWiG Dossier- bewertung S. 11,14–16	<p><u>Eingeschlossene Studie</u></p> <p>Die pivotale Studie NEU_CH_7911 ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie (5;6).</p> <p>Es wurden Kinder und Jugendliche mit ASS und einer bestimmten neurogenetischen Erkrankung (SMS, allerdings nur vier</p>	<p>Zum Nachweis des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden und multizentrischen klinischen Studie NEU-CH-7911 vor.</p>				

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten) eingeschlossen, die zwischen 2 und 17,5 Jahre alt waren und die unzureichend auf Schlafhygienemaßnahmen angesprochen hatten. Kinder und Jugendliche, die in der Vergangenheit noch keine dokumentierte Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) erhalten hatten, durchliefen eine vierwöchige Basistherapie mit Schlafhygienetraining und Verhaltenstherapie. Diese Phase diente auch als Auswaschphase von jeglichen Hypnotika. Kinder und Jugendliche, die keine Verhaltenstherapie bekamen, durchliefen nur bei Bedarf eine ähnliche, zweiwöchige Auswaschphase. Ansonsten erfolgte für alle Patienten eine einfach verblindete zweiwöchige Placebo-Run-in-Phase, auf welche die doppelblinde Wirksamkeits-/Sicherheitsphase von 13 Wochen folgte. Darauf folgten 13 Wochen Open-Label-Behandlung und danach weitere 78 Wochen Open-Label-Behandlung mit optionaler Dosisescalation und schließlich eine zweiwöchige einfach verblindete Placebo-Run-out-Phase, um einen eventuellen Entzug zu beurteilen. Die Patienten bekamen initial 2 mg rM abends, mit der Option auf 5 mg oder auch 10 mg zu eskalieren (aber auch wieder zu reduzieren). Insgesamt lag die Studiendauer bei 2,2 Jahren.</p> <p>Der primäre Endpunkt war die Gesamtschlafdauer. Sekundäre Endpunkte waren u. a. Schlaflatenz, Häufigkeit nächtlichen Erwachens und Dauer der Wachphasen nach dem Einschlafen.</p> <p>Es wurden insgesamt 125 Kinder mit ASS (N = 121) oder SMS (N = 4) eingeschlossen. Das mittlere Alter war 8,7 (\pm Standardabweichung 4,15) Jahre, 73,6 % waren Jungen.</p> <p>Wie das IQWiG ausführt, realisiert dieses Studiendesign jedoch nicht die vorgegebene ZVT, da die Best Supportive Care (BSC)</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht alleinig aus der Placebo-Gabe bzw. Verum-Gabe bestehen kann. Vielmehr hätten weiterhin entsprechende Maßnahmen wie z. B. Verhaltenstherapie angeboten werden müssen, und zwar nicht nur für die Patienten, sondern auch für die Eltern. Eine vierwöchige Phase vor Beginn der Studie ist womöglich nicht ausreichend. Die S1-Leitlinie „Nichtorganische Schlafstörungen“ empfiehlt bei älteren Kindern sechs Sitzungen nach dem KVT-I-Konzept (KVT-I = kognitiv-behaviorale Interventionen) (7).</p> <p>Weiterhin sind die Daten zu den bereits angewendeten Schlafhygienemaßnahmen, wie das IQWiG ausführt, mangelhaft. Es ist unklar, welche Interventionen für welchen Zeitraum bei welchen Patienten eingesetzt worden waren.</p> <p>Somit schließt sich die AkdÄ der Bewertung des IQWiG an, dass im vorgelegten Dossier keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens eingereicht wurden.</p> <p>Es werden dennoch kurz ausgewählte Ergebnisse ergänzend dargestellt.</p>	<p>Auch wenn die konkreten Maßnahmen der Begleittherapie nicht detailliert dokumentiert wurden, kann davon ausgegangen werden, dass vor dem Hintergrund des vor Studienbeginn erfolgten Schlafhygienetrainings eine hinreichende Betreuung und Begleitung der Patienten (im Sinne von BSC) während der Studie stattfand; die Studie wird für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
	<p>Tabelle 1: Ausgewählte Ergebnisse nach Ende der doppelblinden Studienphase (2)</p> <table border="1" data-bbox="315 480 1167 1098"> <thead> <tr> <th>Primäre Analyse Full Analysis Set (FAS) Änderung von Baseline zu Woche 15</th> <th>retardiertes Melatonin</th> <th>Placebo</th> <th>Vergleich retar- diertes Melatonin vs. Placebo: geschätzter Behandlungsunter- schied</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten (N)</td> <td>52</td> <td>48</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gesamtschlafzeit in Minuten (adjustierter Mittelwert)¹</td> <td>+51,16 (+30,42 bis – 71,90)</td> <td>+18,73 (–2,72 bis +40,19)</td> <td>+32,43 (+2,48 bis +62,38)</td> <td>0,034</td> </tr> <tr> <td>Schlaflatenz in Minuten (adjustierter Mittelwert)¹</td> <td>–37,88 (–51,40 bis –24,36)</td> <td>–12,58 (–26,47 bis +1,31)</td> <td>–25,30 (–44,71 bis –5,90)</td> <td>0,011</td> </tr> <tr> <td>Dauer der Wachpha- sen nach Einschlafen in Minuten (Änderung zu Baseline) ± Stan- dard-abweichung (SD)</td> <td>–13,70 ± 29,9</td> <td>–7,77 ± 15,39</td> <td>+0,08 (–7,02 bis +6,86)¹</td> <td>0,981</td> </tr> <tr> <td>Häufigkeit nächt- lichen Erwachens</td> <td>–0,30 ± 0,696</td> <td>–0,23 ± 0,757</td> <td>–0,09 (–0,35 bis +0,16)¹</td> <td>0,474</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹95 % Konfidenzintervall</p> <p>Es liegen weitere Daten für 79 Patienten vor, die 39 Wochen eine Open-Label-Behandlung absolvierten. Hier stellten sich sowohl in der Gruppe der Patienten aus dem rM-Arm als auch aus dem Placebo-Arm ähnliche Veränderungen ein.</p>	Primäre Analyse Full Analysis Set (FAS) Änderung von Baseline zu Woche 15	retardiertes Melatonin	Placebo	Vergleich retar- diertes Melatonin vs. Placebo: geschätzter Behandlungsunter- schied	p-Wert	Patienten (N)	52	48			Gesamtschlafzeit in Minuten (adjustierter Mittelwert) ¹	+51,16 (+30,42 bis – 71,90)	+18,73 (–2,72 bis +40,19)	+32,43 (+2,48 bis +62,38)	0,034	Schlaflatenz in Minuten (adjustierter Mittelwert) ¹	–37,88 (–51,40 bis –24,36)	–12,58 (–26,47 bis +1,31)	–25,30 (–44,71 bis –5,90)	0,011	Dauer der Wachpha- sen nach Einschlafen in Minuten (Änderung zu Baseline) ± Stan- dard-abweichung (SD)	–13,70 ± 29,9	–7,77 ± 15,39	+0,08 (–7,02 bis +6,86) ¹	0,981	Häufigkeit nächt- lichen Erwachens	–0,30 ± 0,696	–0,23 ± 0,757	–0,09 (–0,35 bis +0,16) ¹	0,474	<p>In der Bewertung des Zusatznutzens werden die Endpunkte Gesamtschlafdauer und Schlaflatenz berücksichtigt.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Vorgehens ohne Vergleich in der Extensionsphase ist dieser Studienteil nicht für eine Ableitung des Zusatznutzens geeignet. Die Betrachtungen der Ergebnisse beziehen sich daher ausschließlich auf die Doppelblindphase.</p>
Primäre Analyse Full Analysis Set (FAS) Änderung von Baseline zu Woche 15	retardiertes Melatonin	Placebo	Vergleich retar- diertes Melatonin vs. Placebo: geschätzter Behandlungsunter- schied	p-Wert																												
Patienten (N)	52	48																														
Gesamtschlafzeit in Minuten (adjustierter Mittelwert) ¹	+51,16 (+30,42 bis – 71,90)	+18,73 (–2,72 bis +40,19)	+32,43 (+2,48 bis +62,38)	0,034																												
Schlaflatenz in Minuten (adjustierter Mittelwert) ¹	–37,88 (–51,40 bis –24,36)	–12,58 (–26,47 bis +1,31)	–25,30 (–44,71 bis –5,90)	0,011																												
Dauer der Wachpha- sen nach Einschlafen in Minuten (Änderung zu Baseline) ± Stan- dard-abweichung (SD)	–13,70 ± 29,9	–7,77 ± 15,39	+0,08 (–7,02 bis +6,86) ¹	0,981																												
Häufigkeit nächt- lichen Erwachens	–0,30 ± 0,696	–0,23 ± 0,757	–0,09 (–0,35 bis +0,16) ¹	0,474																												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>Tabelle 2: Ausgewählte Ergebnisse nach 39 Wochen Open-Label-Behandlung (2)</p> <table border="1" data-bbox="315 475 1169 691"> <thead> <tr> <th>nach 39 Wochen Open-Label-Behandlung</th> <th>geschätzte Änderung zu Baseline ± SD</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtschlafzeit in Minuten</td> <td>44,35 ± 13,93</td> <td>0,002</td> </tr> <tr> <td>Schlaflatenz in Minuten</td> <td>-41,36 ± 6,64</td> <td>0,009</td> </tr> <tr> <td>Häufigkeit nächtlichen Erwachens</td> <td>-0,39 ± 0,096</td> <td>< 0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Kinder schlafen im Mittel 25 Minuten schneller ein und 32 Minuten länger.</p> <p>Ausgewählte Nebenwirkungen</p> <p>Etwa 84,2 % der Patienten erlitten Nebenwirkungen während der Studie. Diese waren jedoch insgesamt milder Ausprägung. Am häufigsten waren dies Erschöpfung, morgendliche Müdigkeit, Somnolenz, plötzliche Schlafattacken und Kopfschmerzen.</p> <p>Die Langzeitsicherheit der Melatonin-Anwendung bei Kindern ist jedoch bisher nicht umfassend untersucht. Da es am Ende der Pubertät zu einem Abfall der endogenen Melatonin-Produktion kommt, könnte die exogene Melatonin-Zufuhr durch supraphysiologische Plasmakonzentrationen die Pubertät verzögern.</p>	nach 39 Wochen Open-Label-Behandlung	geschätzte Änderung zu Baseline ± SD	p-Wert	Gesamtschlafzeit in Minuten	44,35 ± 13,93	0,002	Schlaflatenz in Minuten	-41,36 ± 6,64	0,009	Häufigkeit nächtlichen Erwachens	-0,39 ± 0,096	< 0,001	<p>Aufgrund des einarmigen Vorgehens ohne Vergleich in der Extensionsphase ist dieser Studienteil nicht für eine Ableitung des Zusatznutzens geeignet.</p> <p>Für die Endpunkte SUE und Abbruch aufgrund von UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Melatonin im Vergleich zu BSC/Placebo zeigt sich im UE Somnolenz (28,3% vs. 12,3%, p=0,027).</p>
nach 39 Wochen Open-Label-Behandlung	geschätzte Änderung zu Baseline ± SD	p-Wert												
Gesamtschlafzeit in Minuten	44,35 ± 13,93	0,002												
Schlaflatenz in Minuten	-41,36 ± 6,64	0,009												
Häufigkeit nächtlichen Erwachens	-0,39 ± 0,096	< 0,001												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Wie bereits ausgeführt, eignen sich die eingereichten Daten aus der Zulassungsstudie nicht, um den Zusatznutzen von rM in dieser Indikation zu beurteilen, da die BSC nicht umgesetzt wurde.</p> <p>Es fehlt die in den Leitlinien spezifizierte BSC, wie von der Arbeitsgruppe Pädiatrie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM) gefordert (8). Dabei „ist zu berücksichtigen, dass Melatonin nicht im Sinne einer primären Monotherapie eingesetzt werden sollte, sondern immer erst dann in Betracht gezogen werden sollte, wenn das Problem noch besteht, obwohl Hinweise zur Schlafhygiene gegeben wurden und geprüft wurde, in welchem Umfang eine psychologische Behandlung zur Linderung oder Beseitigung des Problems beitragen kann“ (8).</p> <p>Es wäre wünschenswert diese Daten in einer Studie mit adäquater BSC zu generieren, da dies auch für die betroffenen Patienten relevant ist.</p>	<p>Auch wenn die konkreten Maßnahmen der Begleittherapie nicht detailliert dokumentiert wurden, kann davon ausgegangen werden, dass vor dem Hintergrund des vor Studienbeginn erfolgten Schlafhygienetrainings eine hinreichende Betreuung und Begleitung der Patienten (im Sinne von BSC) während der Studie stattfand; die Studie wird für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2–18 Jahren mit ASS und/oder SMS, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren, sieht die AkdÄ für retardiertes Melatonin auf Basis der vorgelegten Daten keinen Zusatznutzen.</p>	<p>Der G-BA stellt einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest.</p>

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Autismus-Spektrum-Störungen im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter (Teil 1: Diagnostik): https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-018l_S3_Autismus-Spektrum-Stoerungen_ASS-Diagnostik_2016-05.pdf (letzter Zugriff: 29. April 2019). Interdisziplinäre S3-Leitlinie der DGKJP und der DGPPN; Langversion. AWMF-Register-Nummer: 028-018. Stand: 23. Februar 2016.
2. European Medicines Agency (EMA): Slenyto® – Melatonin: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/slenyto-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 29. April 2019). Procedure No. EMEA/H/C/004425/0000, EMA/556280/2018. London, 26. Juli 2018.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Neue Arzneimittel - Slenyto® (Melatonin). Neue Arzneimittel vom 29. März 2019.
4. Infecto Pharm (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited): Fachinformation "Slenyto® 1 mg/5 mg Retardtabletten". Stand: Januar 2019.
5. Gringras P, Nir T, Breddy J et al.: Efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2017; 56: 948-957 e944.
6. Maras A, Schroder CM, Malow BA et al.: Long-term efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 2018: Epub ahead of print.
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Nichtorganische Schlafstörungen: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-012l_S1_Nichtorganische_Schlafstoerungen_2018-07.pdf (letzter Zugriff: 29. April 2019). S1-Leitlinie; Langversion; AWMF-Register-Nummer: 028-012. Stand: Juli 2018.
8. Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM): Einsatz von Melatonin bei Kindern mit Schlafstörungen: <https://www.dgsm.de/downloads/dgsm/arbeitsgruppen/paediatric/Melatonin%20im%20Kindesalter%202018.pdf> (letzter Zugriff: 29. April 2019). Stellungnahme der Arbeitsgruppe Pädiatrie, Stand: 29. Januar 2018.

5.3 Stellungnahme der medac GmbH

Datum	29.04.2019
Stellungnahme zu	Melatonin/ Slenyto®/Vorgangsnummer: 2019-01-15-D-423
Stellungnahme von	<i>medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ist die zweckmäßige Vergleichstherapie mit Best Supportive Care adäquat gewählt?</p> <p>In der Recherche des G-BA zu der ZvT in dem Verfahren 2019-01-15-D-423 Melatonin wird nicht auf nicht medikamentöse Therapie adäquat eingegangen.</p> <p>Erläutern Sie warum diese nicht unter Best Supportive Care aufgeführt werden.</p> <p>Welche Gründe sprechen für die Dossierpflicht von Melatonin nach § 35a SGB V?</p> <p>Der Wirkstoff Melatonin ist bereits seit Jahren in dem deutschen Markt erhältlich. Die Indikation Schlafstörungen ist bereits bewertet worden im Rahmen des G-BA, durch Anlage III Verfahren.</p> <p>Welche Gründe sprechen für die Dossierpflicht?</p>	<p>Es lässt sich feststellen, dass die Datenlage für Arzneimitteltherapien und Behandlungskaskaden im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt sehr limitiert ist. Schlafhygienemaßnahmen und Psychotherapie werden in den Leitlinien empfohlen, eine Bevorzugung bestimmter Therapieformen oder -konzepte lässt sich aus der vorliegenden Evidenz jedoch nicht ableiten. Daher erachtet der G-BA Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Der Wirkstoff Melatonin gilt, soweit für ihn gemäß Artikel 38 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nummer 1901/2006 – Verordnung über Kinderarzneimittel – eine Genehmigung für die pädiatrische Verwendung nach den Artikeln 5 bis 15 der Verordnung (EG) Nummer 726/2004 erteilt worden ist, als neuer Wirkstoff im Sinne des § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. 5. Kap. § 2 Satz 3 Nr. 2 VerfO. Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Melatonin im vorliegenden Anwendungsgebiet ist der 15. Januar 2019.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: medac

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme PD Dr. Dr. Frölich

Datum	29.4.2019
Stellungnahme zu	Melatonin (Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung und/oder Smith-Magenis-Syndrom)
Stellungnahme von	<i>Privatdozent Dr. Dr. med. Jan Frölich</i> Facharzt für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Kinderheilkunde- Psychotherapie Büchsenstraße 15 70173 Stuttgart

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DP Dr. Dr. Frölich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Melatonin (Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung und/oder Smith-Magenis-Syndrom)</p> <p>Der Unterzeichnende führt eine sozialpsychiatrische Praxis mit 800 Patienten im Quartal, davon sind ungefähr 50 Patienten von einer Autismus-Spektrum-Störung betroffen. Der Unterzeichnende ist des Weiteren Mitautor der S1 Leitlinie nicht organischer Schlafstörungen, welche 2018 neu überarbeitet wurde (8) (Prehn-Kristensen et al., 2018) und hierbei unter anderem verantwortlich gewesen für die medikamentöse Behandlung von Schlafstörungen. Des Weiteren ist er Autor der ersten deutschsprachigen Übersichtsarbeit über den Einsatz von Melatonin bei Schlafstörungen im Kindes- und Jugendalter (2) (Frölich et al. 2007). Eine aktualisierte Übersichtsarbeit wurde von ihm aktuell bei der Zeitschrift Somnolenz die eingereicht und zur Publikation freigegeben (1) (Frölich et al., 2019).</p> <p>Es ist seitens des Unterzeichners mithin sowohl klinisch als auch wissenschaftlich von ausreichender Expertise auszugehen im Hinblick auf die Dossierbewertung des Institut IQWiG zur Nutzenbewertung von Melatonin. Zugleich hält der Unterzeichnende fest, dass er nicht im Namen einer Fachgesellschaft argumentiert.</p> <p>Das Institut kommt zu dem Schluss, dass keine geeigneten Daten vorgelegt wurden zur Bewertung des Zusatznutzens von Melatonin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Behandlung von Schlafstörungen Kindern und Jugendlichen Alter von 2-18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung oder Smith Magen- Syndrom, wenn</p>	

Stellungnehmer: DP Dr. Dr. Frölich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren.</p> <p>Als Argumente werden vorgebracht, dass (1) die eingesetzte Vergleichstherapie Pla-cebo ohne den Einsatz weiterer Maßnahmen zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC darstellen. Auch für Kinder und Jugendliche, die in der Vergangenheit unzureichend auf Schlafhygienemaßnahmen angesprochen haben, sollten während der gesamten Studiendauer bei Bedarf Maßnahmen wie Schlafhygiene-Trainings oder psychotherapeutische Maßnahmen wie Verhaltenstherapie angeboten werden. Nur so könne sichergestellt werden, dass für alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer jederzeit die Möglichkeit zu einer bestmöglichen, Patienten individuell optimierten Behandlung bestehe (BSC). Weiter wird ausgeführt, dass nach Vorgabe des GBA die zweckmäßige Vergleichstherapie innerhalb einer geplanten Studie sowohl Bestandteil des Interventionsarms als auch des Vergleichsarms sein sollte. Das Institut IQWiG argumentiert weiter, dass (2) zur Behandlung von Schlafstörungen verschiedene, nicht medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung stehen würden. Beispiele hierfür seien neben Schlafhygienemaßnahmen auch psychotherapeutische Maßnahmen, einschließlich Verhaltenstherapie. Diese Maßnahmen sollten auch beim Einsatz einer medikamentösen Therapie zur Behandlung von Schlafstörungen fortgesetzt werden. Diese Aussagen werden durch fünf Literaturstellen begründet. Spezifisch im Hinblick auf die eingesetzten Schlafhygienemaßnahmen sowie verhaltenstherapeutische Maßnahmen wird kritisch angemerkt, dass nicht ausgeführt werde, wie lange das Schlafhygienetraining her gewesen sei und was genau geschult wurde. Es sei fraglich, ob eine Basistherapie von vier Wochen mit einem Schlafhygienetraining und Verhaltenstherapie ausreichend sei, um auf ein unzureichendes Ansprechen auf Schlafhygienemaßnahmen zu schließen. Maßnahmen</p>	<p>Auch wenn die konkreten Maßnahmen der Begleittherapie nicht detailliert dokumentiert wurden, kann davon ausgegangen werden, dass vor dem Hintergrund des vor Studienbeginn erfolgten Schlafhygienetrainings eine hinreichende Betreuung und Begleitung der Patienten (im Sinne von BSC) während der Studie stattfand; die Studie wird für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: DP Dr. Dr. Frölich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Verhaltenstherapie aus der aktuellen S1 Leitlinie würden nicht berücksichtigt. Des Weiteren sei (3) eine längere Studiendauer als über drei Monate wünschenswert, um aussagekräftige Schlussfolgerungen zu langfristigen klinischen Verbesserung zu treffen. Schließlich wird kritisch angemerkt, dass (4) die bibliografische Recherche nicht vollständig gewesen sei und nicht sichergestellt sei, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden worden seien, insbesondere auch klinische, nicht randomisierte Studien.</p> <p>Die Nutzenbewertung seitens des Instituts kann seitens des Unterzeichners in keiner Weise geteilt werden.</p> <p>Zunächst ist festzuhalten, dass Schlafstörungen bei Autismus-Spektrum-Störungen sowie bei syndromal bedingten Entwicklungsstörungen mit Schlafstörungen eine häufige Komorbidität darstellen. Die Angaben des PU im Hinblick auf die Prävalenz von bis zu 80 % sind aus der klinischen Erfahrung als auch Literatur gestützt als realistisch einzuschätzen (5) (z.B. Miano & Ferri, 2010). Der Anteil der diesbezüglich medikamentös behandelten Kinder und Jugendlichen liegt großen Registerstudien zufolge bei ca. 45 % (4) (Malow et al., 2016).</p> <p>Entgegen den Verhältnissen bei nicht organischen Schlafstörungen ist es wichtig festzuhalten, dass hier ursächlich fehlgelernte Konditionierungen, die die Schlafstörung begründen, in deutlich geringerem Ausmaß eine Rolle spielen sondern eine dysfunktionale Störung der nächtlichen Melatonin-Sekretion, sei es durch verzögerte, sei es durch zu geringe Freisetzung. Es handelt sich hierbei somit um einen primär neurophysiologischen, teilweise genetisch gesteuerten</p>	<p>Die Ausführungen zur Prävalenz werden zur Kenntnis genommen. Die Angabe der Patientenzahl (ca. 8 000 – 86 000 Patienten) folgt den Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers und den Auswertungen des IQWiG.</p>

Stellungnehmer: DP Dr. Dr. Frölich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Prozess. Bei schwer neurologisch gestörten Kindern kommt es sogar bis zu einem sogenannten völlig unregulierten Free Running Cycle der eigentlich zirkadian gesteuerten zentralnervösen Melatonin-Freisetzung. Eine sehr gute Übersichtsarbeit hierzu findet sich bei Rossignol et al. (6) (2011).</p> <p>Vor diesem Hintergrund muss eindeutig festgestellt werden, dass Maßnahmen der Schlafhygiene und der Verhaltenstherapie nicht geeignet sind, um im Grundsatz schwerwiegende zentral-nervös verursachte Schlafstörungen bei den genannten Indikationen wirksam zu behandeln. Bei keiner einzigen der vom Institut IQWiG zitierten Arbeiten handelt es sich um empirisch belegte Behandlungstudien sondern lediglich um Empfehlungen auf der Basis von Expertenwissen. Der Unterzeichnende kann weiß aus seiner Kenntnis der Literatur, dass für die benannten Störungsbilder ASS als auch Smith-Magenis-Syndrom keine umfangreichen kontrollierte Studien existieren, welche die Wirksamkeit von Schlafhygienemaßnahmen oder Verhaltenstherapie nachweisen konnte, klinische Fallstudien oder Studien mit kleinen Teilnehmerzahlen ausgeschlossen (3) (z.B. Johnson et al., 2013).</p> <p>Das Institut bezieht sich darüber hinaus sowohl formal als auch inhaltlich auf die S1 Leitlinie nicht organischer Schlafstörungen. Hierzu ist aber festzuhalten, dass die hier benannten Maßnahmen sich explizit auf die primäre Insomnie beziehen und nicht auf Schlafstörungen bei neuropsychiatrischen Erkrankungsbildern.</p> <p>Insofern ist es auch methodisch völlig unerheblich, ob Maßnahmen der Schlafhygiene oder der Verhaltenstherapie als BSC im Interventions- als auch im Kontrollarm fortgesetzt wurden, denn sie sind ohnehin als nicht wirksam zu erachten.</p>	<p>Es lässt sich feststellen, dass die Datenlage für Arzneimitteltherapien und Behandlungskaskaden im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt sehr limitiert ist. Schlafhygienemaßnahmen und Psychotherapie werden in den Leitlinien empfohlen, eine Bevorzugung bestimmter Therapieformen oder -konzepte lässt sich aus der vorliegenden Evidenz jedoch nicht ableiten. Daher erachtet der G-BA Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie, welche innerhalb einer geplanten Studie sowohl Bestandteil des Interventionsarms als auch des Vergleichsarms (ggf. Ersatz von Melatonin durch Placebo, um Verblindung zu gewährleisten) sein sollte. Begleitende/fortgeführte psychotherapeutische Maßnahmen entsprechend Psychotherapierichtlinie können bei entsprechender Indikation als Bestandteil von BSC, im Rahmen einer Studie in beiden Behandlungsarmen, eingesetzt werden.</p>

Stellungnehmer: DP Dr. Dr. Frölich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Grundsatz wären als angemessener Vergleichsarm andere medikamentöse Be-handlungsalternativen zu benennen. In der Vergangenheit sind Schlafstörungen bei Kindern mit neuropsychiatrischen Erkrankungen, insbesondere Autismus-Spektrum- Störungen, häufig mit Antikonvulsiva, Antidepressiva oder atypischen Neuroleptika behandelt worden (4) (Malow et al., 2016). Aufgrund der ausgeprägten Nebenwirkungen bei diesen Substanzgruppen existieren hierzu allerdings nur eine geringe Anzahl an Verträglichkeits- und Wirksamkeitsstudien. Sie wurden off- lable bisher eingesetzt, ihre längerfristige Einnahme ist jedoch in keinem Falle gerechtfertigt. Insofern scheiden sie als Vergleichsarm auf jeden Fall aus. Placebo ist aus wissenschaftlicher wie klinischer Sicht ohne jeden Zweifel als der angemessene Vergleichsarm zu benennen.</p> <p>Stattdessen stellt Melatonin die erste wirksame und verträgliche Behandlungsalternative für Schlafstörungen im Kindes- und Jugendalter bei Autismus-Spektrum-Störungen und schwerwiegenden neurologischen Entwicklungsstörungen wie dem Smith-Magenis-Syndrom dar. Hierüber liegen eine Mehrzahl an internationalen Placebo kontrollierten und randomisierten Studien vor mit homogenen Studienergebnissen (7) (Rossignol & Frye, 2014). Die klinische Erfahrung weist bei angemessener Expertise des verabreichenden Arztes ebenfalls gute bis sehr gute Behandlungsergebnisse und eine exzellente Verträglichkeit auf. Gut nachgewiesen hierbei ist auch die positive Auswirkung eines verbesserten Schlafs im Rahmen einer Melatonin Behandlung auf die Kernsymptomatik der Autismus-Spektrum-Störung (7) (Rossignol & Frye, 2014).</p> <p>Zusammengefasst ist die Kritik am Zusatznutzen von Melatonin bei der Behandlung von Schlafstörungen von Kindern mit Autismus-Spektrum-Störung und Smith-Magenis-Syndrom als nicht gerechtfertigt</p>	<p>Auch wenn die konkreten Maßnahmen der Begleittherapie nicht detailliert dokumentiert wurden, kann davon ausgegangen werden, dass vor dem Hintergrund des vor Studienbeginn erfolgten Schlafhygienetrainings eine hinreichende Betreuung und Begleitung der Patienten (im Sinne von BSC) während der Studie stattfand; die Studie wird für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Studie NEU-CH-7911 kann in der Kategorie Morbidität ein Vorteil für Melatonin gegenüber BSC abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: DP Dr. Dr. Frölich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einzuschätzen und darüber hinaus nur methodisch begründet. Sowohl im Hinblick auf die Wirksamkeit als auch die Verträglichkeit stellt Melatonin die einzige wirksame Behandlungsmaßnahme da, was selbstverständlich Maßnahmen der Schlafhygiene, welche essenzieller Bestandteil jeglicher Behandlung von Schlafstörungen sein sollten, mit einschließt.</p> <p>Es ist abschließend auf hinzuweisen, dass eine Vielzahl von Patienten Eltern mittlerweile Melatonin frei erhältlich über das Internet bestellen als auch, dass den Kindern abends beispielsweise Kakao-Getränke verabreicht werden mit Melatonin-Zusatz. Da die frei erhältlichen Substanzmischungen sehr unterschiedliche Anteile von Melatonin enthalten, besteht hierin eine erhebliche Gefahr einer nicht medizinisch angeleiteten, mit möglichen Nebenwirkungen verbundenen Behandlung seitens des Laien. Auch dieser Umstand sollte vom GBA unbedingt berücksichtigt werden bei der Nutzenbewertung.</p>	<p>Die genannte Anwendung von frei erhältlichen Melatonin-Zubereitungen ist nicht Gegenstand der Nutzenbewertung. Zum Nachweis des Zusatznutzens für Melatonin liegen die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden und multizentrischen klinischen Studie NEU-CH-7911 vor.</p>

Literatur:

1. J. Frölich, A. Wiater, G. Lehmkuhl (2019): die Behandlung von neuropsychiatrischen Störungsbildern mit Melatonin. Angenommen zur Veröffentlichung in Somnologie.
2. J. Frölich, G. Lehmkuhl, A. Wiater (2007) Melatonin zur medikamentösen Behandlung kindlicher Insomnien Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin 11(4):281-288
3. C.R. Johnson et al., (2013). Behavioral parent training to address sleep disturbances in young children with autism spectrum disorder: a pilot trial. Sleep Med. Oct;14(10):995-1004.
4. B.A. Malow et al., (2016). Sleep Difficulties and Medications in Children With Autism Spectrum Disorders: A Registry Study. Pediatrics. 137 Suppl 2:S98-S104.
5. S. Miano S, R. Ferri R. (2010). Epidemiology and management of insomnia in children with autistic spectrum disorders. Paediatr Drugs. 12(2):75-84.
6. D. Rossignol DA, R. Frye RE.(2011). Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. Dev Med Child Neurol.;53(9):783-792
7. D. Rossignol, R. Frye, (2014): Melatonin in Autism Spectrum Disorders. Current Clinical Pharmacology, Volume 9, Number 4, 326-334(9)
8. A. Prehn-Kristensen et al., (2018). S1 Leitlinie 028-012. Nicht organische Schlafstörungen. AWMF online, Stand 7/2018.

5.5 Stellungnahme der DGSM

Datum	06.05.2019
Stellungnahme zu	Melatonin/Slenyto
Stellungnahme von	<p>Barbara Schneider Fachärztin für Kinder – und Jugendmedizin Schlafmedizinerin Oberärztin des Zentrums für Neuropädiatrie und Schlafmedizin am Kinderkrankenhaus St. Marien gGmbH Stellvertretende Leiterin des Sozialpädiatrischen Zentrums am Kinderkrankenhaus St Marien gGmbH Grillparzerstr. 9; 84036 Landshut Vorsitzende der Arbeitsgruppe Pädiatrie der DGSM</p> <p>und</p> <p>Prof. Dr. med. Ekkehart Paditz Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin Mitglied der Arbeitsgruppe Pädiatrie der DGSM Mitglied der Ethikkommission an der Technischen Universität Dresden Zentrum für Angewandte Prävention® Blasewitzer Str. 41 D-01307 Dresden</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGSM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hoher Leidensdruck der betroffenen Patienten und Familien wurde nicht ausreichend berücksichtigt.</p> <p>Bei der Bewertung von Studien zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störungen sowie mit Smith-Magenis-Syndrom sollte der besondere Leidensdruck berücksichtigt werden, den diese Grunderkrankungen an sich und in verstärktem Maße beim Vorliegen von Ein- und Durchschlafstörungen bei den Patienten und betroffenen Familien bis über Grenzen der Belastbarkeit dieser Familien hinaus erzeugen können.</p> <p>Demnach sollte jede therapeutische Intervention, die eine Verminderung dieses Leidensdrucks und damit eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten sowie der Familien erzeugen kann, mit üblichen, aber nicht mit übertrieben spitzfindigen Argumentationslinien geprüft werden. Die Forderung des IQWiG, nicht nur Melatonineffekte, sondern gleichzeitig zur Melatoningabe auch synergistische Wirkungen von Verhaltenstherapie nachweisen zu müssen, erscheint deshalb aus medizinischer und ethischer Sicht nicht als angemessen.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Auch wenn die konkreten Maßnahmen der Begleittherapie nicht detailliert dokumentiert wurden, kann davon ausgegangen werden, dass vor dem Hintergrund des vor Studienbeginn erfolgten Schlafhygienetrainings eine hinreichende Betreuung und Begleitung der Patienten (im Sinne von BSC) während der Studie stattfand; die Studie wird für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGSM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 20	<p>Anmerkung: Suche in Studienregistern</p> <ul style="list-style-type: none"> Das IQWiG gibt an, dass mit Stand v. 25.01.2019 keine relevanten RCTs zum Thema zu finden waren. Diese Feststellung wird nicht begründet. Eine Auseinandersetzung mit den seitens der Arbeitsgruppe Pädiatrie der DGSM bereits am 02.02.2017 und bei nochmaliger Recherche am 10.12.2017 und am 20.01.2018 gefundenen RCTs, Metanalysen über RCTs und einem HTA-Bericht über Melatonin bei Kindern und Jugendlichen ist seitens des IQWiG nicht erfolgt. Diese Stellungnahme ist im März 2018 publiziert worden (Kirchhoff, 2018). <p>In der seitens der Arbeitsgruppe Pädiatrie der DGSM erstellten Recherche fanden sich 5 randomisierte, placebokontrollierte Doppelblind-Studien zu Melatonin bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung, die in der Metaanalyse von Rossignol et al. ausgewertet worden sind (Rossignol DA, Frye RE: Melatonin in autism spectrum disorders. Current clinical pharmacology 2014, 9: 326-334 sowie Rossignol DA, Frye RE: Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis.</p>	<p>Zum Nachweis des Zusatznutzens für Melatonin liegen die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden und multizentrischen klinischen Studie NEU-CH-7911 vor.</p>

Stellungnehmer: DGSM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dev. med. Child Neurol. 2011, 53: 783-792). Danach ist zusätzlich die Studie von Gringras 2017 erschienen, die im IQWiG-Bericht eingeschätzt wurde. In der Studie von Cortesi F et al. (J Sleep Research 2012, 21:700-709) wurde festgestellt, dass eine zusätzliche kognitive Verhaltenstherapie bei Melatoningabe das Behandlungsergebnis verbessern kann.</p> <p>Jedoch sind die Ergebnisse aus den genannten Studien durch teilweise geringe Patientenzahlen, Einschluss von Kindern mit anderen Entwicklungsstörungen oder methodischer Abweichungen im Studienprotokoll nur bedingt auf die im vorliegenden Verfahren bewertete Studie NEU_CH_7911 übertragbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Die Angaben werden zur Kenntnis genommen. Zum Nachweis des Zusatznutzens für Melatonin liegen die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden und multizentrischen klinischen Studie NEU-CH-7911 vor.</p>
Seite 18	<p>Anmerkung: Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Interventionsstudien sind dann auswertbar, wenn randomisiert und doppelblind gegenüber Behandler und Patient festgelegt wird, welche Studienteilnehmer mit Verum bzw. Placebo behandelt werden. In der durch den pU eingereichten Studie wurde vor</p>	

Stellungnehmer: DGSM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienbeginn eine Einschlafstörung dokumentiert und es wurden vor Studienbeginn schlafhygienische und/oder verhaltenstherapeutische Maßnahmen durchgeführt.</p> <p>Nachdem diese leitliniengerechten Maßnahmen keinen Effekt zeigten, wurde nunmehr via RCT mit Verum oder Placebo behandelt. Die IQWiG-Forderung, während der Interventionsphase zusätzlich oder weiterhin weitere Intervention(en) wie z.B. Verhaltenstherapie durchzuführen war durch das Studiendesign nicht ausgeschlossen. Es ist nicht auszuschließen, dass die einmal eingeübten Verhaltensweisen der Schlafhygiene während der Studie in beiden Armen weiter fortgeführt wurden, auch wenn sie nicht wirksam waren.</p> <p>Falls es während der Doppel-Blindphase zu Unterschieden hinsichtlich der Durchführung von verhaltenstherapeutischen Maßnahmen in den beiden Behandlungsgruppen gekommen sein sollte, so ist zu erwarten, dass derartige Maßnahmen eher in der Placebo-Gruppe durchgeführt bzw. fortgesetzt wurden als in der Verum-Gruppe. Es würde sich demnach um eine Verzerrung zu Ungunsten des Verums handeln, die zu einer Unterschätzung des pharmakologischen Effektes führen würde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Best supportive care (BSC) wurde adäquat umgesetzt.</p>	<p>Auch wenn die konkreten Maßnahmen der Begleittherapie nicht detailliert dokumentiert wurden, kann davon ausgegangen werden, dass vor dem Hintergrund des vor Studienbeginn erfolgten Schlafhygienetrainings eine hinreichende Betreuung und Begleitung der Patienten (im Sinne von BSC) während der Studie stattfand; die Studie wird für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Literaturverzeichnis

1. <https://www.dgsm.de/downloads/dgsm/arbeitsgruppen/paediatric/Melatonin%20im%20Kindesalter%202018.pdf>

5.6 Stellungnahme der DGKJP

Datum	03.05.2019
Stellungnahme zu	Melatonin/ Slenyto IQWiG-Berichte Nr. 750 Auftrag: A19-04
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V. (DGKJP) Reinhardtstraße 27B 10117 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGKJP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassung des Verfahrens	
<p>In diesem Verfahren wird Melatonin im Vergleich mit Best supportive care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie (ZVT) 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, bewertet. Die Nutzenbewertung des IQWiG, zu der wir stellvertretend für die Fachgesellschaft DGKJP im Folgenden Stellung nehmen, wurde am 15.04.2019 auf der Seite des G-BA veröffentlicht und kommt zu dem Schluss, dass kein Zusatznutzen ableitbar ist.</p>	
Hintergrund zum Anwendungsgebiet	
<p>Autismus-Spektrum-Störung (ASD) ist eine komplexe neurologische Entwicklungsstörung, die in den letzten 30 Jahren eine deutliche Zunahme der Prävalenz mit einer aktuellen Rate von 1 von 68 Kindern in den Vereinigten Staaten (USA) zeigt (Howes, 2018).</p> <p>Patienten mit ASD zeigen eine hohe Heterogenität bezüglich ihrer intellektuellen Leistungsfähigkeit, ihrer sozialen und kommunikativen Beeinträchtigungen und ihrem Repertoire an Verhaltenssymptomen. Die kognitiven Fähigkeiten bei Patienten mit ASD variieren, so zeigen 31 % IQ-Werte im Bereich der geistigen Behinderung ($IQ \leq 70$), 23% im Grenzbereich ($IQ = 71-85$) und 46% Werte, die im durchschnittlichen oder überdurchschnittlichen Bereich liegen ($IQ > 85$) (Souders, 2009).</p> <p>Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit ASD treten</p>	<p>Schlafhygienemaßnahmen und Psychotherapie werden in den Leitlinien empfohlen, eine Bevorzugung bestimmter Therapieformen oder -konzepte lässt sich aus der vorliegenden Evidenz jedoch nicht ableiten. Daher erachtet der G-BA Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie, welche innerhalb einer geplanten Studie sowohl</p>

Stellungnehmer: DGKJP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unabhängig von den kognitiven Fähigkeiten auf, und die Prävalenz kann bei 60–86% liegen, was zwei bis dreimal höher ist als bei Kindern, die sich typischerweise entwickeln (Souders, 2009). Auf die von den Leitlinien empfohlenen Schlafhygienemaßnahmen respondieren nach Experten-Schätzungen ein Drittel der ASD-Patienten. In der stationären klinischen Behandlung benötigen ca. 40-50% der autistischen Kinder und Jugendlichen eine medikamentöse Unterstützung.</p>	<p>Bestandteil des Interventionsarms als auch des Vergleichsarms (ggf. Ersatz von Melatonin durch Placebo, um Verblindung zu gewährleisten) sein sollte.</p>
<p>Wirksamkeit von Melatonin bei Patienten im Anwendungsgebiet</p>	
<p>Die Wirksamkeit von Melatonin bei Schlafstörungen von Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung wurde in der Zulassungsstudie NEU_CH_7911 belegt. Nach 13-wöchiger Behandlung mit Slenyto zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Gesamtschlafzeit um durchschnittlich 57,5 Minuten verglichen mit nur 9,14 Minuten unter Placebo ($p=0,034$). Die durchschnittliche Schlaflatenz verkürzte sich unter Slenyto um 39,6 Minuten verglichen mit 12,5 Minuten bei Placebo-Einnahme ($p=0,011$) ohne ein früheres Aufwachen zu verursachen. (Gringras, 2017).</p> <p>In der Langzeitbehandlung mit Slenyto über ein Jahr konnten die Ergebnisse bestätigt bzw. sogar noch verbessert werden: 76 % (55/72) der Patienten waren Responder mit einer Verbesserung der Gesamtschlafzeit und der Einschlafdauer von in Summe mindestens einer Stunde (Maras, 2018). Neben der klinischen Wirksamkeit zeichnet sich Slenyto durch eine sehr gute Verträglichkeit aus.</p> <p>Die Wirksamkeit von Melatonin im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde nicht nur in der Zulassungsstudie, sondern auch in zahlreichen weiteren RCTs und Metaanalysen belegt.</p> <p>Die Ergebnisse zweier aktueller systematischer Reviews und Meta-Analysen zeigen die Evidenz für die pharmakologische Behandlung</p>	<p>Die schlafbezogenen Endpunkte Gesamtschlafdauer und Schlaflatenz wurden in der Studie mittels Schlaftagebuch erhoben. Dabei wurden sowohl eine statistisch signifikante Verlängerung der Schlafdauer (32,32 min) als auch eine statistisch signifikante Verkürzung der Schlaflatenz (25,20 min) beobachtet.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Vorgehens ohne Vergleich in der Extensionsphase ist dieser Studienteil nicht für eine Ableitung des Zusatznutzens geeignet.</p> <p>Zum Nachweis des Zusatznutzens für Melatonin in der vorliegenden</p>

Stellungnehmer: DGKJP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von Schlafstörungen mit Melatonin bei Kindern (McDonagh, 2019 und Parker, 2019). In 18 randomisierten kontrollierten Studien mit 1021 Kindern verbesserte Melatonin die Schlaflatenz signifikant (Median 28 Minuten; Bereich 11-51 Minuten) sowie die Gesamtschlafzeit (Median 33 Minuten; Bereich 14-68 Minuten). Die Verbesserung des Schlafes war bei Kindern mit Autismus oder anderen neurologischen Entwicklungsstörungen am größten, geringer ausgeprägt war sie bei Jugendlichen und Kindern mit chronisch verzögertem Schlafbeginn. Die Melatonin-Dosierung lag zwischen 1 und 12 mg pro Tag, im Durchschnitt bei 4,8 mg. Die Dauer der Studien lag zwischen 1 und 13 Wochen (Median 4,0 Wochen). Unerwünschte Ereignisse (UE) waren bei der Einnahme von Melatonin selten. Spezifische unerwünschte Ereignisse, die häufiger in den Melatonin-Studienarmen beobachtet wurden, waren Müdigkeit / Schläfrigkeit und Bettnässen oder verstärktes Wasserlassen am Abend (McDonagh, 2019).</p> <p>Ähnliche Ergebnisse ergaben sich aus der Metaanalyse von Parker et al., die 13 RCTs identifizierten, die die Wirksamkeit von Melatonin bei Schlafstörungen bei Kindern mit neurologischen Entwicklungsstörungen untersuchen. In 7 RCTs (n = 232) wurde eine signifikante Verbesserung der mit einem Schlaftagebuch erhobenen Gesamtschlafzeit mit Melatonin im Vergleich zu Placebo von durchschnittlich 29.6 Minuten (95% CI 6.9 – 52.4, p = 0.01) festgestellt bei gleichzeitig sehr guter, mit Placebo vergleichbarer Verträglichkeit (Parker, 2019).</p> <p>In einer weiteren Metaanalyse von Cuomo et al. wurde die Wirksamkeit verschiedener pharmakologischer und nicht-pharmakologischer schlaftherapeutischer Maßnahmen speziell in der Population der Kinder mit Autismus-Spektrum-Störungen aus insgesamt 8 systematischen</p>	<p>Indikation (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) liegen die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden und multizentrischen klinischen Studie NEU-CH-7911 vor.</p> <p>Zum Nachweis des Zusatznutzens für Melatonin in der vorliegenden Indikation (Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und/oder Smith-</p>

Stellungnehmer: DGKJP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Reviews zusammengetragen und untersucht (Cuomo, 2017). Dabei wurde die meiste Evidenz mit höchster Qualität für Melatonin gefunden, während verhaltenstherapeutische Maßnahmen inkonsistente Ergebnisse zeigten. Hinsichtlich der Art der Schlafproblematik, stellte sich heraus, dass keine Maßnahme für jede Art von Schlafproblemen effektiv ist. Die größte Wirksamkeit von Melatonin wurde dabei unter anderem für die Verkürzung der Schlaflatenz und Verlängerung der Schlafdauer gefunden, die die 2 relevantesten Aspekte der Schlafstörungen im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen. Verhaltenstherapie hingegen zeigte in diesen beiden Kategorien nur einen schwachen Effekt (Cuomo, 2017).</p>	<p>Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren) liegen die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden und multizentrischen klinischen Studie NEU-CH-7911 vor.</p>
<p>Rationale für die Wirksamkeit: Pathophysiologie bei Autismus-Spektrum-Störung</p>	
<p>Obwohl Autismus-Spektrum-Erkrankungen durch eine breite genetische und klinische Heterogenität gekennzeichnet sind, wurde als sehr häufiges gemeinsames pathophysiologisches Merkmal eine erniedrigte Melatoninkonzentration gefunden. (Pagan, 2017). Etwa 65% der ASD-Patienten weisen weniger als die Hälfte der durchschnittlichen Melatonin-Konzentration auf (Shomrat, 2019).</p> <p>Das Melatonin-Defizit resultiert aus der Beeinträchtigung der beiden für die Melatonin-Biosynthese in der Zirbeldrüse relevanten Enzyme Arylalkylamin N-Acetyltransferase (AANAT) und Acetylserotonin O-Methyltransferase (ASMT) durch posttranslationale und posttranskriptionale Mechanismen sowie einer reduzierten Expression der AANAT-Gene in ASD-Patienten (Pagan 2017, Shomrat 2019, Veatch 2015a)</p> <p>Die erniedrigten endogenen Melatonin-Level kommen als pathophysiologische Ursache für die mit hoher Inzidenz vorkommenden</p>	<p>Die Angaben zur Pathophysiologie werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGKJP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>komorbiden Schlafstörungen dieser Patienten in Betracht (Veatch, 2015b) und erklären somit die sehr gute Wirksamkeit von Melatonin im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p>	
<p>Evidenzbasierte Empfehlung für den Einsatz von Melatonin in zahlreichen Therapieleitlinien</p>	
<p>Neben dem Wirksamkeitsnachweis von Melatonin im vorliegenden Anwendungsgebiet in diversen klinischen Studien und systematischen Übersichtsarbeiten, ist der Einsatz von Melatonin bei Kindern mit Autismus-Spektrum-Störung vor allem auch durch zahlreiche Guidelines gestützt.</p> <p>So hat der Nationale Gesundheitsdienst in Großbritannien (National Health Service, 2014) im Januar 2014 eine Leitlinie zum Einsatz von Melatonin veröffentlicht, die den Nutzen von Melatonin zur Behandlung von Schlafstörungen in Kindern mit Autismus anerkennt. Neben der Empfehlung Schlafhygienemaßnahmen an erster Stelle durchzuführen, wird jedoch auch darauf hingewiesen, dass diese bei eingeschränkter kognitiver Leistung nur eingeschränkt einsetzbar sind und generell bei Kindern mit neuropsychiatrischen Erkrankungen verhaltenstherapeutische Maßnahmen ein geringeres Ansprechen zeigen (NHS-Guideline, 2014).</p> <p>Ebenso thematisiert die NICE Guideline zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Autismus den Einsatz von Melatonin bei Patienten mit komorbiden Schlafstörungen und gibt vor allem klare Empfehlungen für den Einsatz von retardiertem Melatonin in klinischen Studien in dieser Patientengruppe (NICE Guideline, 2013). Eine Aktualisierung der Leitlinie im Jahr 2016 bestätigt, dass diese weiterhin gültig ist (4-year surveillance 2016). In einem Kommentar zur Leitlinie wird die Frage nach der klinischen Effektivität von</p>	<p>Zum Nachweis des Zusatznutzens für Melatonin in der vorliegenden Indikation liegen die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden und multizentrischen klinischen Studie NEU-CH-7911 vor.</p>

Stellungnehmer: DGKJP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Schlafhygienemaßnahmen oder Melatonin als noch offenes Forschungsfeld adressiert (Crowe, 2015), was verdeutlicht, dass aktuelle Empfehlungen, Schlafhygiene als Mittel der ersten Wahl vor der Therapie mit Melatonin einzusetzen, noch nicht abschließend untersucht sind.</p> <p>Ebenso empfiehlt eine aktuelle Konsensus-Leitlinie zu Autismus-Spektrum-Störungen der britischen Gesellschaft für Psychopharmakologie den Einsatz von Melatonin bei Kindern mit Schlafstörungen als eine effektive und sehr gut verträgliche Therapieoption (Howes, 2018).</p> <p>In Summe bestätigt diese Vielzahl an Leitlinien mit Empfehlungen, die auf der Grundlage höchster verfügbarer Evidenz basieren, die große Bedeutung von Melatonin und zeigt den hohen medizinischen Bedarf einer zugelassenen Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die erstmalige Veröffentlichung einer deutschen S3-Therapieleitlinie für Autismus-Spektrum-Störungen wird in Kürze erwartet.</p>	<p>Zum Nachweis des Zusatznutzens für Melatonin in der vorliegenden Indikation liegen die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden und multizentrischen klinischen Studie NEU-CH-7911 vor.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGKJP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
10,11, 14,15	<p>Anmerkung: Umsetzung der ZVT BSC durch Placebo-Kontrolle ist sachgerecht.</p> <p>Die Kritik an der Umsetzung der ZVT in Form von Placebo bezieht sich auf die fehlende Fortführung begleitender psychotherapeutischer Maßnahmen entsprechend Psychotherapierichtlinie, sowie die fehlende Fortführung von Schlafhygienemaßnahmen, die alleine nicht ausreichend wirksam waren, begleitend zu einer medikamentösen Therapie (Ref 6,7 in IQWiG Nutzenbewertung Melatonin, 2019).</p> <p>Entsprechend der S1-Leitlinie 028-012 „Nichtorganische Schlafstörungen“ sollte an erster Stelle bei allen Schlafstörungen eine ausführliche schlafmedizinische Beratung/Psychoedukation erfolgen, die unter anderem angemessene Schlafhygienemaßnahmen beinhaltet. In diesem Zusammenhang werden keine konkreten Angaben zum Umfang und zeitlichen Rahmen der Schulungsmaßnahmen gemacht. Beispielsweise kann ein Training im Rahmen von routinemäßigen Arztbesuchen stattfinden (Nunes, 2015).</p> <p>Entsprechend der NICE Guideline „Autism spectrum disorder in under 19s: support and mangement, Clinical guideline (NICE, 2013) und der NHS Guideline for the use of Melatonin (NHS, 2014) beinhalten Schlafhygienemaßnahmen folgende wesentlichen</p>	<p>Auch wenn die konkreten Maßnahmen der Begleittherapie nicht detailliert dokumentiert wurden, kann davon ausgegangen werden, dass vor dem Hintergrund des vor Studienbeginn erfolgten Schlafhygienetrainings eine hinreichende Betreuung und Begleitung der Patienten (im Sinne von BSC) während der Studie stattfand; die Studie wird für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: DGKJP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aspekte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identifikation der Art der Schlafstörung sowie der Tag- und Nachtschlafmuster • Einhaltung regelmäßiger Zubettgehzeiten • Anpassung der Schlafumgebung (Lautstärke, Dunkelheit, Temperatur, Abwesenheit von digitalen Medien, Nutzung des Schlafzimmers ausschließlich zum Schlafen) • Evaluierung der Tagesaktivität / Bewegung und Vermeidung übermäßiger körperlicher Aktivität am Abend • Evaluierung von Komorbiditäten, körperlichen Beschwerden oder möglichen Begleiteffekten von Medikationen • Evaluierung individueller Faktoren, die den Schlaf stören könnten (emotionale Probleme, Schulprobleme) • Evaluierung des Einflusses der Schlafstörung auf Eltern oder andere Familienmitglieder • Vermeidung des Konsums koffeinhaltiger Getränke am Abend <p>Eine aktuelle Metaanalyse zum Einsatz von Melatonin bei Kindern mit neurologischen Entwicklungsstörungen identifizierte 7 RCTs, in denen entsprechend der vorliegenden Studie NEU_CH_7911 die Unwirksamkeit vorher durchgeführter Schlafhygienemaßnahmen ein Einschlusskriterium in die Studie darstellte. In zwei Studien wurde nicht berichtet, welche Maßnahmen durchgeführt wurden, in zwei weiteren Studien wurden Empfehlungen in Form eines</p>	<p>Es kann davon ausgegangen werden, dass vor dem Hintergrund des vor Studienbeginn erfolgten Schlafhygienetrainings eine hinreichende Betreuung und Begleitung der Patienten (im Sinne von BSC) während der Studie stattfand.</p>

Stellungnehmer: DGKJP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Booklets ausgehändigt und in drei Studien fand ein persönliches Training zur Schlafhygiene statt (Parker, 2019).</p> <p>Dieser Sachverhalt verdeutlicht zum einen eine sehr heterogene Vorgehensweise und das Fehlen standardisierter Maßnahmen und gibt zum anderen einen Hinweis darauf, dass unabhängig von der Art der Durchführung der Erfolg dieser Maßnahmen oftmals unzureichend ist.</p> <p>Die Praxis zeigt, dass ein Großteil dieser Maßnahmen meist schon vor dem eigentlichen Schlafhygienetraining umgesetzt wird, da sich Eltern oftmals schon intensiv mit der Grunderkrankung auseinandergesetzt haben. Eine Dauer von 4 Wochen ist in der Regel ausreichend zur Umsetzung und Feststellung der Wirksamkeit. Es erscheint nicht sinnvoll anzunehmen, dass erfolgreiche Maßnahmen nicht fortgeführt werden. Der hohe Leidensdruck, sowohl bedingt durch die Schlafstörung als auch durch die Grunderkrankung selbst, hat meist negative Auswirkungen auf die ganze Familie, und somit besteht gerade bei den Eltern eine hohe Bereitschaft zur Einhaltung auferlegter Maßnahmen. Es ist also davon auszugehen, dass einmal erlernte Schlafhygienemaßnahmen prinzipiell fortgeführt werden. Die Fortführung der Schlafhygiene beinhaltet dabei keine regelmäßige Schulung, sondern eine Durchführung der Maßnahmen durch die Patienten mit Unterstützung ihrer Eltern/ Betreuungspersonen.</p> <p>Dies gilt auch für die Studie NEU_CH_7911, in der bezüglich der</p>	<p>Es kann davon ausgegangen werden, dass vor dem Hintergrund des vor Studienbeginn erfolgten Schlafhygienetrainings eine hinreichende Betreuung und Begleitung der Patienten (im Sinne von BSC) während der Studie stattfand.</p>

Stellungnehmer: DGKJP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fortführung keine Einschränkung gemacht wurde. In einzelnen Fällen, in denen die Maßnahmen nicht oder teilweise nicht geeignet sind, war jedoch die Fortführung nicht vorgeschrieben. Dieser Sachverhalt bietet eine patientenindividuelle Therapieoption und BSC wurde somit adäquat umgesetzt.</p> <p>Des Weiteren ist anzumerken, dass für verhaltenstherapeutische und psychotherapeutische Maßnahmen bisher nicht bzw. nur auf Grundlage von Einzelfallberichten gezeigt werden konnte, dass diese bei Autismus Wirkung zeigen (Vriend, 2011). Kinder und Jugendliche mit Autismus-Spektrum-Störung stellen eine sehr heterogene Patientenpopulation dar mit Unterschieden in der kognitiven Entwicklung, der Ausprägung der Symptome und der Komorbiditäten. In der klinischen Praxis zeigt sich, dass psychotherapeutische Maßnahmen nicht bei allen Patienten mit Autismus praktikabel sind. Vor allem bei jüngeren Kindern mit Intelligenzminderung, aber auch mit Interaktions- und Kommunikationsproblemen ist die Durchführbarkeit von Psychotherapie erschwert (NHS-Guideline 2014, Malow 2012b). In einigen Fällen können solche Therapien sogar ungünstige Begleiterscheinungen haben. Die ist beispielsweise der Fall, wenn das Einschlafen in ein Belohnungsschema eingebunden ist (instrumentelles Lernen).</p> <p>In einer Studie, wurde die Methode der klassischen</p>	<p>Auch wenn die konkreten Maßnahmen der Begleittherapie nicht detailliert dokumentiert wurden, kann davon ausgegangen werden, dass vor dem Hintergrund des vor Studienbeginn erfolgten Schlafhygienetrainings eine hinreichende Betreuung und Begleitung der Patienten (im Sinne von BSC) während der Studie stattfand; die Studie wird für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: DGKJP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Konditionierung auf die Erhaltung des Melatonin-Behandlungseffektes untersuchte, indem ein neutraler Reiz bei gleichzeitiger Melatonin-Einnahme gesetzt wurde und geschaut wurde, ob dieser Reiz allein, nach dem Absetzen von Melatonin, den schlaffördernden Effekt aufrecht erhalten kann. Es wurde jedoch festgestellt, dass diese Form der Verhaltenstherapie bei Kindern mit Autismus kontraproduktiv zu sein scheint. Was als weiteres Beispiel für die häufig nicht wirksame Verhaltenstherapie bei dieser Patientenpopulation angesehen werden kann (van Maannen, 2017).</p> <p>Außerdem können feste Regeln die Interaktion oder Beziehung mit Bezugspersonen stören und Autismus-Symptome damit verstärken. Insbesondere psychotherapeutische Maßnahmen, die keinen erkennbaren Erfolg zeigen, können sowohl die Patienten als auch die Eltern bei Fortführung unnötig belasten und sollten daher vermieden werden. Somit gibt es einen signifikanten Anteil an Patienten, bei denen verhaltenstherapeutische Maßnahmen nicht erfolgreich sind und somit nur von geringer Relevanz sind.</p> <p>Die Tatsache, dass die meisten Maßnahmen im Rahmen der Verhaltenstherapie bisher nicht einzeln getestet wurden, erschwert zusätzlich die Bewertung des individuellen Nutzens spezifischer Maßnahmen (Cuomo, 2017).</p> <p>Zusätzlich sollte der gesundheitsökonomische Aspekt berücksichtigt werden: begleitende Verhaltenstherapie mit ca. 100</p>	<p>Auch wenn die konkreten Maßnahmen der Begleittherapie nicht detailliert dokumentiert wurden, kann davon ausgegangen werden, dass vor dem Hintergrund des vor Studienbeginn erfolgten Schlafhygienetrainings eine hinreichende Betreuung und Begleitung der Patienten (im Sinne von BSC) während der Studie stattfand; die Studie wird für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: DGKJP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>€/Stunde über einen längeren Zeitraum praktiziert wird vermutlich die Jahrestherapiekosten von Slenyto übersteigen und stellt zudem eine deutliche therapeutische Belastung für Eltern und Kind dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Anwendung verhaltenstherapeutischer und psychotherapeutischer Maßnahmen wurde im Rahmen der Studie nicht ausgeschlossen. Insgesamt ist aus unserer Sicht die Instrumentalisierung von BSC in Form von Placebo geeignet, sodass die Studie zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden sollte.</p>	<p>Die Studie wird für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>
	<p>Anmerkung: Fazit</p> <p>Kinder und Jugendliche mit Autismus-Spektrum-Störungen leiden in einem hohen Anteil an komorbiden Schlafstörungen. Die von den Leitlinien empfohlenen Maßnahmen der Schlafhygiene und Verhaltenstherapie sind bei dieser speziellen Patientengruppe aus unklaren Gründen sehr häufig unwirksam oder aufgrund der patientenindividuellen Konstitution nicht umsetzbar, wie die Erfahrungen aus dem klinischen Alltag zeigen (Wright, 2011).</p> <p>Daher hat eine pharmakologische Intervention mit Melatonin, wie sie auch von den Leitlinien empfohlen werden eine hohe Bedeutung. Aus Sicht von Klinikern hat ein an Kindern untersuchtes</p>	<p>Aufgrund der Ergebnisse der Studie kann in der Kategorie Morbidität ein Vorteil für Melatonin gegenüber BSC bei Kindern und Jugendliche im Alter von 2 – 18 Jahren mit Schlafstörungen bei Autismus- Spektrum-Störung (ASS) und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren, abgeleitet werden. Insgesamt liegt ein Anhaltspunkt für einen</p>

Stellungnehmer: DGKJP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>retardiertes Melatonin-Präparat mit hoher Wirksamkeit und sehr guter Verträglichkeit einen bedeutsamen Nutzen, zumal es als Zweitlinientherapie laut Anwendungsgebiet indiziert ist, nachdem sich zuvor Schlafhygienemaßnahmen als unwirksam erwiesen haben.</p> <p>Die kindgerechte Darreichungsform in Form von Minitabletten, stellt einen weiteren für diese besondere Patientenpopulation wesentlichen Vorteil dar.</p> <p>Neben zahlreichen vorangegangenen klinischen Studien und systematischen Metaanalysen, belegen nun auch die Daten der zugrundeliegenden Zulassungsstudie mit einer verlängerten durchschnittlichen Gesamtschlafzeit von 57,5 Minuten nach 13 Wochen Therapie und einer um durchschnittlich um 39,6 Minuten verkürzten Schlaflatenz im Vergleich zum Ausgangswert eindrucklich die Wirksamkeit von Melatonin im vorliegenden Anwendungsgebiet (Gringras, 2017)</p> <p>Aus klinischer Sicht sind dies relevante Verbesserungen der Schlafparameter bei Kindern mit Autismus-Spektrum-Störungen.</p> <p>Die randomisierte kontrollierte doppel-blinde Studie NEU_CH_7911 entspricht dem Anwendungsgebiet und spiegelt die Versorgungsrealität angemessen wider. Somit sollte sie im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>	<p>geringen Zusatznutzen vor.</p> <p>Die schlafbezogenen Endpunkte Gesamtschlafdauer und Schlaflatenz wurden in der Studie mittels Schlaftagebuch erhoben. Dabei wurden sowohl eine statistisch signifikante Verlängerung der Schlafdauer (32,32 min) als auch eine statistisch signifikante Verkürzung der Schlaflatenz (25,20 min) beobachtet. Grundsätzlich ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Zugewinn der Schlafdauer wichtig und wünschenswert. Auch wenn die Verlängerung der Gesamtschlafdauer grundsätzlich auch mit einer Verbesserung der Schlafqualität einhergehen sollte, wird es im hier vorliegenden Anwendungsgebiet als sachgerecht angesehen, die o.g. Verbesserungen dennoch zur Ableitung eines Zusatznutzens heranzuziehen.</p> <p>Die Studie wird für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Cortesi, F., Giannotti, F., Sebastiani, T., Panunzi, S., & Valente, D. (2012). Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of sleep research*, 21(6), 700-709.
2. Crowe, B. H., & Salt, A. T. (2015). Autism: the management and support of children and young people on the autism spectrum (NICE Clinical Guideline 170). *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*, 100(1), 20-23.
3. Cuomo, B. M., Vaz, S., Lee, E. A. L., Thompson, C., Rogerson, J. M., & Falkmer, T. (2017). Effectiveness of sleep-based interventions for children with autism spectrum disorder: a meta-synthesis. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 37(5), 555-578.
4. Gringras, P., Nir, T., Breddy, J., Frydman-Marom, A., & Findling, R. L. (2017). Efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 56(11), 948-957.
5. Howes, O. D., Rogdaki, M., Findon, J. L., Wichers, R. H., Charman, T., King, B. H. & Povey, C. (2018). Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 32(1), 3-29.
6. Malow, B., Adkins, K. W., McGrew, S. G., Wang, L., Goldman, S. E., Fawkes, D., & Burnette, C. (2012a). Melatonin for sleep in children with autism: a controlled trial examining dose, tolerability, and outcomes. *Journal of autism and developmental disorders*, 42(8), 1729-1737.
7. Malow, B. A., Byars, K., Johnson, K., Weiss, S., Bernal, P., Goldman, S. E. & Glaze, D. G. (2012b). A practice pathway for the identification, evaluation, and management of insomnia in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics-English Edition*, 130(2), S106.
8. Maras, A., Schroder, C. M., Malow, B. A., Findling, R. L., Breddy, J., Nir, T., Shahmoon, S., Zisapel, N. & Gringras, P. (2018). Long-term efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 28(10), 699-710.
9. McDonagh, M. S., Holmes, R., & Hsu, F. (2019). Pharmacologic Treatments for Sleep Disorders in Children: A Systematic Review. *Journal of child neurology*, 2019, Vol. 34(5) 237-247
10. National Health Service, South Worcestershire: Guidelines for the use of Melatonin 2014
Verfügbar unter: <http://www.southworcscg.nhs.uk/search/?q=Melatonin+guideline>
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013. *Autism spectrum disorder in under 19s: support and management*. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg170>

12. Nunes, M. L., & Bruni, O. (2015). Insomnia in childhood and adolescence: clinical aspects, diagnosis, and therapeutic approach. *Jornal de Pediatria*, 91(6), S26-S35.
13. Pagan, C., Goubran-Botros, H., Delorme, R., Benabou, M., Lemièrre, N., Murray, K., & Fauchereau, F. (2017). Disruption of melatonin synthesis is associated with impaired 14-3-3 and miR-451 levels in patients with autism spectrum disorders. *Scientific reports*, 7(1), 2096.
14. Parker, A., Beresford, B., Dawson, V., Elphick, H., Fairhurst, C., Hewitt, C., ... & Mcdaid, C. (2019). Oral melatonin for non-respiratory sleep disturbance in children with neurodisabilities: systematic review and meta-analyses. *Developmental Medicine & Child Neurology*.
15. Rossignol, D. A., & Frye, R. E. (2011). Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 53(9), 783-792.
16. Shomrat, T., & Neshet, N. (2019). Updated View on the Relation of the Pineal Gland to Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in endocrinology*, 10, Article 37.
17. Souders, M. C., Mason, T. B., Valladares, O., Bucan, M., Levy, S. E., Mandell, D. S., ... & Pinto-Martin, J. (2009). Sleep behaviors and sleep quality in children with autism spectrum disorders. *Sleep*, 32(12), 1566-1578.
18. van Maanen, A., Meijer, A. M., Smits, M. G., & Oort, F. J. (2017). Classical conditioning for preserving the effects of short melatonin treatment in children with delayed sleep: a pilot study. *Nature and science of sleep*, 9, 67.
19. Veatch, O. J., Pendergast, J. S., Allen, M. J., Leu, R. M., Johnson, C. H., Elsea, S. H., & Malow, B. A. (2015a). Genetic variation in melatonin pathway enzymes in children with autism spectrum disorder and comorbid sleep onset delay. *Journal of autism and developmental disorders*, 45(1), 100-110.
20. Veatch, O. J., Goldman, S. E., Adkins, K. W., & Malow, B. A. (2015b). Melatonin in children with autism spectrum disorders: how does the evidence fit together?. *Journal of nature and science*, 1(7), e125.
21. Vriend, J. L., Corkum, P. V., Moon, E. C., & Smith, I. M. (2011). Behavioral interventions for sleep problems in children with autism spectrum disorders: current findings and future directions. *Journal of pediatric psychology*, 36(9), 1017-1029.
22. Wright, B., Sims, D., Smart, S., Alwazeer, A., Alderson-Day, B., Allgar, V., & McCaffrey, N. (2011). Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: a randomised controlled crossover trial. *Journal of autism and developmental disorders*, 41(2), 175-184.

-

5.7 Stellungnahme des Bundesverbands der Arzneimittel-Hersteller

Datum	03.05.2019
Stellungnahme zu	Melatonin/Slenyto®
Stellungnahme von	<p>Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH) Friedrichstraße 134 10117 Berlin</p> <p>Die InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH als mittelständisches Pharmaunternehmen ist Mitglied im BAH, dessen Interessen der BAH gegenüber Institutionen des Gesundheitswesens vertritt. Daher nimmt der BAH zum IQWiG-Bericht Nr. 750 (Auftrag A19-04) vom 11.04.2019 [1] wie folgt Stellung:</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller (BAH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Charakteristika des Arzneimittels</u></p> <p>Das zur Nutzenbewertung anstehende Arzneimittel mit dem Wirkstoff Melatonin (Warenzeichen: Slenyto®) hat eine paediatric use marketing authorisation (PUMA) und ist indiziert für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren. Slenyto® enthält den Wirkstoff Melatonin in einer kindgerechten, retardierten, oralen Darreichungsform (Mini-Retardtabletten). Mit einem Durchmesser von 3 mm sind die Tabletten auf die Physiologie von Kindern zugeschnitten.</p> <p>Ein weiteres auf dem deutschen Markt befindliches Melatoninpräparat (Warenzeichen: Circadin®) ist als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren zugelassen und hat damit ein komplett abweichendes Anwendungsgebiet. Mit 8mm ist die Retardtablette von Circadin® deutlich größer.</p> <p>Slenyto® ist das einzige für die pädiatrische Population zugelassene Melatoninpräparat. Die Retardierung ist so konzipiert, dass bei einer Einnahme 30 bis 60 Minuten vor dem Zubettgehen durch die Freisetzung das zirkadiane Profil der physiologischen Melatonin-Plasma-Konzentrationen nachgeahmt wird.</p> <p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p>	<p>Die Ausführungen entsprechen dem Anwendungsgebiet.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller (BAH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) Best-Supportive-Care (BSC) gewählt. Darunter versteht er eine Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Das IQWiG führt in seiner Dossierbewertung aus, dass die zVT in der vom pU vorgelegten Studie nicht umgesetzt worden sei und lehnt daher die Anerkennung eines Zusatznutzens ab. In der Dossierbewertung auf S. 15 wird wörtlich ausgeführt:</p> <p>„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.</p> <p>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.“</p> <p>Diese Bewertung ist sehr kritisch zu hinterfragen. Wenn das IQWiG selbst ausführt, dass es keine bindende Vorschrift zu Schlafhygienemaßnahmen im Studienprotokoll gab, so ist daraus zu schließen, dass diese Maßnahmen nicht untersagt waren und somit nach dem Ermessen der Prüfarzte in gemeinsamer Entscheidungsfindung mit den Eltern in beiden Studien durchgeführt werden konnten. Ohne explizites Verbot konnten somit alle unterstützenden Maßnahmen wie Patientenaufklärung und -beratung,</p>	<p>Auch wenn die konkreten Maßnahmen der Begleittherapie nicht detailliert dokumentiert wurden, kann davon ausgegangen werden, dass vor dem Hintergrund des vor Studienbeginn erfolgten Schlafhygienetrainings eine hinreichende Betreuung und Begleitung der Patienten (im Sinne von BSC) während der Studie stattfand; die Studie wird für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller (BAH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Schlafhygiene, Stimuluskontrolle, Entspannungstherapie sowie weitere verhaltenstherapeutische Techniken wie Schlafrestriktion und kognitive Therapien zum Einsatz kommen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bei allen Maßnahmen außer dem Schlafhygienetraining im engeren Sinne ein fließender Übergang zur Behandlung der Grunderkrankung besteht. Von einer kontinuierlichen Behandlung der Grunderkrankung, die letztlich nicht scharf vom Teilaspekt der Schlafstörungen abgrenzbar ist, kann jedoch aufgrund der Schwere der Erkrankung regelhaft ausgegangen werden. Von einer hinreichenden (auch nichtmedikamentösen) Behandlung der Schlafstörungen ist damit auszugehen.</p> <p>Im öffentlich zugänglichen Studienprotokoll der Studie (https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/66/NCT01906866/Prot_000.pdf, letzter Zugriff am 26.04.2019) finden sich keinerlei Angaben, dass oben genannte nichtmedikamentöse Maßnahmen in irgendeiner Form ein Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme dargestellt hätten. Aktuelle Einnahme von Hypnotika, Sedativa und bestimmten Psychopharmaka sowie dokumentiertes Nichtansprechen auf Melatonin in der Vergangenheit waren hingegen nachvollziehbare pharmakologische Ausschlusskriterien.</p> <p>Auch in der Vollpublikation der Studie NEU_CH_7911 (Gringras P et al: 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) finden sich keine anders lautenden Angaben zu den Ausschlusskriterien.</p> <p>Es sei weiter darauf hingewiesen, dass der G-BA im Beschluss zu Glycopyrroniumbromid (Warenzeichen: Sialanar®) in der symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen</p>	<p>Auch wenn die konkreten Maßnahmen der Begleittherapie nicht detailliert dokumentiert wurden, kann davon ausgegangen werden, dass vor dem Hintergrund des vor Studienbeginn erfolgten Schlafhygienetrainings eine hinreichende Betreuung und Begleitung der Patienten (im Sinne von BSC) während der Studie stattfand; die Studie wird für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller (BAH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erkrankungen einen Zusatznutzen anerkannt hat, obwohl das IQWiG die zVT nicht umgesetzt sah und daher auf „keinen Zusatznutzen“ plädierte. Er führt hierzu in den Tragenden Gründen aus:</p> <p>„Es gibt keine Hinweise darauf, dass diese im täglichen Leben notwendigen unterstützenden Maßnahmen im Rahmen der Studien Zeller 2012a sowie Mier 2000 unterlassen worden wären.“</p> <p>Eine ähnliche Situation liegt hier vor. Der G-BA sollte daher in seiner Entscheidungspraxis konsistent sein. Die Evidenzlage für Melatonin im Vergleich zu Glycopyrroniumbromid ist sogar als günstiger anzusehen. Während bei Glycopyrroniumbromid eine bibliographische Zulassung (Article 10(a) of Directive 2001/83/EC – relating to applications relying on well-established medicinal use supported by bibliographic literature), also eine auf älteren klinischen Daten beruhende Zulassung, vorliegt, ist Melatonin eine Neuzulassung mit vollständigem klinischem Dossier nach Article 8.3 of Directive 2001/83/EC, nämlich der pivotalen Studie NEU_CH_7911. Diese wurde zwischen 2013 und 2016 mit dem Ziel der Erlangung einer Zulassung vom Entwickler RAD Neurim Pharmaceuticals durchgeführt. Während der G-BA für die Bewertung von Glycopyrroniumbromid nur zwei Studien akzeptierte (mit zusammen 77 Patienten), liegen für Melatonin Daten aus einer gut designten RCT für 125 Patienten vor.</p> <p><u>Stellenwert von Schlafhygienetraining</u></p> <p>Für den Einschluss in die Studie NEU_CH_7911 musste zuerst ein vierwöchiges Schlafhygienetraining erfolgen für diejenigen Patienten, für die keine Dokumentation unzureichender Schlafhygienemaßnahmen in der Behandlungshistorie vorlag. Die Teilnahme an der eigentlichen Studie war nur möglich für Patienten, bei denen nichtmedikamentöse</p>	<p>Es lässt sich feststellen, dass die Datenlage für Arzneimitteltherapien und Behandlungskaskaden im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt sehr limitiert ist. Schlafhygienemaßnahmen und Psychotherapie werden in den Leitlinien empfohlen, eine Bevorzugung bestimmter Therapieformen oder -konzepte lässt sich aus der vorliegenden Evidenz jedoch nicht ableiten. Daher erachtet der G-BA</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller (BAH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Schlafhygienemaßnahmen nicht zum Erfolg führten, sei es aufgrund der Behandlungshistorie oder aufgrund des vierwöchigen Trainings vor der Studie. Bei erfolgloser Durchführung einer Maßnahme (hier speziell: Schlafhygienetraining) vor der Studie ist fraglich, ob diese Maßnahme bei Fortführung im Rahmen der Studie einen relevanten Therapieeffekt bringen würde. Das Fortführen der Schlafhygienemaßnahmen war in der Studie nicht verboten und es ist gut möglich, dass Bestandteile der Schlafhygienemaßnahmen, wie regelmäßiger Tagesablauf und Abendrituale weiter fortgeführt wurden. Unabhängig vom erfolglosen Schlafhygienetraining kamen weitere Maßnahmen wie spezifische Beratung der Eltern, Stimuluskontrolle oder Entspannungstherapie weiterhin in Betracht und waren nicht explizit verboten.</p> <p>Der G-BA führt in seinen Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mehrere internationale Leitlinien an, die nichtpharmakologische Therapien der Insomnie im Krankheitsbild thematisieren. So liegen für Schlafhygienemaßnahmen und Psychotherapie Empfehlungen in den Leitlinien vor (KCE 2014; NICE 2013; SIGN 2016), die auf Expertenkonsens beruhen. So wird in SIGN 2016 (S. 14 der Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) ausgeführt:</p> <p>“Behavioural interventions should be tried before a pharmacological intervention.”</p> <p>Die Vollpublikation der Studie NEU_CH_7911 führt in der Einleitung aus, dass elterngestützte verhaltenstherapeutische Schlafinterventionen die Erstlinientherapie für kindliche Insomnie bei Autismus-Spektrum-Störungen und neurogenetischen Erkrankungen sind und in 25 % der Fälle zu einem Ansprechen führen.</p> <p>Wenn Maßnahmen in Leitlinien empfohlen werden und gar am Anfang</p>	<p>Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie, welche innerhalb einer geplanten Studie sowohl Bestandteil des Interventionsarms als auch des Vergleichsarms (ggf. Ersatz von Melatonin durch Placebo, um Verblindung zu gewährleisten) sein sollte. Begleitende/fortgeführte psychotherapeutische Maßnahmen entsprechend Psychotherapierichtlinie können bei entsprechender Indikation als Bestandteil von BSC, im Rahmen einer Studie in beiden Behandlungsarmen, eingesetzt werden.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller (BAH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eines Therapiealgorithmus stehen, gehen diese Maßnahmen über den Charakter von BSC im Sinne der Definition des G-BA hinaus. Wenn diese Maßnahmen ohne Erfolg angewandt werden, entspricht es der ärztlichen Kunst und ist ethisch geboten, alternative Therapiemaßnahmen einzuleiten, wenn solche vorhanden sind. Daher kann aus dem optionalen Verzicht auf Schlafhygienetraining im Verlauf der Studie nicht auf eine fehlende Umsetzung von BSC geschlossen werden.</p> <p>Fazit:</p> <ul style="list-style-type: none">• Aus Sicht des BAH ist die zweckmäßige Vergleichstherapie sehr wohl umgesetzt, da davon auszugehen ist, dass schlaffördernde Supportivmaßnahmen ebenso wie eine kontinuierliche Therapie der Grunderkrankung im Rahmen der Studie NEU_CH_7911 erfolgt sind.• Schlafhygienetraining ist im Sinne internationaler Leitlinien als Behandlungsansatz zu sehen und nicht als Element von BSC. Die konsekutive Durchführung von zuerst Schlafhygienetraining und dann pharmakologischer Maßnahmen (also Melatonin) ist als aktueller Behandlungsstandard zu sehen und Leitlinien-konform. Dies schließt den Einsatz weiterer supportiver Maßnahmen im Sinne von BSC nicht aus.• Ein Zusatznutzen für Melatonin in der Behandlung von 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, ist gegeben. Durch die signifikante Verbesserung mehrerer Parameter wie	<p>Auch wenn die konkreten Maßnahmen der Begleittherapie nicht detailliert dokumentiert wurden, kann davon ausgegangen werden, dass vor dem Hintergrund des vor Studienbeginn erfolgten Schlafhygienetrainings eine hinreichende Betreuung und Begleitung der Patienten (im Sinne von BSC) während der Studie stattfand; die Studie wird für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Aufgrund der Ergebnisse der Studie kann in der Kategorie Morbidität ein Vorteil für Melatonin gegenüber BSC bei Kindern und Jugendliche im Alter von 2 – 18 Jahren mit Schlafstörungen bei Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren, abgeleitet werden. Insgesamt liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller (BAH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gesamtschlafdauer, Schlaflatenz und SDQ (Strengths and Difficulties Questionnaire, Domäne gesundheitsbezogene Lebensqualität) ist von einem mindestens beträchtlichen Zusatznutzen auszugehen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durch das Vorliegen einer gut designten RCT liegt eine solide Datenbasis vor. Die relative Seltenheit des Krankheitsbildes und die naturgemäß schwierige Rekrutierung pädiatrischer Patienten begrenzen die Zahl möglicher Patienten im Studiensetting. In Konsequenz ist mindestens von einem Anhaltspunkt als Aussagesicherheit auszugehen. • Der G-BA sollte in seiner Entscheidungsfindung die Besonderheiten der pädiatrischen Population, und die damit verbunden Schwierigkeiten der Evidenzgenerierung sowie den politischen und gesamtgesellschaftlichen Willen, mehr für Kinder zugelassene Arzneimittel in die Versorgung zu bringen insbesondere den bis dato unbefriedigten medizinischen Bedarf bei dieser Indikation, berücksichtigen. 	<p>Die Aussagesicherheit ist aufgrund mehrerer Gesichtspunkte als eingeschränkt zu betrachten. Zum einen erlaubt das Studiendesign aufgrund der kurzen Studiendauer (randomisierte Phase) nur eine Aussage für einen Zeitraum von 13 Wochen, was in der vorliegenden Indikation einer chronischen Erkrankung als kurz angesehen wird. Zudem musste in der Studie keine Dokumentation der begleitend durchgeführten Maßnahmen (z.B. Weiterführung der Schlafhygiene) im Sinne von BSC erfolgen. Die klinische Relevanz der beobachteten statistisch signifikanten Verbesserung der Gesamtschlafdauer und Schlaflatenz ist nicht abschließend beurteilbar. Die sinkende Rücklaufquote der Morbiditäts-Fragebögen im Studienverlauf mit deutlichen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen erhöht das Verzerrungspotenzial der Morbiditäts-Endpunkte. Aufgrund der Unsicherheiten ist die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt einzustufen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller (BAH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Keine Ausführungen	

Literaturverzeichnis

- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Melatonin (Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A19-04. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/432/#tab/nutzenbewertung>; letzter Zugriff am: 25.04.2019
- Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie - Melatonin, Verfahren 2019-01-15-D-423. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2874/2019-01-15_Informationen-zVT_Melatonin-D-423.pdf; letzter Zugriff am 23.04.2019
- CLINICAL STUDY PROTOCOL - A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF CIRCADIN® TO ALLEVIATE SLEEP DISTURBANCES IN CHILDREN WITH NEURODEVELOPMENTAL DISABILITIES. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/66/NCT01906866/Prot_000.pdf, letzter Zugriff am 26.04.2019
- Gringras P et al: 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
- Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-01-15-D-423), Modul 1. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2869/2019-01-11_Modul1_Melatonin.pdf; letzter Zugriff am 26.04.2019
- Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-01-15-D-423), Modul 2. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2870/2019-01-11_Modul2_Melatonin.pdf; letzter Zugriff am 26.04.2019
- Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-01-15-D-423), Modul 3. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2871/2019-01-11_Modul3_Melatonin.pdf; letzter Zugriff am 26.04.2019
- Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-01-15-D-423), Modul 4. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2872/2019-01-11_Modul4_Melatonin.pdf; letzter Zugriff am 26.04.2019
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glycopyrroniumbromid, Beschlusstext. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3481/2018-09-20_AM-RL-XII_Glycopyrroniumbromid_D-352_BAnz.pdf; letzter Zugriff am 26.04.2019
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glycopyrroniumbromid, Tragende Gründe. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5238/2018-09-20_AM-RL-XII_Glycopyrroniumbromid_D-352_TrG.pdf; letzter Zugriff am 26.04.2019

5.8 Stellungnahme der Initiative Arzneimittel für Kinder e.V.

Datum	05.05.2019
Stellungnahme zu	Melatonin / Slenyto
Stellungnahme von	<i>Initiative Arzneimittel für Kinder e.V. (IKAM)</i> Ubierstraße 71-73 53173 Bonn Die InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH ist Mitglied in der IKAM, die unter anderem die Interessen ihrer Mitglieder gegenüber Institutionen des Gesundheitswesens vertritt. Daher nimmt die IKAM zum IQWiG-Bericht Nr. 750 (Auftrag A19-04) vom 11.04.2019 [1] wie folgt Stellung:

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: IKAM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seit einer Änderung der Verfahrensordnung im Oktober 2011 müssen auch PUMA Zulassungen das Nutzenbewertungsverfahren des G-BA durchlaufen. Das Produkt Slenyto® erhielt am 20. September 2018 die europäische Zulassung und wurde am 15. Januar 2019 in das Nutzenbewertungsverfahren des G-BA eingebracht. Am 15. April 2019 veröffentlichte der G-BA die Nutzenbewertung des IQWiG und initiierte das schriftliche Stellungnahmeverfahren bis zum 06. Mai 2019.</p> <p>Für das zur Nutzenbewertung anstehende Arzneimittel mit dem Wirkstoff Melatonin (Slenyto®) wurde am 20. September 2018 durch die Europäische Kommission eine europaweite Zulassung, eine sogenannte PUMA-Zulassung (Paediatric Use Marketing Authorisation) erteilt. Dies geschah nach Vorlage von Forschungsergebnisse auf Basis eines engmaschig überwachten Forschungskonzeptes, eines vom Pädiatrieausschuss der EMA genehmigten Paediatric Investigation Plans (PIP). Die Zustimmung zur Entwicklung eines Arzneimittels für einen Wirkstoff, der bereits längere Zeit auf dem Markt frei verfügbar ist, geschah unter Einbeziehung der möglichen Risiken für die Prüfungsteilnehmer in den für die Zulassung benötigten Studien.</p> <p>Beide Institutionen, das Pädiatrische Komitee bei der EMA und auch die Europäische Kommission selber haben sowohl einer Entwicklung als auch einer Zulassung zugestimmt, weil sie einen besonderen Nutzen und Benefit des neuen Kinderarzneimittels gegenüber bestehenden Zulassungen mit dem gleichen Wirkstoff sehen.</p> <p>Diese Entscheidung basiert auch auf einer Liste der EMA [Literatur] auf Basis eines breiten Expertenwissens zu den in Europa vorhandenen Lücken in der Verfügbarkeit von adäquaten Kinderarzneimitteln</p>	<p>Der Wirkstoff Melatonin gilt, soweit für ihn gemäß Artikel 38 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nummer 1901/2006 – Verordnung über Kinderarzneimittel – eine Genehmigung für die pädiatrische Verwendung nach den Artikeln 5 bis 15 der Verordnung (EG) Nummer 726/2004 erteilt worden ist, als neuer Wirkstoff im Sinne des § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. 5. Kap. § 2 Satz 3 Nr. 2 VerfO.</p>

Stellungnehmer: IKAM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Assessment of the Paediatric Needs in Psychiatry), die für den Wirkstoff Melatonin zum einen Bedarf belegt und zum anderen die folgende fehlende Information identifiziert:</p> <p><i>„Data on PK, efficacy and safety in autism and insomnia in children. Required for children with neurological impairment, blindness, ADHD, and to re-establish sleep patterns in infants and children. Age appropriate formulation, including slow release formulation.“</i></p> <p>Slenyto® ist indiziert für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren. Slenyto® enthält den Wirkstoff Melatonin in einer kindgerechten, festen, retardierten, oralen Darreichungsform (Mini-Retardtabletten). Mit einem Durchmesser von 3 mm sind die Tabletten auf die Physiologie von Kindern zugeschnitten.</p> <p>Mit Slenyto® hat der Zulassungsinhaber somit einen wesentlichen Teil dieser auf europäischen Ebene identifizierten therapeutischen Lücke gefüllt und den Ärzten in Europa ein Instrument in die Hand gegeben, dass verlässlich und belegbar auch bei kleinen Kindern ab 2 Jahren eingesetzt werden kann. Ein derzeit noch üblicher Off-Label Use von Erwachsenen-Arzneimitteln gegen Schlaflosigkeit oder die in ihrer Wirksamkeit eher fraglich Anwendung von BSC, Best Supportive Care, kann somit sicher vermieden werden.</p> <p><u>Konzepte der EU-Verordnung zu Kinderarzneimitteln</u></p> <p>Die EU-Verordnung zu Kinderarzneimitteln (1901/2006) ermöglicht es auch durch ihre Konzepte, dass nicht mehr patentgeschützte Wirkstoffe</p>	<p>Dies entspricht dem Anwendungsgebiet.</p>

Stellungnehmer: IKAM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zu eigenständigen Kinderarzneimitteln weiter entwickelt und diese dann europaweit als sogenannte „Zulassung für die pädiatrische Verwendung“ (PUMA) zentral zuzulassen werden können. Bislang gibt es nur sechs dieser PUMA-Zulassungen durch die EMA. Die Verordnung sieht auch vor, dass als Anreiz für eine breite innovative Weiterentwicklung von bekannten Wirkstoffen zu neuen, kindgerechten Arzneimitteln eine Kostenkompensation für die aufgebrachte Finanzierung der freiwilligen Forschung umzusetzen ist. Die Arzneimittel auf Basis von PUMA Zulassungen erhalten einen Datenschutz, der ihnen ein Alleinstellungsmerkmal in den Märkten garantieren soll. Der Europäische Gesetzgeber hat hier bereits vor 12 Jahren den besonderen Wert dieser Arzneimittel erkannt.</p> <p>In Deutschland wird jedoch dieser gesonderte Status der PUMA Zulassung nicht gesehen. Erst vor einem halben Jahr bescheinigte der G-BA dem Arzneimittel Alkindi®, ebenfalls eine PUMA-Zulassung, keinen Zusatznutzen. Damit wird Alkindi als Kinderarzneimittel in die Festbetragsgruppe der bereits vorhandenen Erwachsenen-Arzneimittel mit dem Wirkstoff Hydrocortison eingeordnet. Ein besonderer Status wie zum Beispiel eine eigene Festbetragsgruppe wird verweigert und es droht, dass generell speziell für Kinder entwickelte Arzneimittel unwirtschaftlich werden. Dies wiederum beeinflusst zukünftige Entscheidungen für oder gegen einen Marktzugang in Deutschland.</p>	<p>Der Wirkstoff Melatonin gilt, soweit für ihn gemäß Artikel 38 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nummer 1901/2006 – Verordnung über Kinderarzneimittel – eine Genehmigung für die pädiatrische Verwendung nach den Artikeln 5 bis 15 der Verordnung (EG) Nummer 726/2004 erteilt worden ist, als neuer Wirkstoff im Sinne des § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. 5. Kap. § 2 Satz 3 Nr. 2 VerfO.</p> <p>Der G-BA trifft seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Melatonin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: IKAM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Bewertung durch das IQWiG</u></p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zu dem Schluss, dass sich aus den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Melatonin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC, Best Supportive Care) ergibt. Ein Zusatznutzen sei somit nicht belegt worden.</p> <p>Die IKAM verweist in diesem Zusammenhang auf die ausführliche wissenschaftliche Erläuterung und Begründung, die der Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH) ebenfalls im Rahmen dieses Stellungnahme-Verfahrens vorgelegt hat. Darin wird detailliert beschrieben, dass die Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer angeführten Studie NEU_CH_7911, im Gegensatz zu den Ausführungen des IQWiG in seiner Nutzenbewertung, sehr wohl einen Zusatznutzen von Melatonin in den oben angeführten Indikationen belegen. Die Initiative Arzneimittel für Kinder schließt sich den Ausführungen und Schlussfolgerungen des BAH an.</p>	<p>Auch wenn die konkreten Maßnahmen der Begleittherapie nicht detailliert dokumentiert wurden, kann davon ausgegangen werden, dass vor dem Hintergrund des vor Studienbeginn erfolgten Schlafhygienetrainings eine hinreichende Betreuung und Begleitung der Patienten (im Sinne von BSC) während der Studie stattfand; die Studie wird für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>
<p><u>Fazit:</u></p> <p>Ein Zusatznutzen für Melatonin in der Behandlung von 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, ist gegeben und in der vorgelegten Studie belegt worden. Durch die signifikante Verbesserung mehrerer Parameter wie Gesamtschlafdauer, Schlaflatenz und SDQ (Strengths and Difficulties Questionnaire, Domäne gesundheitsbezogene Lebensqualität) ist von einem Zusatznutzen auszugehen.</p>	<p>Aufgrund der Ergebnisse der Studie kann in der Kategorie Morbidität ein Vorteil für Melatonin gegenüber BSC bei Kindern und Jugendliche im Alter von 2 – 18 Jahren mit Schlafstörungen bei Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren, abgeleitet werden. Insgesamt liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.</p>

Stellungnehmer: IKAM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die IKAM fordert, dass die von der EU-Verordnung zu Kinderarzneimitteln vorgesehenen Konzepte zur Förderung von freiwilliger pädiatrischer Forschung mit bekannten Wirkstoffen unterstützt und bei der Bewertung entsprechender Zulassungen (PUMA-Zulassungen) berücksichtigt werden und durch das Deutsche Gesundheitssystem mit getragen werden.</p> <p>Weiterhin erwartet die IKAM, dass der G-BA in seiner Entscheidungsfindung die Besonderheiten der pädiatrischen Population und die damit verbunden Schwierigkeiten der Evidenzgenerierung sowie den politischen und gesamtgesellschaftlichen Willen, mehr für Kinder zugelassene Arzneimittel in die Versorgung zu bringen, berücksichtigt. Dies entspräche umfänglich den Prinzipien und Konzepten, wie sie in der EU-Verordnung zu Kinderarzneimitteln niedergelegt sind.</p> <p>Die IKAM regt aus diesem Grund an, dass der G-BA die Bewertung des IQWiG in seiner Nutzenbewertung zu Slenyto® revidiert und dem Arzneimittel einen Zusatznutzen attestiert.</p>	<p>Insgesamt liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: IKAM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

Paediatric Need Liste der EMA :

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/assessment-paediatric-needs-psychiatry_en.pdf

5.9 Stellungnahme der vfa

Datum	06.05.2019
Stellungnahme zu	Melatonin (Slenyto®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.04.2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Melatonin (Slenyto®) von InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH veröffentlicht.</p> <p>Melatonin ist zugelassen für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren. Das Arzneimittel wurde im Rahmen der „Paediatric Use Marketing Authorisation“ (PUMA) zugelassen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA Best-Supportive-Care fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung den Zusatznutzens als nicht belegt an. Die vom Hersteller vorgelegte randomisiert-kontrollierten Studie wurde vom IQWiG als nicht verwertbar eingestuft, da eine Placebo-Kontrolle ohne den Einsatz weiterer Maßnahmen keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstelle.</p>	<p>Auch wenn die konkreten Maßnahmen der Begleittherapie nicht detailliert dokumentiert wurden, kann davon ausgegangen werden, dass vor dem Hintergrund des vor Studienbeginn erfolgten Schlafhygienetrainings eine hinreichende Betreuung und Begleitung der Patienten (im Sinne von BSC) während der Studie stattfand; die Studie wird für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>
<p>Gesetzliche Vorgaben zur Berücksichtigung von Besonderheiten bei der Studiendurchführung bei Kinderarzneimitteln werden in der IQWiG-Nutzenbewertung nicht beachtet</p> <p>Die Zulassung für Melatonin wurde im Rahmen einer PUMA-Zulassung</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gemäß den EU-Vorgaben erteilt. Die Besonderheiten dieser pädiatrischen Population bleiben jedoch in der Bewertung des IQWiG ohne Berücksichtigung.</p> <p>Die Bewertung des IQWiG steht nach Auffassung des vfa im Widerspruch zur Vorgabe des Gesetzgebers, die im AMVSG verankert wurde. Durch die gesetzliche Neuregelung sollten die besonderen Anforderungen an die Durchführung klinischer Studien bei Kindern (und damit explizit bei Kinderarzneimitteln mit einer PUMA-Zulassung) in der Nutzenbewertung besser berücksichtigt werden. Diese Vorgabe wird in der IQWiG-Bewertung ignoriert, eine Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Studiendurchführung von Kinderarzneimitteln findet in der Bewertung des IQWiG nicht statt.</p> <p>Der G-BA sollte in seiner Entscheidung die Bewertung des IQWiG kritisch hinterfragen und die Vorgabe des Gesetzgebers zur Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Studiendurchführung von Kinderarzneimitteln berücksichtigen.</p>	<p>Der G-BA trifft seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Melatonin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.10 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GmbH

Datum	06.05.2019
Stellungnahme zu	Melatonin/ Slenyto®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Limitationen der Studie NEU_CH_7911 für die Nutzenbewertung</p> <p>Das IQWiG begründet die Limitation der Nutzenbewertungsrelevanten Studie NEU_CH_7911 bezüglich der Schlafhygienemaßnahmen wie folgt (Seite 15/16 in der Nutzenbewertung) (1):</p> <p>„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.“</p> <p>Gemäß Produktinformation ist Slenyto® für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren, indiziert (2).</p> <p>Neben der Abfrage zur Historie von Schlafhygienemaßnahmen, mussten laut den Angaben des Unternehmers in Modul 4 des Nutzendossiers zum Zeitpunkt des Studienbeginns bzw. der Einnahme der Studienmedikation Schlafprobleme bestehen (3).</p> <p>Der Wortlaut aus den Einschlusskriterien der Studie NEU_CH_7911 ist (3):</p>	<p>Auch wenn die konkreten Maßnahmen der Begleittherapie nicht detailliert dokumentiert wurden, kann davon ausgegangen werden, dass vor dem Hintergrund des vor Studienbeginn erfolgten Schlafhygienetrainings eine hinreichende Betreuung und Begleitung der Patienten (im Sinne von BSC) während der Studie stattfand; die Studie wird für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Aktuell bestehende Schlafprobleme, definiert als: mindestens drei Monate Schlafstörungen, mit ≤ 6 Stunden Durchschlafzeit und / oder einer Schlaflatenz von $\geq 0,5$ Stunden nachdem das Licht ausgeschaltet wurde (in drei von fünf Nächten), basierend auf den Berichten der Eltern bzw. betreuenden Personen und der Krankengeschichte. Dabei müssen die Ein- und / oder Durchschlafstörungen nicht notwendigerweise an den gleichen drei Tagen der Woche auftreten. <p>Kinder, die zuvor noch keine dokumentierte Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) zum Zeitpunkt des Screenings erhalten hatten, bekamen ein 4-wöchiges Schlafhygienetraining. Nur bei weiterhin bestehenden Schlafproblemen gemäß der eben genannten Definition waren diese Patienten berechtigt, die Studie fortzusetzen (3).</p> <p>In der Summe hatten also alle untersuchten Patienten in der Studie bestehende Schlafprobleme und haben zuvor Schlafhygienemaßnahmen erhalten, wobei letzteres nicht unmittelbar vor Studienbeginn zutreffen musste.</p> <p>Die Kritik des IQWiG „es lägen keine ausreichenden Informationen vor“ ist daher nicht ohne Zweifel nachzuvollziehen. Weiterhin ist unklar, welchen Mehrwert die weiteren vom IQWiG benannten Aspekte „wie lange das Schlafhygienetraining her ist und was genau geschult wurde“ für die zu diskutierende Nutzenbewertung hat.</p>	<p>Siehe oben.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. IQWiG-Berichte - Nr. 750: Dossierbewertung zu Melatonin (Auftrag: A19-04). Stand: 11.04.2019.
2. RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS: Slenyto 1 mg & 5 mg Retardtabletten. Datum der Zulassung: 20. September 2018.
3. InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35 a SGB V: Modul 4A für PedPR Melatonin Stand: 11.01.2019.

5.11 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	06. Mai 2019
Stellungnahme zu	Melatonin (Slenyto)
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15. April 2019 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Melatonin (Slenyto). Melatonin ist zugelassen für die Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störungen oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) legte der G-BA „best supportive care“ (BSC) fest.</p> <p>GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) äußert sich zu der IQWiG-Bewertung von Melatonin als pharmazeutischer Unternehmer, der mittelbar durch die in der Beurteilung getroffenen Feststellungen betroffen ist, da GSK ebenfalls Nutzenbewertungen zu Medikamenten erstellt, bei denen eine Zulassungserweiterung von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche vorliegt.</p> <p>Deutliche Parallelen gibt es zu einer aktuell seitens GSK in Vorbereitung befindlichen Nutzenbewertung für eine pädiatrische Zulassungserweiterung beim Systemischen Lupus Erythematodes (SLE). Auch dieses Dossier wird auf der Grundlage einer doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie erstellt und auch bei dem betroffenen Krankheitsbild SLE spielen Schlafstörungen im Kontext von Fatigue und Depression eine wesentliche Rolle im Rahmen der eingeschränkten HRQoL.</p> <p>Im hier vorliegenden Fall liegt mit der Studie NEU_CH_7911 ein RCT (Evidenz der Klasse Ib) für eine pädiatrische Population vor.</p> <p>GSK sieht die Nicht-Berücksichtigung dieser doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie kritisch. In die Studie wurden 125</p>	<p>Auch wenn die konkreten Maßnahmen der Begleittherapie nicht detailliert dokumentiert wurden, kann davon ausgegangen werden, dass</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 17 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung oder Smith-Magenis-Syndrom eingeschlossen, die an Schlafstörungen leiden. Alle Studienteilnehmer waren im Vorfeld erfolglos schlaftherapeutisch behandelt worden und erhielten mindestens ein vierwöchiges elterngestütztes verhaltenstherapeutisches Schlaftraining – dies entspricht der derzeitigen Standardtherapie bei diesem Krankheitsbild. Die bestmögliche Behandlung aller Studienteilnehmer war damit sichergestellt.</p> <p>Das IQWiG befindet die Studie NEU_CH_7911 zur Ableitung eines Zusatznutzens von Melatonin gegenüber der zVT als nicht geeignet.</p> <p>Aus Sicht von GSK ist der in der Studie vorgenommene Vergleich zwischen Verum- und Kontrollarm geeignet, den Zusatznutzen von Melatonin im Vergleich zur zVT zu beurteilen. Dies gilt besonders vor dem Hintergrund dieser vulnerablen Population.</p>	<p>vor dem Hintergrund des vor Studienbeginn erfolgten Schlafhygienetrainings eine hinreichende Betreuung und Begleitung der Patienten (im Sinne von BSC) während der Studie stattfand; die Studie wird für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>
<p>Einbindung medizinisch-fachlicher Berater</p> <p>Für die IQWiG-Bewertung von Melatonin wurde keine medizinisch-fachliche Beratung durch die Einbindung eines externen Sachverständigen vorgenommen. GSK ist der Auffassung, dass die transparente Einbindung von externen Sachverständigen regelhaft durchgeführt werden sollte, damit die ausgesprochen wichtige medizinische Expertise in die Bewertung eingeht.</p>	<p>Durch das Stellungnahmeverfahren wird die Einbindung von Fachexperten im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V gewährleistet.</p>
<p>Einbindung von Betroffenen bzw. von Patientenorganisationen</p> <p>Für die IQWiG-Bewertung von Melatonin wurde keine Beratung durch Betroffene durch die Einbindung einer Patientenorganisation</p>	<p>Durch die Patientenbeteiligung im G-BA wird die Einbindung von Patientenorganisationen im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V gewährleistet.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vorgenommen. GSK ist der Auffassung, dass die Einbindung von Betroffenen bzw. von Patientenorganisationen regelhaft durchgeführt werden sollte, damit die ausgesprochen wichtige Patienten-Perspektive in die Bewertung eingeht.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Melatonin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. Mai 2019
von 15:00 Uhr bis 15:55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Carnarius
Herr Renninger

Angemeldete Teilnehmer der Firma **InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH (InfectoPharm):**

Herr Eheberg
Herr Dr. Rudolph
Frau Dr. Sam
Frau Prof. Dr. Schröder

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Frau Dr. Steck
Herr Weißflog

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V. (DGKJP):**

Herr Prof. Dr. Banaschewski

Angemeldete Teilnehmerin der **Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM):**

Frau Schneider

Angemeldete Teilnehmerin des **Bundesverbandes Autismus Deutschland e. V.:**

Frau Kaminski

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH):**

Herr Poß
Frau Wehage

Angemeldete Teilnehmer der **Initiative Arzneimittel für Kinder e. V. (IKAM):**

Herr Dr. Franken
Frau Schulte-Bosse

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine Damen und Herren! Ich darf Sie ganz herzlich hier begrüßen. Die Entfernungen sind gewaltig, und ich kann es gleich sagen: Die Akustik ist etwas schwierig. Deshalb ergeht schon jetzt der Hinweis an Sie, dass Sie bitte, wenn Sie nachher sprechen, das Mikrofon möglichst nahe zu sich heranzuziehen. Anderenfalls kann es uns gegenseitig passieren, dass die Kommunikation nicht so einfach wird.

Ich darf Sie ganz herzlich zu unserer mündlichen Anhörung zum Tagesordnungspunkt 4.1.6 begrüßen, zu Melatonin zur Behandlung von Schlafstörungen, Insomnie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren.

Meine Damen und Herren, es sind insgesamt elf Stellungnahmen eingegangen, und zwar von InfectoPharm Arzneimittel und Consilium, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, der DGKJP, der Arbeitsgruppe Pädiatrie der DGSM, also der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, nämlich von Frau Professor Schneider und Herrn Professor Paditz. Weiter sind Stellungnahmen von Herrn Privatdozent Frölich aus Stuttgart eingegangen, von GlaxoSmithKline GmbH, von der Medac, von MSD, ferner Stellungnahmen des Bundesverbandes der Arzneimittel-Hersteller, von der Initiative Arzneimittel für Kinder und des vfa.

Meine Damen und Herren, ich weise zuerst darauf hin, dass wie immer bei diesen Anhörungen bei uns ein Wortprotokoll erstellt wird. Sie wissen, bei Wortprotokollen ist es nicht immer ganz einfach, hinterher festzustellen, wer was gesagt hat. Deshalb äußere ich die herzliche Bitte: Immer dann, wenn Sie das Wort ergreifen, nennen Sie bitte immer Ihren Namen und sagen Sie, für welche Organisation Sie jeweils sprechen. Anderenfalls ist es nachher nicht ganz einfach, das nachzuverfolgen.

Nunmehr habe ich zunächst die Anwesenheitsliste abzarbeiten. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Herr Eheberg, Herr Dr. Rudolph, Frau Dr. Sam und Frau Professor Schröder da – ja. Als Kliniker sind von der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie Herr Professor Banaschewski und von der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin Frau Schneider anwesend – ja. Dann haben wir von GlaxoSmithKline Frau Dr. Carnarius und Herrn Renninger – ja, danke –, Frau Steck und Herrn Weißflog von MSD – jawohl –, dann wieder Herrn Erdmann von Medac. Vom Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller Herrn Poß und Frau Wehage – ja –, für die Initiative Arzneimittel für Kinder Herr Dr. Franken und Frau Schulte-Bosse – jawohl – und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller wieder Herrn Rasch und Herrn Werner.

Ja, meine Damen und Herren, bevor wir in die eigentliche Anhörung mit einer Stellungnahme von Ihnen, dem pharmazeutischen Unternehmer, eintreten, will ich kurz einen wichtigen Punkt zur Anhörung hier doch benennen. Es ist natürlich zu diskutieren, ob und inwieweit die Studie geeignet ist. Folgende Fragen sollten in der jetzigen Anhörung hier eine Rolle spielen: Welche Art nichtmedikamentöser Maßnahmen müssen neben dem Einsatz von Melatonin durchgeführt bzw. dokumentiert werden? Welche konkreten Schlafhygienemaßnahmen sind durchzuführen? Gibt es ein standardisiertes Verfahren?

Vor der Beantwortung dieser wichtigen Fragen beginnen wir aber mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. – Wer macht das bei Ihnen? – Herr Rudolph, Sie haben das Wort; bitte schön.

Herr Dr. Rudolph (InfectoPharm): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Verehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Vielen Dank für die Einladung zu der heutigen Anhörung und für die freundliche Begrüßung. Wir freuen uns darauf, unsere Position zur Nutzenbewertung zu Slenyto und den Stellenwert dieser neuen Therapieoption für autistische Kinder und Jugendliche kurz zu beleuchten.

Ich möchte zunächst gerne kurz die Firma InfectoPharm und das hier anwesende Team vorstellen. InfectoPharm ist ein auf pädiatrische Arzneimittel spezialisiertes Familienunternehmen mit 200 Mitarbeitern. Der Schwerpunkt unserer Tätigkeit ist die Entwicklung von kindgerechten Darreichungsformen bekannter Wirkstoffe. Wir betreuen das laufende Nutzenbewertungsverfahren von Slenyto, das von der israelischen Firma Neurim Pharmaceuticals entwickelt wurde. Der Name Slenyto ist dabei ein Kunstwort und leitet sich aus dem Englischen ab, für „sleep the night through“. Als wir als Firma zum ersten Mal davon hörten, waren wir sofort von der therapeutischen Relevanz dieses Präparates für autistische Kinder und Jugendliche überzeugt, und wir mussten das Produkt einfach haben. Wir haben uns dann erfolgreich für die Vertriebsrechte eingesetzt. Es ist äußerst selten, dass man als Firma im Mittelstand solch einen Arzneimittelschatz in Händen halten darf, der eine derartige klinische Relevanz für die betroffenen Kinder und Jugendlichen hat.

Wir sprechen natürlich heute als pharmazeutischer Unternehmer. Aber ich bin selbst Vater von drei Kindern und kann mich sehr gut in die Situation dieser Eltern hineinversetzen, wenn die Kinder nicht schlafen, die Eltern gestresst sind und das Familienleben extrem beeinträchtigt ist. Dann eine Therapieoption in Händen zu halten, das erfreut uns und macht uns stolz.

Kommen wir zu unserem Team. Dazu gehört Frau Professor Dr. Carmen Schröder; sie sitzt rechts neben mir. Frau Schröder ist Kinder- und Jugendpsychiaterin an der Universität in Strasbourg und ist European Board Certified Sleep Expert. Sie war Leiterin eines der Zentren, an der die klinische Studie von Slenyto durchgeführt wurde. Links neben mir sitzt Frau Brigitta Sam. Frau Dr. Sam ist bei uns im Hause für den Bereich Gesundheitspolitik zuständig und hat zusammen mit Herrn Dirk Eheberg daneben das Dossier maßgeblich betreut. Mein Name ist Dr. Markus Rudolph, und ich bin Geschäftsführer der Firma InfectoPharm.

Für uns ist die heutige Anhörung aus zweierlei Gründen etwas Besonderes: Zum einen ist es das erste Mal, dass wir an einem Nutzenbewertungsverfahren teilnehmen, und zum anderen sprechen wir heute über ein PUMA-Arzneimittel. PUMA-Arzneimittel sind Arzneimittel mit einer rein pädiatrischen Indikation. Wie Sie wissen, gibt es relativ wenige dieser Präparate, die zugelassen sind; das ist erst das sechste, das in Europa zugelassen wird. Das bedeutet im Umkehrschluss, dass viele Kinder auch heute noch in verschiedenen Indikationen Off-Label behandelt werden, weil es keine passende pädiatrische Therapieoption gibt. Bemerkenswerterweise ist die Entwicklung zu diesem Präparat nicht vom Hersteller selbst ausgegangen, sondern von der Behörde, genauer vom Pädiatrieausschuss der EMA, die den Hersteller ansprach und bat, ob das bereits für Erwachsene bestehende retardierte Melatonin-Produkt auch für Kinder und Jugendliche mit Autismus-Spektrum-Störung, die an

Schlafstörungen leiden, weiterentwickelt werden kann. Schon das zeigt aus unserer Sicht den hohen medizinischen Bedarf.

Kommen wir zum unmet medical Need, wie es heute neudeutsch heißt: neun von zehn Kindern mit Autismus-Spektrum-Störung leiden auch an Schlafstörungen, und diese Schlafstörungen sind sehr häufig chronisch. Sie sind gekennzeichnet durch ein verspätetes Einschlafen und ein häufigeres Erwachen in der Nacht, was insgesamt zu einer verzögerten oder verkürzten Gesamtschlafdauer bei diesen Kindern führt. Üblicherweise werden in den Leitlinien bei kindlichen Schlafstörungen Schlafhygienemaßnahmen und verhaltenstherapeutische Maßnahmen empfohlen. Diese sind allerdings bei dieser speziellen Patientengruppe nur sehr selten wirksam: Nur eins von vier Kindern spricht auf diese Verhaltens- und Schlafhygienemaßnahmen an. Außerdem war bis zur Zulassung von Slenyto kein Arzneimittel für die Behandlung von chronischen Schlafstörungen bei autistischen Kindern und Jugendlichen zugelassen.

Dauerhafte Schlafstörungen stellen eine erhebliche Beeinträchtigung bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung dar und haben großen Einfluss sowohl auf die geistige als auch die psychosoziale Entwicklung, die bereits durch die Grunderkrankung selbst eingeschränkt ist. Dauerhaft mangelnder Schlaf wirkt sich nachteilig auf das Gedächtnis, das Lernen, die Stimmungsregulierung und das Verhalten der Kinder und Jugendlichen aus. Die Schlafstörung des Kindes beeinflusst neben dem Kind natürlich auch die gesamte Familie, und dies sowohl in gesundheitlicher als auch sozialer und emotionaler Hinsicht.

Melatonin stellt in diesem Zusammenhang eine Art kausale Therapie für die Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen dar, die an einer Autismus-Spektrum-Störung leiden, weil bei diesen Kindern die Melatonin-Plasmakonzentration erniedrigt ist und/oder eine gestörte Rhythmik der Melatoninsekretion vorliegt, was als ursächlich für die beobachteten Schlafstörungen angesehen werden kann. Nicht zuletzt deswegen wird Melatonin als pharmakologische Intervention in den Leitlinien empfohlen, allerdings bislang nur im Off-Label-Bereich, und dies seit Jahren. In der für die Nutzenbewertung vorgelegten randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie mit höchster Evidenz wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und Schlafstörung, die vorher auf Schlafhygienemaßnahmen nicht ansprachen, eingeschlossen und über drei Monate gegen Placebo behandelt. Anschließend folgte eine offene Behandlungsphase, die sich über 91 Wochen erstreckte, sodass insgesamt Langzeitdaten von zwei Jahren für das Produkt vorliegen.

Die für die Patienten relevante Gesamtschlafzeit verlängerte sich nach 13 Wochen Therapie mit Slenyto gegenüber dem Ausgangswert um fast eine Stunde – das ist wirklich eine klinische relevante Größe –, und die Schlaflatenz oder die Einschlafzeit verkürzte sich um fast 40 Minuten. Zusätzlich wurde eine signifikante Verbesserung von Verhaltensparametern und somit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität belegt. Sowohl in der Kurzzeit- als auch in der Langzeitanwendung zeichnet sich Slenyto durch eine gute Verträglichkeit aus, die mit Placebo vergleichbar ist. Die kindgerechte Darreichungsform in Form von geruchs- und geschmacksneutralen retardierten Minitabletten trägt zu einer hohen Compliance bei diesen Patienten bei, die häufig unter sensorischen Beeinträchtigungen leiden.

Herr Vorsitzender, wir haben ein Muster mitgebracht. Ich weiß nicht, ob es in Ordnung ist, wenn wir sie einmal herumgehen lassen, damit Sie ein Gefühl bekommen, wie kleine diese

Tabletten sind. Wir reden hier von Kindern von zwei Jahren, die eine solche Tablette einnehmen müssen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Das ist nicht erforderlich. Danke.

Herr Dr. Rudolph (InfectoPharm): Herr Vorsitzender, verehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses, wir sind der Überzeugung, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in Form von Best Supportive Care in der Zulassungsstudie sachgerecht umgesetzt wurde und dem Versorgungsalltag der Kinder und Jugendlichen entspricht. Die signifikanten Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte erlauben die Ableitung eines erheblichen Zusatznutzens.

Lassen Sie mich kurz zusammenfassen. Die vom Pädiatrieausschuss der EMA gewünschte und initiierte Entwicklung von Slenyto belegt eindrücklich den hohen therapeutischen Bedarf zur Behandlung chronischer Schlafstörungen bei autistischen Kindern und Jugendlichen. Mit Slenyto ist erstmalig eine kindgerechte Versorgung mit Melatonin gemäß Label möglich. Melatonin wird von den Leitlinien empfohlen. Slenyto schließt hier eine Therapielücke: Die Versorgung der jungen Patienten im Anwendungsgebiet wird nachhaltig verbessert. Die vorgelegte Studie höchster Evidenz belegt eine signifikante und klinisch relevante Verlängerung der Gesamtschlafzeit und eine signifikante Verkürzung der Einschlafzeit. Damit hat Slenyto einen erheblichen Zusatznutzen für die betroffenen Kinder und Jugendlichen. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit; wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für die Ausführungen. – Ich schaue einmal herum: Fragen? – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank für die Einführung. – ich wollte noch einmal kurz darauf hinaus, was wir hier genau betrachten. Es geht nämlich nicht darum, zu zeigen, dass das Melatonin wirksam ist – ich glaube, das haben Sie in Ihrer Studie gezeigt –, sondern einfach um die Fragestellung, die wir hier haben, nämlich um den Vergleich gegenüber der bestmöglichen optimierten Therapie. Die Frage ist eben genau: Ist dies hier umgesetzt? Das ist vor allen Dingen vor dem Hintergrund von besonderer Bedeutung, weil wir insgesamt eher kleine Effekte sehen. Wenn man sich die Gesamtschlafzeit anguckt und da das untere Konfidenzintervall betrachtet, hat man eine Verbesserung um zweieinhalb Minuten, sodass man zumindest die Relevanz des Effektes hinterfragen kann.

Mir geht es um zwei Punkte. Eine Frage lautet: Sind während der Therapie – das haben wir auch so in der Bewertung geschrieben – ausreichende weitere Maßnahmen durchgeführt worden, um neben dem Melatonin bzw. Placebo das Schlafverhalten der Kinder zu verbessern? So kann man z.B. sowohl in der deutschen S1- Leitlinie als auch in der SIGN guideline man lesen, dass Melatonin grundsätzlich nur in Verbindung mit Verhaltenstherapie angewendet werden sollte; dies wurde in der Studie nicht unbedingt so umgesetzt.

Meine andere Frage bezieht sich auf das Schlafhygienetraining vor der Studie. In der Studie selber wurde zu Beginn gefragt, ob ein Schlafhygienetraining stattgefunden hat, und falls ja, ob quasi davon ausgegangen wurde, dass dieses Schlafhygienetraining nicht ausreichend ist. Bei den Kindern, bei denen das noch nicht stattgefunden hatte, haben Sie ein Booklet verteilt. Es gab, soweit ich das den Unterlagen in der Studie entnehmen kann, keine weiteren Interventionen, also irgendwie weitere Gespräche oder Anleitungen darüber hinaus. Deswegen wäre meine Frage an die Kliniker, inwiefern man davon ausgehen kann, dass das

in dieser Situation ausreichend ist, um als Schlafhygienemaßnahme zu gelten, und ausreichend ist, um irgendwie zu sagen, dass es nicht funktioniert hat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Vervölgyi. – Wer beantwortet das? – Frau Professor Schröder.

Frau Prof. Dr. Schröder (InfectoPharm): Ich war Studienleiterin in Frankreich. Zunächst einmal zu dem ersten Punkt, den Sie genannt haben: Wie sieht das generell aus, wie soll Melatonin gegeben werden? Geschieht es immer nur, wie Sie sagen, im Zusammenhang mit Verhaltenstherapie? Damit sprechen Sie natürlich einen wichtigen Aspekt an.

Es gibt international kein definitives Protokoll, auf das sich alle Experten geeinigt hätten. Es wurden mehrere Practice Parameters veröffentlicht. Generell sollen immer Schlafhygienemaßnahmen angewendet werden, außerdem Verhaltenstherapie, was ja noch einmal etwas anderes ist, wenn machbar. Das geht manchmal, aber manchmal auch nicht. Manchmal können es auch die Familien nicht durchführen. Insofern wird immer, in allen Practice Parameters, die veröffentlicht sind, gesagt: Verhaltenstherapie, wenn es eben zu machen ist, und dann das Melatonin.

In der konkreten Studie war es so, dass man von uns als Studienärzten verlangte, dass das dokumentiert ist. Es war also nicht nur einfach abzuchecken, ob wirklich vier Wochen lang ein Schlafhygieneprotokoll gemacht worden ist; vielmehr musste man dies dokumentieren. In dem Fall, da wir das selber durchgeführt haben, hatte man ja einen ersten Termin. Man hat das Booklet benutzt, es der Familie aber auch erklärt. Die Familie hat dann ein Schlaftagebuch geführt, das in der Patientenakte dokumentiert worden ist. Als sie dann wiedergekommen sind, hat man überprüft, ob die Kriterien erfüllt sind, um die Kinder einzuschließen. Zudem gab es ja noch die zwei Wochen Placebo-Run-in-Phase. In dieser Zeit füllten die Eltern ein eCRF aus, also ein elektronisches Schlaftagebuch. Nach den zwei Wochen schauten wir dann noch einmal: Hat sich da etwas verbessert?

Die Doppelblindphase lief über 13 Wochen – wir wussten nicht, in welchem Arm die Familien sind –, und jedes Mal hat man auf Basis des Schlaftagebuchs wieder geschaut, inwiefern sich da irgendetwas verändert hat, ob die Rhythmen wieder unregelmäßiger geworden sind usw. Das wurde jedes Mal wieder angesprochen und in der Patientenakte protokolliert.

Insofern kann ich sagen, dass dies in den Zentren erfolgte, in meinem Zentrum sowieso, aber auch in allen Zentren, die ich persönlich kenne, mit denen wir Austausch hatten, ob das jetzt z.B. das Evelina Hospital in London, in den großen Zentren, die eingeschlossen haben, auch Athanasios Maras in den Niederlanden. Sie alle hatten diese Prozedur und dokumentierten eben einen Teil in der Patientenakte und einen weiteren Teil dann im eCRF.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ergänzend Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Was genau wurde während der Studie dokumentiert? Wurde dokumentiert, ob die Kinder geschlafen haben, gut geschlafen haben, oder wurde dokumentiert und vielleicht tatsächlich in der Studie noch einmal auf die Maßnahmen hingewiesen, die zum Beispiel in dem Booklet stehen, und wurde dann dokumentiert, ob sie umgesetzt worden sind? Gibt es dazu Informationen? Gibt es, falls Sie es dokumentiert haben, Auswertungen dazu?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Schröder.

Frau Prof. Dr. Schröder (InfectoPharm): Es ist in der Patientenakte dokumentiert worden. Die typischen Schlafhygienemaßnahmen sind ja regelmäßige Schlaf-Wach-Rhythmen, regelmäßiges Zubettgehen und regelmäßiges Aufstehen, Schlafroutine, die abends eingesetzt wird, und eventuell dann noch andere verhaltenstherapeutische Maßnahmen, die, wenn man das angemessen fand, weitergeführt wurden und in der Patientenakte dokumentiert worden sind.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dann erhält zuerst Herr Professor Banaschewski das Wort.

Herr Prof. Dr. Banaschewski (DGKJP): Ich möchte kurz vorwegschicken, dass wir am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit einen Forschungsschwerpunkt zum Thema Autismus haben und dort auch sehr viele Patienten behandeln.

Zunächst einmal möchte ich nochmals unterstreichen, dass man, wenn man von Verhaltenstherapie zur Behandlung von Schlafstörungen bei autistischen Kindern spricht, sich noch einmal vergegenwärtigen sollte, was man damit eigentlich meint. Mir sind keine verhaltenstherapeutischen Programme bekannt, die Schlafstörungen bei autistischen Kindern effektiv reduzieren. Zu dem Punkt, dass schlafhygienische Maßnahmen zum Einsatz kommen – das hatte ich auch in meiner Stellungnahme geschrieben –; sollte man sich auch noch einmal klarmachen, was diese denn umfassen: Sie beinhalten das, was einem auch der gesunde Menschenverstand sagt, dass man nämlich abends nicht Kaffee trinkt, keine Stimulanzien nimmt, dass man regelmäßig ins Bett geht, dass das Zimmer ruhig ist, dass es abgedunkelt ist, dass Ängste der Kinder behandelt werden, die mit dem Einschlafen zu tun haben. Aber das kann man alles sehr wohl in vier Wochen tun, und das wird in der Regel von den Eltern, die diese autistischen Kinder ja über Jahre betreuen, auch umgesetzt. Von daher, so muss ich sagen, frappt es mich, wenn Sie nachfragen, ob denn verhaltenstherapeutische Maßnahmen in der Studie eingesetzt worden seien.

Aus unserer Sicht, der der DGKJP, ist diese Studie absolut adäquat, um den Therapieeffekt zu zeigen. Wenn gesagt wird, das sei klinisch nicht relevant, dann weiß ich nicht, wovon wir zu sprechen hätten, was klinisch relevant wäre. Wir setzen Melatonin off-label nicht nur zur Behandlung von Schlafstörungen bei autistischen Kindern, sondern auch bei Kindern mit ADHS ein. Die neuen Leitlinien „Autismus“ werden Melatonin ebenfalls empfehlen, dann halt Off-Label, wenn es keine Zulassung erhält. Die ADHS-Leitlinien empfehlen dies sogar zur Behandlung von Kindern mit ADHS; das ist jetzt nicht Gegenstand dieser Anhörung. Aber wenn man die gegenwärtige Praxis sieht, dass beispielsweise Schlafstörungen in vielen Kliniken noch mit niedrig potenten Neuroleptika behandelt werden, bei denen das Risiko-Nutzen-Verhältnis ganz anders aussieht als bei Melatonin, dann frage ich mich, ob wir dies nicht auch in die klinische Beurteilung einbeziehen sollten. Da wundere ich mich doch sehr über diesen Kommentar. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Direkt dazu auch noch Herr Eheberg. – Bitte schön.

Herr Eheberg (InfectoPharm): Ich möchte auch noch einmal ganz kurz auf den angesprochenen kleinen Effekt eingehen. Das bezieht sich, wenn ich das richtig sehe, auf die Change-from-Baseline-Analyse, die in dem jetzigen Verfahren keine so große Rolle spielt wie die eigentlich aussagekräftige Analyse zu den Respondern. Dafür wurde mit validierten

Schwellenwerten von 45 Minuten und der Sensitivitätsanalyse zu 60 Minuten überprüft, ob hier Effekte naheliegen. Sie finden sich sehr wohl: Wir haben hier eine Verdoppelung der Responder in allen beiden Analysen, ich meine, mehr als eine Verdoppelung der Responder. Man muss auch das Ausmaß betrachten; es ist nach dem Maßstab, mit dem das IQWiG dies normalerweise bemisst, eigentlich als beträchtlich anzusetzen. Deswegen verwundert mich ein bisschen die Aussage zu der Change-from-Baseline-Analyse, die normalerweise in dem Zusammenhang als nicht so aussagekräftig wie die Responderanalyse betrachtet wird.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Herzlichen Dank. – Einer der Vertreter des Herstellers hat gesagt, dass über die Verbesserung der Verhaltensauffälligkeiten sich die Lebensqualität verbessert. Dazu unsere erste Frage: Gab es eine Rationale, zu sagen, Sie messen nicht die Lebensqualität, mit PedsQL zum Beispiel, in dem es ja durchaus Module gibt, die auch für kleinere Kinder geeignet sind? Können Sie sagen, wieso Sie das an der Stelle nicht gemacht haben?

Eine zweite Frage betrifft einen Punkt hinsichtlich der Nebenwirkungen. Es sind ja relativ viele Nebenwirkungen milder Ausprägung aufgetreten, die aber doch vielleicht für die Kinder auch störend sind, wie Erschöpfung, Müdigkeit, Somnolenz, Schlafattacken, Kopfschmerzen. Vielleicht können Sie das noch mal sagen. Außerdem: Haben Sie nicht vor, noch Langzeitdaten zu sammeln, was eben mit den Kindern passiert, am Ende der Pubertät zum Beispiel?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Wer macht das? – Frau Professor Schröder, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Schröder (InfectoPharm): Ich fange auf jeden Fall an. – Zu Ihrer ersten Frage: Was das verbesserte Verhalten angeht, gibt es eine Studie, die vor zehn Tagen im *Journal of Autism and Developmental Disorders* erschienen ist und die genau das anschaut, nämlich inwiefern Verhaltensdaten verbessert sind, was im Verhalten verbessert ist und wie die Lebensqualität sich verändert. Was das Verhalten angeht, ist der SDQ benutzt worden. Man hat gesehen, dass nach drei Monaten das externalisierende Verhalten der Kinder deutlich verbessert ist, also vor allen Dingen Hyperaktivität, und zwar zu Hause und in der Schule. Zu der Lebensqualität ist nicht der PedsQL genommen worden, sondern der WHO-5. Dieser Index ist nach drei Monaten ebenfalls deutlich verbessert, also verbesserte Lebensqualität der Eltern und starke Zufriedenheit der Eltern auch mit dem Schlafverhalten. Dies ist gerade erst erschienen.

Bei den Nebenwirkungen sehen wir in den ersten drei Monaten, auf die wir uns gegen Placebo hauptsächlich beziehen, diejenigen, die wir am meisten erwarten würden, also etwas erhöhte Müdigkeit und Schläfrigkeit. Andere Nebenwirkungen, die wir sehen, zum Beispiel Stimmungsschwankungen, waren in der Placebogruppe stärker als in der aktiven Gruppe. Die Daten sind ja inzwischen auch für das Ein-Jahres-Follow-up veröffentlicht, und man sieht dort auch hauptsächlich Müdigkeit und Schläfrigkeit; das waren einige Nebenwirkungen, die genannt wurden.

Man muss aber dazu sagen, dass die Compliance extrem hoch ist; sie beträgt fast 100 Prozent. Das heißt, die Kinder haben das Medikament weiter genommen. Wenn es wirklich störende Nebenwirkungen gewesen wären, würde man diese Compliance-Daten nach einem Jahr so nicht finden. Generell muss man dazu sagen, dass es wirklich in der

Studie, was ich gesehen habe, klinisch sehr geringfügige Nebenwirkungen waren, völlig machbar und von den Eltern und den Kindern gut toleriert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Nachfrage.

Frau Teupen: Noch einmal eine Frage zur Datenerhebung: Der SDQ ist ja ein Fremdbeurteilungsbogen, oder, und die Lebensqualität haben Sie direkt bei den Kindern erhoben?

Frau Prof Dr. Schröder (InfectoPharm): Einer der großen Vorteile dieser Studie war ja, dass man Kinder mit Autismus-Spektrum-Störungen über das ganze kognitive Spektrum eingeschlossen hat. Wir haben also nicht nur hochfunktionierende Kinder eingeschlossen; viele hatten auch intellektuelle Defizienz oder andere Komorbiditäten. Insofern war es schwierig machbar, ebenso für Kinder ab dem Alter von zwei Jahren, dass die Kinder selber die Lebensqualität hätten erheben können. Deshalb ist das durch die Eltern bewertet worden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Als Nächstes ist Frau Bickel dran.

Frau Bickel: ich habe noch eine Frage an die Kliniker. Sie hatten eben ausgeführt, dass eine Verhaltenstherapie bei Patienten mit Autismus-Spektrum-Störung in Bezug auf den Schlaf wenig erfolgversprechend ist bzw. Sie dazu eigentlich auch keine Daten kennen. Nun hat das IQWiG noch weitere Maßnahmen aufgeschrieben, zu denen ich Sie auch gerne noch einmal fragen möchte. Ist denn beispielsweise das geplante Wecken des Kindes vor einem zu erwartenden uhrzeitgebundenen Anfall von Nachtangst etwas, was bei Kindern mit Autismus-Spektrum-Störungen häufiger vorkommt?

Herr Prof. Dr. Banaschewski (DGKJP): Es ist ein absurder Vorschlag, dass man die Kinder, die ohnehin schon Schlafstörungen haben, nachts weckt. Ich weiß nicht, ob Ihnen das schon mal untergekommen ist. Wir behandeln viele Patienten mit Autismus und haben das nie machen müssen oder gemacht oder wären jemals auf diese Idee gekommen.

Eine Anmerkung noch zur Verhaltenstherapie generell: Wir haben die Verhaltenstherapie in Metaanalysen jetzt zu einem anderen Feld, nämlich der Reduktion der ADHS-Kernsymptomatik, auf der europäischen Ebene evaluiert. Das hat zur Folge: Wenn man hinsichtlich der Verhaltenstherapie sorgfältige Studien heranzieht, die verblindet durchgeführt wurden, so hat man da keinen Unterschied gefunden. Nun, das heißt nicht, dass Verhaltenstherapie grundsätzlich nichts bringt; vielmehr muss man auch einmal ein bisschen praktischen Menschenverstand walten lassen, auf welche Prozesse man mit Verhaltenstherapie und mit welcher Form von Verhaltenstherapie denn Einfluss nehmen kann, weil Verhaltenstherapie, wie Sie wissen, ein Bündel verschiedener therapeutischer Optionen ist.

Kognitive Verhaltenstherapie bei Kindern mit Autismus zu machen, das würde ich mir noch nicht einmal bei hochfunktionalem Autismus zutrauen. Für bestimmte Bereiche ist das sicherlich hilfreich, aber nicht für das Schlafverhalten. Genauso wenig lassen sich basale Aufmerksamkeitsprozesse durch Verhaltenstherapie modifizieren. Wenn man Verhaltenstherapie etwa als operante Verfahren konzipiert, wobei es darum geht, dass man adäquates Verhalten belohnt und die Belohnung für nicht adäquates Verhalten entzieht, dann frage ich mich, ob das dem Kind mit Schlafstörungen insgesamt – nicht nur dem

autistischen Kind mit Schlafstörungen – gerecht wird. Kurz gesagt, wie Sie das möglicherweise schon angedeutet haben, muss man aus ethischen Gründen hinter manche verhaltenstherapeutische Maßnahme ein sehr großes Fragezeichen setzen. Das heißt nicht, dass es nicht für einzelne Bereiche sinnvoll sein kann, einzelne Domänen beim Autismus, aber sicherlich nicht primär zur Behandlung von Schlafstörungen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ergänzend Frau Schneider.

Frau Schneider (DGSM): Das würde ich gerne ergänzen; das stimmt. Ich glaube auch nicht, dass wir jemals schon ein Kind mit der Vorstellung wieder aufgeweckt hätten, bei einer Durchschlafstörung damit irgendetwas zu verbessern. Meines Erachtens müssen wir ein bisschen aufpassen, was wir da diskutieren. Wir haben es hier mit Kindern zu tun, die eine tiefgreifende Entwicklungsstörung in ihrem zentralen Nervensystem haben. Man kann von außen mit Schlafhygiene und mit dem Verhalten stützend therapeutisch eingreifen. Sie können aber den Hirnstoffwechsel damit nicht erreichen.

Ich gebe Ihnen vielleicht einmal ein Beispiel: Wenn Sie einen Jetlag haben, weil Sie in einem anderen Land in einer entfernten Zeitzone unterwegs sind, dann können Sie dies über Ihr Verhalten, über Ihre Schlafhygiene – ich gehe zu der Zeit zu Bett, die vor Ort herrscht, ich passe mich dem Tagesrhythmus an – etwas modifizieren, werden aber trotzdem wahrscheinlich drei Tage lang einen Durchhänger haben, weil Ihre Melatoninausschüttung noch immer in Ihrer alten Zeit funktioniert. Nun haben Sie es hier aber mit Kindern zu tun, die immer einen falschen Zeitpunkt ihrer Melatoninausschüttung haben. Eine Änderung dessen erreichen Sie nicht mit verhaltensmodifizierenden Maßnahmen, aber auch nicht mit Schlafhygiene. Da brauchen Sie ein anderes Signal für den Körper, und dieses Signal heißt Melatonin. Das ist ja kein Schlafmedikament, sondern eigentlich ein Zeichen für den Körper, ob in seiner Umgebung Tag oder Nacht ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Bickel, Sie hatten sich noch zu einer ergänzenden Frage gemeldet.

Frau Bickel: Ich habe eine weitere Frage an die Kliniker, was die Schlafhygienemaßnahmen angeht. Ist denn bei Patienten mit einer Autismus-Spektrum-Störung, wenn einmal Schlafhygienemaßnahmen mit den Eltern besprochen wurden, davon auszugehen, dass sie das dann auch umsetzen, oder muss man es immer wieder erneuern? Verinnerlichen sie dann letztendlich, was die Schlafhygienemaßnahmen sind?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Schneider.

Frau Schneider (DGSM): Ich fange mal an. – Ich nenne auch ein ganz einfaches praktisches Beispiel. Wir besprechen mit den Eltern, dass es gut ist, da, wo das Kind schläft, einen medienfreien Raum zu schaffen, also Fernseher raus, kein Handy, keine solchen Dinge. Das gilt übrigens auch für nicht autistische Kinder; das sollte man grundsätzlich beachten, weil die blauwelligen Lichtanteile der Medien die Melatoninausschüttung unterdrücken. Das ist recht einfach zu vermitteln; die Eltern verstehen, was wir meinen. Wenn das nicht ausreicht, um das Schlafverhalten zu verbessern, so habe ich noch nie jemanden erlebt, der den Fernseher im Kinderschlafzimmer wieder aufgestellt hat. Das, was funktioniert, wird weiter umgesetzt; das, was ganz konträr läuft und nicht umsetzbar ist, wird auch nicht umgesetzt. Ich erlebe die Eltern bei Kindern mit starken Schlafstörungen als

selbst massiv belastet. Sie versuchen alles, um die Situation zu verbessern. Es kommt, glaube ich, keiner auf die Idee, da wieder die Rolle rückwärts zu machen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Banaschewski.

Herr Prof. Dr. Banaschewski (DGKJP): Ich möchte zudem ergänzen, dass gerade die Eltern von Kindern mit autistischen Störungen nicht nur selber belastet sind, sondern bereits lebenslang mit diesen Kindern zu tun haben und sich informieren und sich bemühen, die kindliche Entwicklung zu fördern. Ich kann das, was Frau Schneider gesagt hat, nur nochmals unterstreichen: Dass es leichtfertig hingegenommen und nicht alles versucht werden würde, um für das Kind mit Autismus – das ist ja auch ein Spektrum – die Entwicklungsbedingungen zu verbessern und die Entwicklung zu befördern, kann man wirklich nicht behaupten. Wir haben ja auch eine Vertreterin der Autismus-Selbsthilfe hier, und vielleicht mögen Sie dazu auch noch etwas kommentieren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Einfach noch einmal zur Gesamtschlafzeit, weil Sie eben angesprochen haben, dass der Endpunkt „mittlere Änderung der Schlafzeit“ nicht ausreicht. Da wundere ich mich schon und frage daher nach, warum dann genau diese Operationalisierung der primäre Endpunkt der Studie war, wenn das wenig aussagekräftig ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das, Herr Eheberg oder Frau Dr. Sam?

Frau Dr. Sam (InfectoPharm): Als Schwellenwert wurde festgelegt, dass die Kinder eine Verlängerung der Gesamtschlafzeit von mehr als 45 Minuten zeigen mussten und/oder eine Verkürzung der Schlaflatenz von mehr als 15 Minuten. Wir haben sowohl in der Hauptanalyse als auch in der Sensitivitätsanalyse im Dossier einmal diese 45 Minuten als Schwellenwert für die Gesamtschlafzeit genommen, aber auch die Sensitivitätsanalyse mit einer Verlängerung der Gesamtschlafzeit um 60 Minuten. Beide Analysen erbrachten ein signifikantes Ergebnis und erlauben die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Eheberg ergänzend.

Herr Eheberg (InfectoPharm): Ich möchte da nicht falsch verstanden werden. Natürlich ist der primäre Studienendpunkt aussagekräftig und auch für die Zulassung sehr relevant. Nichtsdestotrotz gibt es in HTA-Verfahren üblicherweise Responderanalysen, die wir uns anschauen, wenn der primäre Endpunkt ein Wechsel von Baseline war. Dazu muss man natürlich auch sagen: Die Untergrenze mag da bei zwei Minuten liegen; die Obergrenze liegt aber bei weit über einer Stunde, was allein quasi die Lage der Responderanalysen zeigt. Insofern sehen wir hier durchaus ein deutliches Ansprechen, wie auch Frau Sam gerade gesagt hat, das sowohl in Morbidität als auch in Lebensqualität weit über dem geringen Zusatznutzen gelegen ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Kaminski, bitte.

Frau Kaminski (Bundesverband Autismus Deutschland): Der Bundesverband Autismus Deutschland, dessen Vorsitzende ich bin, hat sich vor etwa 45 Jahren gegründet, weil es für die von Autismus betroffenen Kinder in Deutschland keine Möglichkeiten an Förderung,

Therapie usw. gab. Wir haben damals auf Verhaltenstherapie und, wie ich das immer nenne, liebevoll-konsequente Erziehung unter Einbeziehung der Eltern gesetzt, wie Sie merken. Diese Schlafprobleme gab es von Anfang an. Nun waren wir gegen Medikamente, weil es gegen Autismus eigentlich kein Medikament gibt. Wir haben auch gedacht, wir bekommen das Schlafproblem mit der strengen Verhaltenstherapie in den Griff, und das klappt auch. Aber es klappt nur in denjenigen Familien, in denen ganz umfangreich gearbeitet wird. Das kann man nicht von allen Familien verlangen.

Schon vor über 40 Jahren haben sich die Eltern dann in Amerika Hilfe gesucht und sich putzmunter Melatonin schicken lassen oder es auf dem grauen Markt beschafft. Das machen sie bis heute. Meines Erachtens wäre es gut, einmal darüber nachzudenken, ob das der richtige Weg ist, ob man nicht doch auch Melatonin in die Hände von Ärzten und Verschreibungen gibt, sodass das auch kontrolliert werden kann.

Die Situation der Eltern hat sich ja auch sehr verändert. Wenn Sie heute mit einem autistischen Kind als alleinerziehender Elternteil oder in einer kleinen Wohnung leben und auch noch Geld verdienen müssen und dann die halbe Nacht wach liegen, so ist das eine ungeheure Herausforderung. Mein Mann und ich haben das gemacht. Ich sage Ihnen einmal ein praktisches Beispiel: Unser Sohn schlief bis morgens um vier nicht und rannte durchs Haus, und um 6 Uhr musste er praktisch aufstehen, um geduscht zu werden und dann in die Schule gehen zu können. Das können Sie aber nur durchhalten, wenn Sie ein eigenes Haus haben und auch noch andere Möglichkeiten der Erholung haben.

Ich habe noch eine Frage an Herrn Dr. Rudolph: Wie kommen Sie darauf, neun von zehn Kindern hätten Einschlafstörungen? Woher haben Sie denn diese Zahlen, ebenso, dass nur eins von vier Kindern auf Schlafstörungstherapie und Verhaltenstherapie anspreche? Diese Zahlen erscheinen mir nun ein bisschen weit hergeholt, sage ich einmal aus meiner Erfahrung heraus.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Wer beantwortet das? – Frau Dr. Sam.

Frau Dr. Sam (InfectoPharm): Zu den Zahlen muss man Folgendes sagen: Wir haben natürlich in Dossier entsprechende Spannen angegeben. In der Literatur ist die Spannbreite recht groß. Erst einmal fängt es bereits mit der Frage an: Wie viele Kinder haben überhaupt eine Autismus-Spektrum-Störung? Da haben wir Prävalenzen von 0,3 bis 1,16 Prozent zugrunde gelegt. Dann haben wir geschaut: Wie viele von diesen Kindern haben Schlafstörungen? Das ist auch wiederum eine Spannbreite von 31 bis 88 Prozent; wie gesagt, die Werte schwanken in der Literatur sehr stark. Von diesen Kindern mit Autismus-Spektrum-Störungen und Schlafstörungen sprechen wiederum 75 Prozent auf Schlafhygienemaßnahmen nicht an.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Professor Schröder.

Frau Prof. Dr. Schröder (InfectoPharm): Vielen Dank auch für Ihre Stellungnahme. Wir sehen diese klinische Situation wie mit diesen extrem langen Einschlafstörungen, wie Sie sagen, dass Ihr Sohn bis um 4 Uhr morgens nicht geschlafen hat, häufig. Manchmal schlafen die Kinder ein bis zwei Stunden am Anfang der Nacht, wachen dann auf und sind über diese ganz langen Perioden wach. Das ist ja etwas, was wir bei Kindern mit typischer Entwicklung eigentlich überhaupt nicht sehen.

Man muss auch noch einmal unterstreichen, was meine Kollegin Frau Schneider eben gesagt hat: Warum sehen wir weniger Verhaltenstherapieerfolg als bei Kindern mit typischen Entwicklungen, bei denen Verhaltenstherapie zu 60 bis 80 Prozent erfolgreich ist, diese Rate also deutlich höher ist als diese 20 bis 25 Prozent alleine? Das ist eben so, weil, wie wir inzwischen wissen, von diesen Kindern mit Autismuserkrankung mindestens zwei Drittel Melatoninsekretionsdefizite haben. Das heißt, wir haben zumindest eine organische Ursache festgestellt. Es ist ja so, dass in diesem Fall, für diese Gruppe Melatonin eine ätiologische Behandlung ist. Das muss man sich wirklich immer vor Augen halten: Das ist nicht nur einfach irgendeine Insomnie, sondern es ist eben eine ganze spezielle Störung, für die wir den pathophysiologischen Anteil inzwischen kennen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielleicht noch einmal eine ganz kleine Frage zur Klarstellung an Herrn Professor Banaschewski. Haben wir Sie richtig verstanden, dass es Schlafhygienemaßnahmen so eigentlich gar nicht gibt, sondern es – ich will es jetzt überspitzt formulieren – allgemeine Anregungen sind, oder ist es Teil der Verhaltenstherapie? Wir müssen wissen, ob wir die zVT sonst falsch verstanden haben.

Herr Prof. Dr. Banaschewski (DGKJP): Vielleicht noch einmal andersherum zu den schlafhygienischen Maßnahmen: Ich habe ja aufgeführt, was das NICE, National Institute of Clinical Excellence, macht. Sie erarbeiten die Leitlinien in Großbritannien als staatliches Institut und gelten als diejenige Einrichtung, die die hochwertigsten Leitlinien veröffentlicht. Sie fassen zusammen, was schlafhygienische Maßnahmen denn sind, und ich finde das auch gerade hier: Identifikation der Art der Schlafstörungen sowie der Tag-/Nacht-Schlafmuster, Einhaltung regelmäßiger Zubettgehzeiten, Anpassung der Schlafumgebung – Lautstärke, Dunkelheit, Temperatur, Anwesenheit von digitalen Medien –, Nutzung des Schlafzimmers ausschließlich zum Schlafen, Evaluierung der Tagesaktivität, Bewegung und Vermeidung übermäßiger körperlicher Aktivität am Abend – also nicht vorher zum Sport schicken –, Evaluierung von Komorbiditäten, körperlichen Beschwerden oder möglichen Begleiteffekten von Medikationen, Evaluierung individueller Faktoren, die den Schlaf stören könnten, emotionale Probleme/Schulprobleme, Evaluierung des Einflusses der Schlafstörung auf Eltern oder andere Familienmitglieder, und, schlussendlich – auch relativ leicht vom gesunden Menschenverstand her zu erschließen – Vermeidung des Konsums koffeinhaltiger Getränke am Abend. Das sind sozusagen die Maßnahmen, und dies bildet darüber hinaus auch noch das ab, was man tun sollte, wenn Schlafstörungen vorliegen. Wenn man das umsetzt, insbesondere die Anpassung der Umgebung – Frau Schneider ist ja schon auf das blauwellige Licht zu sprechen gekommen –, dann hat man diese schlafhygienischen Maßnahmen umgesetzt.

Es ist sicherlich nicht damit getan, dass man das einmal erzählt; vielleicht kann man das auch ein zweites oder ein drittes Mal erwähnen. Man sollte auch klarmachen, dass es angekommen ist; das ist richtig. Aber das umfasst letztendlich der Aspekt schlafhygienische Maßnahmen.

Wir sprechen hier immer über Verhaltenstherapie. Da möchte ich doch mal von irgendjemandem hier um den Tisch wissen – vor allen Dingen, weil Frau Schneider eben auch nicht weiß, was mit Verhaltenstherapie zur Behandlung von Schlafstörungen genau

gemeint sein soll: Ist es Kontingenzmanagement, ist es kognitive Verhaltenstherapie? Vielleicht können wir hier noch etwas Neues entwickeln; das mag sein. Aber letztendlich wird Verhaltenstherapie gerne einfach einmal so in den Raum geworfen. Verhaltenstherapie ist letztlich: Natürlich kann man das Kind dafür belohnen, wenn es regelmäßig ins Bett geht. Aber das geht nicht weit über diese schlafhygienischen Maßnahmen hinaus.

Ich kann noch einmal etwas zu den Zahlen sagen. 50 Prozent unserer Kinder – es sind also nicht 90 Prozent, sondern nur 50 Prozent –, die wir stationär behandeln und die natürlich ein selektiertes Klientel sind, also Kinder mit Autismus, können nicht alleine durch die schlafhygienischen Maßnahmen, die wir im stationären Bereich auch anwenden, die Schlafstörung überwinden. Circa 40 bis 50 Prozent erhalten für eine gewisse Zeit Melatonin. Das geschieht manchmal auch nur, um einen gewissen Rhythmus zu stabilisieren; das ist nicht dauerhaft nötig. Aber 40 bis 50 Prozent sind es schon. Frau Schneider wird sicherlich aus ihrer klinischen Expertise auch noch einmal berichten können, wie die Zahlen sind, weil das natürlich je nach Zentrum etwas schwanken kann.

Kurz zusammengefasst die Antwort auf Ihre Frage: Nein, schlafhygienische Maßnahmen sind nicht obsolet. Schlafhygienische Maßnahmen sind sinnvoll, werden von allen Leitlinien als erster Baustein empfohlen, werden aber meistens auch gemacht. Dennoch hat man anschließend noch bei einem erheblichen Teil der Population das Problem, dass man die bestehenden Schlafstörungen irgendwie behandeln muss, und da ist Melatonin allemal die bessere Option als beispielsweise Dipiperon, Haloperidol etc. etc.

Frau Teupen: Ich glaube, die Antwort reicht aus.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Eheberg hatte sich dazu noch gemeldet.

Herr Eheberg (InfectoPharm): Ich möchte zu der Frage der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier ganz kurz Stellung beziehen; denn die zweckmäßige Vergleichstherapie ist Best Supportive Care, in deren Rahmen es in beiden Armen der Studie möglich gewesen sein musste, eine Verhaltenstherapie oder eben Schlafhygienemaßnahmen etc. aufrechtzuerhalten bzw. überhaupt Zugang dazu zu erhalten. Das ist in der Studie voll und ganz umgesetzt. Es gibt keine Einschränkung im Studienprotokoll, dass hier Maßnahmen abgebrochen werden oder verboten wurden oder nicht durchgeführt werden durften. Alle Patienten hatten Zugang zu all diesem, in beiden Armen, wie es ja gefordert ist bei Best Supportive Care, um einen Vergleich durchführen zu können. Dementsprechend sehen wir hier sehr wohl, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie absolut umgesetzt worden ist und hier ein guter Vergleich gegenüber Best Supportive Care möglich ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Weitere Fragen liegen nicht vor. – Doch, entschuldigen Sie bitte. Herr Dr. Ermisch.

Herr Dr. Ermisch: Ich wollte mit der Frage tatsächlich warten, bis alles, was jetzt direkt mit dem Nutzenbewertungsverfahren in Verbindung steht, vorbei ist, um einfach nach Folgendem zu fragen, und das geht jetzt mehr in Richtung des Herstellers: Diese Kinder werden ja erwachsen. Planen Sie, eine Ausweitung der Zulassung anzustreben, sodass

dann auch die jungen Erwachsenen in den Genuss einer Therapie kommen, oder ist das Thema für Sie damit jetzt erledigt?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Rudolph.

Herr Dr. Rudolph (InfectoPharm): Wir sprechen jetzt hier von einem PUMA-Arzneimittel. Es geht um eine reine pädiatrische Indikation, und wir haben natürlich derzeit die Eingrenzung bis 18 Jahre; das ist nun einmal Fakt. Wir haben im Moment noch keine Studienkonzepte, die darüber hinausgehen. Im Moment geht es ganz klar um das Thema kindgerechte Darreichungsform, 2 bis 18 Jahre.

Herr Dr. Ermisch: Dass wir jetzt von einem PUMA-Arzneimittel sprechen, ist mir schon klar. Mir ging es tatsächlich um die Frage, ob Sie eine Ausweitung planen, weil diese Kinder erwachsen werden. Wir kennen das Problem von der ADHS, wo man auch dahin kommt, dass man weiterbehandeln muss. Hier liegt es noch eher auf der Hand, weil ich nicht erwarten würde, dass sich das bessert. – Sie sagen faktisch, für Sie ist es mit dem PUMA erledigt?

Herr Dr. Rudolph (InfectoPharm): Nein, wir sagen nicht, dass es mit dem PUMA für uns erledigt ist. Es ist ganz klar, dass wir sehen, welche hohe Relevanz das auch für Jugendliche oder Erwachsene mit 19 oder 20 Jahren hat. Die jetzigen Erwachsenenpräparate sind ja erst ab 55 Jahre zugelassen. Von daher schauen wir uns das natürlich genau an. Aber wir haben jetzt gerade eine Zulassung und kämpfen nun darum, dieses Produkt als PUMA-Arzneimittel in den Markt zu bekommen, was schon nicht so einfach ist, weil wir hier bei einem Produkt mit einem ganz klaren Mehrwert noch einmal über das Nutzenbewertungsverfahren gehen müssen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Weitere Wortmeldungen liegen nicht vor. Vielen Dank für diese wirklich äußerst interessanten Ausführungen, die Sie alle gemacht haben. – Herr Dr. Rudolph, ich gebe Ihnen noch mal Gelegenheit, sozusagen unter dem Eindruck der Diskussion, die wir in der letzten Dreiviertelstunde geführt haben, noch einmal zusammenzufassen. – Bitte schön.

Herr Dr. Rudolph (InfectoPharm): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Sie hatten am Anfang dieser Anhörung die Frage gestellt: Ist die Studie geeignet, um Best Supportive Care zu zeigen? Außerdem haben Sie gefragt: Welche nichtmedikamentösen Maßnahmen müssen zusätzlich oder sollten darüber hinaus angewendet werden? Ich denke, dies ist hier sehr eindrücklich diskutiert und von den Experten auch herausgestellt worden. Wir empfanden die Diskussion als sehr intensiv. Meines Erachtens zeigt der Beitrag der Experten aus der Praxis sehr deutlich, wie relevant Best Supportive Care ist und wie gut dies in dieser Studie umgesetzt worden ist, um eine bestmögliche Therapie zu gewährleisten.

Ich würde gern wie folgt zusammenfassen: Mit dem Produkt Slenyto respektive Melatonin haben wir erstmalig die Möglichkeit, kindgerecht eine Versorgung zur Verfügung zu stellen. Melatonin wird, wie wir ebenfalls gehört haben, seit Jahren in den Leitlinien empfohlen, allerdings auch bislang nur Off-Label eingesetzt. Die Zulassungsstudie, die hier für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, liefert klinische als auch patientenrelevante Endpunkte. Belege für die Wirksamkeit des PUMA-Arzneimittels wurden ebenso gezeigt wie für die Sicherheit des Produktes. Wir konnten für diese kindgerechte Darreichungsform

Langzeitdaten von zwei Jahren vorlegen. Die vorliegende Evidenz sollte aus unserer Sicht daher auch dringend für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Slenyto schließt aus unserer Sicht eine klare Therapielücke in der Behandlung chronischer Schlafstörungen bei autistischen Kindern und Jugendlichen und stellt einen Meilenstein im Versorgungsalltag nicht nur der Kinder, sondern auch der Eltern bzw. der Familien dar. Aus unserer Sicht verdient das Produkt Slenyto daher einen erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Haben Sie vielen Dank, Herr Rudolph. Ich kann nur sagen, ich bedanke mich für diese Anhörung. Sie dürfen sicher sein, dass die Ausführungen, die Sie hier gemacht haben, jetzt in unsere Diskussion einfließen werden. Ich beende die Anhörung und wünsche Ihnen einen guten Nachhauseweg. – Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 15:55 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-048 Melatonin

Stand: April 2018

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Melatonin

[Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS und/oder weiteren Vorerkrankungen]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Es sind keine Arzneimittel explizit für Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit den genannten Vorerkrankungen zugelassen. Unter <i>II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet</i> sind diejenigen Hypnotika und Sedativa aufgelistet, die gemäß der Zulassung grundsätzlich bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden können.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Indikationen für die Anwendung der Psychotherapie gemäß § 26 Psychotherapie-Richtlinie: <ul style="list-style-type: none">- Nichtorganische Schlafstörungen- Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung (Anlage III zur AM-RL): 32. Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel) zur Behandlung von Schlafstörungen, <ul style="list-style-type: none">- ausgenommen zur Kurzzeittherapie bis zu 4 Wochen- ausgenommen für eine länger als 4 Wochen dauernde Behandlung in medizinisch begründeten Einzelfällen- ausgenommen zur Behandlung eines gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus (Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom) bei vollständig blinden Personen. Eine längerfristige Anwendung von Hypnotika/Hypnogenen oder Sedativa ist besonders zu begründen. Diese nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel sind, von den genannten Ausnahmen abgesehen, auch für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr aufgrund des besonderen Gefährdungspotentials unzumutbar.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Melatonin – Slenyto [®]	Slenyto ist indiziert für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2–18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren.
Flurazepam N05CD01 Flurazepam real [®]	– Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen Hinweis: Die Behandlung mit Benzodiazepinen ist nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angezeigt.
Nitrazepam N05CD02 Eatan [®] N	Eatan [®] N wird angewendet zur kurzzeitigen Behandlung von Schlafstörungen Hinweis: Benzodiazepine sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden.
Midazolam N05CD08 Midazolam- ratiopharm [®]	Bei Kindern und Erwachsenen [...] • zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen, insbesondere von Einschlafstörungen
Lorazepam N05BA06 Tavor [®]	— Symptomatische Kurzzeitbehandlung von Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen sowie dadurch bedingten Schlafstörungen Hinweis: Nicht alle Angst-, Spannungs- und Erregungszustände oder Schlafstörungen bedürfen einer medikamentösen Therapie. Oftmals sind sie Ausdruck körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können durch andere Maßnahmen oder eine Behandlung der Grunderkrankung behoben werden. Angst- und Spannungszustände infolge von gewöhnlichem Alltagsstress sollten normalerweise nicht mit einem Tranquilizer behandelt werden. Der Einsatz von Lorazepam als Schlafmittel erscheint nur dann gerechtfertigt, wenn gleichzeitig Benzodiazepin- Wirkungen am Tag erwünscht sind.
Oxazepam N05BA04 Oxazepam- ratiopharm [®]	Zur symptomatischen Behandlung von Durchschlafstörungen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Melperon N05AD03 Melperon- neuraxpharm®	Zur Behandlung von Schlafstörungen, Verwirrheitszuständen und zur Dämpfung von psychomotorischer Unruhe und Erregungszuständen, insbesondere bei - Patienten der Geriatrie und Psychiatrie, - Psychosen, Oligophrenie, organisch bedingter Demenz, Psychoneurosen (wenn Tranquilizer wegen Unverträglichkeit oder Abhängigkeitsgefahr nicht angewendet werden können), - Alkohol-Krankheit. <i>Gegenanzeige: Kinder unter 12 Jahren</i>
Pipamperon N05AD05 Pipamperon- neuraxpharm®	Als schwach potentes Neuroleptikum bei - Schlafstörungen, insbesondere bei geriatrischen Patienten, - psychomotorischen Erregungszuständen
Diphenhydramin N05CM Vivinox® Sleep	Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen. Sedativa/Hypnotika sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden.
Doxylamin R06AA09 Gittalun®	Zur Beruhigung vor dem Einschlafen und bei unruhigem Schlaf, soweit medikamentös behandlungsbedürftig.
Hydroxyzin N05BB01 Atarax®	Ein- und Durchschlafstörungen, sofern sie nicht Folgeerscheinung anderer, behandlungsbedürftiger Grunderkrankungen sind. <i>Gegenanzeigen: Atarax darf nicht eingenommen werden von:</i> - <i>Kindern unter 6 Jahren</i>
Tryptophan N06AX02 Ardeydorm®	– fördert die Schlafbereitschaft – erleichtert das Einschlafen bei Schlafstörungen
Baldrianwurzel N05CP01 Baldrian-ratiopharm®	Baldrian-ratiopharm® ist ein pflanzliches Arzneimittel zur Beruhigung. Baldrian-ratiopharm® wird angewendet bei leichter nervöser Anspannung und bei Schlafstörungen.
Baldrian-Kombination N05CP51 Kytta-Sedativum®	Unruhezustände und nervös bedingte Einschlafstörungen.

Quellen: ATC-Code, AMIS-Datenbank, Fachinformationen, Stand: 04/2018

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-048 (Melatonin)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 25. April 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	5
3.2 Cochrane Reviews	7
3.3 Systematische Reviews.....	8
3.4 Leitlinien.....	9
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	22
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	24
Referenzen	26
Anhang	28

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAHTA	DAHTA Datenbank
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Schlafstörungen, gekennzeichnet durch Ein- und/oder Durchschlafstörungen, bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2–18 Jahren.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Schlafstörungen* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 06.04.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 756 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 9 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

G-BA, 2016 [3].

Psychotherapie-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung der Psychotherapie (Psychotherapie-Richtlinie) in der Fassung vom 19. Februar 2009, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 58 (S. 1 399) vom 17. April 2009, in Kraft getreten am 18. April 2009; zuletzt geändert durch Beschluss vom 16. Juni 2016, in der Fassung vom 24. November 2016, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 15.02.2017 B2), in Kraft getreten am 16.02.2017

§ 26 Indikationen zur Anwendung von Psychotherapie

Indikationen zur Anwendung von Psychotherapie gemäß Abschnitt B und Maßnahmen der psychosomatischen Grundversorgung gemäß Abschnitt C der Richtlinie bei der Behandlung von Krankheiten können nur sein:

[...]

6. Nichtorganische Schlafstörungen

[...]

9. Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend.

G-BA, 2017 [2].

Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse von sonstigen Produkten; Stand: 4. November 2017

Arzneimittel und sonstige Produkte

Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel) zur Behandlung von Schlafstörungen,

- ausgenommen zur Kurzzeittherapie bis zu 4 Wochen
- ausgenommen für eine länger als 4 Wochen dauernde Behandlung in medizinisch begründeten Einzelfällen

Rechtliche Grundlagen und Hinweise

Verordnungsausschluss aufgrund von Rechtsverordnung für Allobarbital, Amobarbital, Aprobarbital, Barbital, Cyclobarbital, Pentobarbital, Phenobarbital (außer zur Anwendung bei Epilepsie), Proxybarbal, Secobarbital, Vinylbital. [2]

Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]

Diese nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel sind, von den genannten Ausnahmen abgesehen, auch für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und Entwicklungsstörungen

bis zum 12 Anlage III Stand (letzte Änderung in Kraft getreten am): 4. November 2017
für Jugendliche mit vollendeten 18. Lebensjahr

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine Cochrane Reviews im vorliegenden AWG identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Es konnten keine systematischen Reviews im vorliegenden AWG identifiziert werden.

3.4 Leitlinien

Howes OD et al, 2018 [4].

British Association for Psychopharmacology

Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology

Fragestellung

In view of the uncertainties, the British Association for Psychopharmacology coordinated the development of this consensus guideline to review and make recommendations for the assessment and management of ASD with a focus on drug treatments.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

A consensus meeting was held with the support of the British Association of Psychopharmacology (BAP) involving a group of experts on ASD in children, adolescents and adults. The group consisted of psychiatrists, psychologists, researchers in the field, and service user representatives. Members of the group gave presentations summarising each topic discussed in this paper, followed by discussion on the nature and quality of the evidence and its implications. Following the consensus meeting, a further literature review was conducted to support the consensus points. Drafts of the review and the recommendations were circulated to the expert group for comments, which were then revised by the expert group to derive the final version of the guidelines.

Recherche/Suchzeitraum:

k.A.

LoE und GoR; Categories of evidence and strength of recommendations

Categories of evidence for causal relationships and treatment

- Ia: Evidence from meta-analysis of randomised controlled trials
- Ib: Evidence from at least one randomised controlled trial
- IIa: Evidence from at least one controlled study without randomisation
- IIb: Evidence from at least one other type of quasi-experimental study
- III: Evidence from non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case-control studies
- IV: Evidence from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities

Categories of evidence for observational relationships

- I: Evidence from large, representative population samples
- II: Evidence from small, well-designed, but not necessarily representative samples
- III: Evidence from non-representative surveys, case reports

- IV: Evidence from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities

Strength of recommendation

- A Directly based on category I evidence
- B Directly based on category II evidence or extrapolated from category I evidence
- C Directly based on category III evidence or extrapolated from category II evidence
- D Directly based on category IV evidence or extrapolated from category III evidence
- S Standard of good clinical care

Sonstige methodische Hinweise

/

Empfehlungen: Treatment of sleep problems in children with ASD

Consensus recommendations of pharmacological treatment of co-occurring conditions and symptoms in children and adults with ASD

Sleep disorders in children

- Melatonin, if possible, in combination with a behavioural intervention. (strength of recommendation: A) Prolonged use of benzodiazepines and related GABA agonists is not recommended. (strength of recommendation: S)

Evidence Melatonin: A meta-analysis of five small studies supports the use of melatonin for sleep disorder in ASD (Rossignol and Frye, 2011) (evidence level Ia). Sleep duration was increased (the mean increase was 73min versus baseline and 44min versus placebo) and sleep onset latency decreased (mean decrease of 66min compared with baseline, and in comparison with a 39min decrease with placebo.) However, there were no changes in night-time awakenings in children with ASD (Rossignol and Frye, 2011). The length of melatonin usage in these studies ranged from 14 days to over four years. Melatonin use was associated with minimal to no side effects. A further large study reported a small increase in total sleep time (by a mean of 22 minutes) and an improvement in sleep onset (with a mean improvement of 38 minutes), though waking times became earlier too (Gringras et al., 2012). There is also evidence that melatonin combined with CBT is superior to melatonin only, CBT only and placebo in reducing symptoms of insomnia (Cortesi et al., 2012). The combination group also had a greater proportion of treatment responders reaching clinically significant improvements and fewer dropouts after 12 weeks (Cortesi et al., 2012) (evidence level Ib). Thus, overall, melatonin has proven to be an effective and well-tolerated drug in treating sleeping problems in children with ASD. Adding a behavioural intervention may be of additional value, at least in the short term.

¹⁾ Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2011; 53:783–792. [PubMed: 21518346]

²⁾ Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, et al. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of Sleep Research.* 2012; 21:700–709. [PubMed: 22616853]

³⁾ Gringras P, Gamble C, Jones A, et al. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. *BMJ.* 2012; 345:e6664. [PubMed: 23129488]

NICE, 2018 [5].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE); NICE guideline [NG87]

Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management

Fragestellung

This guideline covers recognising, diagnosing and managing attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children, young people and adults. It aims to improve recognition and diagnosis, as well as the quality of care and support for people with ADHD.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

This guideline updates and replaces the NICE guideline on attention deficit hyperactivity disorder. This update covers the areas of identification of risk factors, post-diagnostic advice, non-pharmacological and pharmacological management and intervention adherence for children, young people and adults with a diagnosis of ADHD (with or without any co-existing conditions). For further details please refer to the scope for this guideline (published on the NICE website) and the review questions in section 2.1. This guideline is the basis of QS39.

Recherche/Suchzeitraum:

- All searches were updated 04/2018

LoE und GoR

- The recommendations in this guideline represent the view of NICE, arrived at after careful consideration of the evidence available. When exercising their judgement, professionals and practitioners are expected to take this guideline fully into account, alongside the individual needs, preferences and values of their patients or the people using their service. It is not mandatory to apply the recommendations, and the guideline does not override the responsibility to make decisions appropriate to the circumstances of the individual, in consultation with them and their families and carers or guardian.

Overall quality of outcome evidence in GRADE

- **High:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
- **Moderate:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
- **Low:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
- **Very low:** Any estimate of effect is very uncertain

Sonstige methodische Hinweise

New recommendations have been added on recognition, information and support, managing attention deficit hyperactivity disorder (ADHD; including non-pharmacological treatment), medication, follow-up and monitoring, adherence, and review of medication and discontinuation.

These are marked as [2018].

Empfehlungen: Sleep

1.8.17 Monitor changes in sleep pattern (for example, with a sleep diary) and adjust medication accordingly. [2018]

Why the committee made the recommendations

Evidence showed clinically important differences in sleep disturbance, decreased appetite and weight changes in people taking ADHD medication. In the committee's experience, these are some of the most troublesome adverse effects. Because of concerns about decreased appetite and weight change, the committee advised that weight should be checked every 3 months in children aged 10 years and under, and at least every 6 months in older children and young people; BMI should be monitored in adults. The committee recommended that changes in sleep pattern should be recorded and medication adjusted accordingly.

There was some evidence that people on atomoxetine may experience sexual dysfunction, in particular erectile dysfunction, and the committee agreed that this should be monitored.

SIGN, 2016 [8].

Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders A national clinical guideline

Fragestellung

This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the assessment, diagnosis and interventions for children, young people, adults and older adults with ASD. It includes screening and surveillance, diagnosis and assessment, clinical interventions and service provision, as well as recommendations for research and audit.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

The evidence base for this guideline was synthesised in accordance with SIGN methodology. A systematic review of the literature was carried out using an explicit search strategy devised by an Evidence and Information Scientist. Databases searched include Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library. The year range covered was 2006–2014. Internet searches were carried out on various websites including the US National Guidelines Clearinghouse. The main searches were supplemented by material identified by individual members of the development group. Each of the selected papers was evaluated by two members of the group using standard SIGN methodological checklists before conclusions were considered as evidence.

Recherche/Suchzeitraum:

- evidence published between 2006 and 2014

LoE und GoR

- **1++:**
High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias

- **1+:**
Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
- **1-:**
Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
- **2++:**
High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies
High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
- **2+:**
Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
- **2-:**
Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
- **3:**
Non-analytic studies, eg case reports, case series
- **4:**
Expert opinion

Recommendations

- Some recommendations can be made with more certainty than others. The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the 'strength' of the recommendation).
- The 'strength' of a recommendation takes into account the quality (level) of the evidence. Although higher-quality evidence is more likely to be associated with strong recommendations than lower-quality evidence, a particular level of quality does not automatically lead to a particular strength of recommendation.
- Other factors that are taken into account when forming recommendations include: relevance to the NHS in Scotland; applicability of published evidence to the target population; consistency of the body of evidence, and the balance of benefits and harms of the options.
- R: For 'strong' recommendations on interventions that 'should' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more good than harm. For 'strong' recommendations on interventions that 'should not' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more harm than good.
- R: For 'conditional' recommendations on interventions that should be 'considered', the guideline development group is confident that the intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention is therefore more likely to vary depending on a person's values and preferences, and so the healthcare professional should spend more time discussing the options with the patient.

Good-Practice Points

- ✓ Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.

Sonstige methodische Hinweise

/

BEHAVIOURAL/PSYCHOLOGICAL INTERVENTIONS

SLEEP MANAGEMENT

By the age of one year most children are able to sleep through the night. If after this time a child is regularly unable to sleep, or has a period of good sleep which is disrupted, then this constitutes a sleep problem. Sleep disturbance is reported to be a common problem for children and young people with ASD.

One moderate-quality RCT compared cognitive behavioural therapy, melatonin, combined melatonin and CBT to a placebo pill in children aged 4–10 years with ASD and sleep problems (40 in each arm of the trial). Participants in the CBT arm received four weeks of family therapy. All three active arms showed improvements in sleep onset latency (SOL), total sleep time, waking after sleep onset and sleep efficiency compared to placebo at 12 weeks, based on actigraph data.¹⁷² The best results were reported for the combination of CBT and melatonin with a 22% increase in total sleep time from baseline (0.07% placebo), increase in naptime 67.85% (3.3% placebo) and sleep efficiency 20% (1.12% placebo) and a reduction in SOL of 60.75% (-0.02% placebo). Cognitive behavioural therapy alone saw improvements in: total sleep time 9.31%; SOL 60.75%; naptime 37.14% and sleep efficiency 11.26%. **[1+]**

Due to paucity of evidence NICE used expert opinion to recommend the development of a sleep plan to address sleep problems and establish a regular night-time sleep pattern. Behavioural interventions should be tried before a pharmacological intervention.¹⁵¹ **[4]**

An RCT of the use of weighted blankets compared to placebo to improve sleep in children with ASD did not find any significant difference in SOL (mean difference 2.1), sleep efficiency (mean difference -0.3) or night-time waking (mean difference -0.2).¹⁷³

The intervention was well received by children and parents, however, with 48% of children using the weighted blanket choosing the 'really liked' category in the assessment questionnaire, compared to 31% placebo. Fifty-one per cent of parents felt that their child's sleep had very much improved/much improved compared to 16% placebo, and that their child was calmer (35 v 14%). Limitations of the study were that the participants' diagnosis of ASD was not assessed directly by the research team.

Melatonin for sleep management is covered in section 8.8.

Behavioural therapy should be considered for children and young people with ASD who experience sleep problems. **[✓]**

Children with ASD who present with signs of possible obstructive sleep apnoea, or sleep disordered breathing (loud snoring, choking or periodic stopping of breathing during sleep) should be referred to sleep medicine services for assessment. **[✓]**

Referenzen aus Leitlinien

¹⁷² Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, Panunzi S, Valente D. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *J Sleep Res* 2012;21(6):700-9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Autism:

¹⁵¹ The management and support of children and young people on the autism spectrum (NICE guideline CG170). London: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health; 2013. (CG170). [cited 24/05/2016]. Available from url: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG170>

¹⁷³ Gringras P, Green D, Wright B, Rush C, Masako S, Pratt K, et al. Weighted Blankets and Sleep in Autistic Children—A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2014;134(2):298-306.

Auger RR et al, 2015 [1].

American Academy of Sleep Medicine

Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline

Fragestellung

The purpose of the present publication is to provide an evidence-based update of existing recommendations for the treatment of the intrinsic CRSWDs: advanced sleep-wake phase disorder (ASWPD), delayed sleep-wake phase disorder (DSWPD), non-24-hour sleep-wake rhythm disorder (N24SWD), and irregular sleep-wake rhythm disorder (ISWRD). The extrinsic or predominantly environ-mentally influenced CRSWDs, namely shift work and jet lag disorder, are not addressed in this paper.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

The present document replaces/updates the previous American Academy of Sleep Medicine (AASM) Practice Parameters pertaining to the intrinsic CRSWDs (i.e., ASWPD, DSWPD, N24SWD, and ISWRD).

Recherche/Suchzeitraum:

k.A.

LoE und GoR

- High: corresponds to a high level of certainty that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
- Moderate: corresponds to a moderate level of certainty in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
- Low: corresponds to a low level of certainty in the effect estimate; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
- Very low: corresponds to very little certainty in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Summary of GRADE approach to rating quality of evidence

Study Design	Initial Quality of a Body of Evidence	Downgrade if	Upgrade if	Quality of a Body of Evidence
Randomized trials	High →	Risk of bias -1 Serious -2 Very serious	Large effect +1 Large +2 Very large	High (four plus: ⊕⊕⊕⊕)
		Inconsistency -1 Serious -2 Very serious	Dose response +1 Evidence of a gradient	Moderate (three plus: ⊕⊕⊕⊖)
Observational studies	Low →	Indirectness -1 Serious -2 Very serious	All plausible residual confounding +1 Would reduce a demonstrated effect	Low (two plus: ⊕⊕⊖⊖)
		Imprecision -1 Serious -2 Very serious	+1 Would suggest a spurious effect if no effect was observed	Very Low (one plus: ⊕⊖⊖⊖)
		Publication bias -1 Serious -2 Very serious		

Definitions of AASM strengths of recommendations

AASM Strength of Recommendation		Example Characteristics Guiding Recommendation
FOR	STRONG	<ul style="list-style-type: none"> There is a high degree of clinical certainty in the <u>net benefits</u> of this patient-care strategy. The vast majority of well-informed patients would most likely choose this patient-care strategy, compared to alternative patient-care strategies or no treatment.
	WEAK	<ul style="list-style-type: none"> There is a lower degree of clinical certainty in the balance between benefits vs. harms (e.g., <u>net benefits</u>) of this patient-care strategy. The majority of well-informed patients would most likely choose this patient-care strategy, compared to alternative patient-care strategies or no treatment.
AGAINST	WEAK	<ul style="list-style-type: none"> There is a lower degree of clinical certainty in the balance between benefits vs. harms (e.g., <u>net harms</u>) of this patient-care strategy. The majority of well-informed patients would most likely not choose this patient-care strategy, compared to alternative patient-care strategies or no treatment.
	STRONG	<ul style="list-style-type: none"> There is a high degree of clinical certainty in the <u>net harms</u> of this patient-care strategy. The vast majority of well-informed patients would most likely not choose this patient-care strategy, compared to alternative patient-care strategies or no treatment.

Sonstige methodische Hinweise

/

Empfehlungen: Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD)

5.2.6.1a The TF suggests that clinicians treat DSWPD in adults with and without depression with strategically timed melatonin (versus no treatment). [WEAK FOR]

5.2.6.2.1a The TF suggests that clinicians treat children and adolescents with DSWPD (and no comorbidities) with strategically timed melatonin (versus no treatment). [WEAK FOR]

5.2.6.2.2a The TF suggests that clinicians treat children and adolescents with DSWPD comorbid with psychiatric conditions with strategically timed melatonin (versus no treatment). [WEAK FOR]

5.2.9.2a The TF suggests that clinicians treat children and adolescents with DSWPD with post-awakening light therapy in conjunction with behavioral treatments (versus no treatment). [WEAK FOR]

Empfehlungen: Irregular sleep-wake rhythm disorder (ISWRD)

5.4.6.2a The TF suggests that clinicians use strategically timed melatonin as a treatment for ISWRD in children/ adolescents with neurologic disorders (versus no treatment). [WEAK FOR]

Veeremann G et al, 2014 [9].

Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)

Management of autism in children and young people: a good clinical practice guideline.
Good Clinical Practice (GCP)

Fragestellung

The scope of the guideline focuses on two main questions:

1. What is the current scientific evidence for psychosocial interventions, educational, pharmacological and biomedical treatments for children and young people with ASD, with or without a double diagnosis ASD, intellectual disability or other associated features?
2. What is good clinical practice (GCP) management for children and young people with ASD and their families?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- The KCE guideline is drawn up according to codified principles, based on scientific information from the international literature. This guideline was developed based on the ADAPTE methodology.

Recherche/Suchzeitraum:

- The initial search was performed without restrictions on date and language. Subsequently, based on the initial screening of titles and abstract, it was decided to select only references from the last five years (2008-current). All searches for guidelines were performed on June 24th, 2013.

LoE

- For every clinical question, the evidence base and recommendations were extracted from each selected guideline and summarized in text form. Data extraction was performed by one researcher and checked by a second researcher. It is noteworthy that the NICE guideline included only SR and RCTs published in English. The HAS provided an additional analysis of the French literature and of non-randomized studies. The structure of the NICE guideline provides the backbone of the current report. The HAS report is summarized under the appropriate headings but mention is made of different subheadings in order to respect slightly different definitions. HAS worked in agreement with l'Agence Nationale de l'Evaluation et de la Qualité des Etablissements et Services Sociaux et Médico-sociaux (ANESM). The NICE guideline used the critical outcomes defined by their guideline development group to structure the guideline chapters and the results of the literature, and this structure has been taken over in the current report. The guideline is based on the

diagnostic criteria available at the time of development (DSM-IV-TR). At the time of the production of the NICE guideline, DSM-5 had not yet been published.

GoR

- NICE used GRADE in formulating recommendations.20, 21 HAS used a score A for level 1 evidence (RCTs or meta-analyses), a score B for level 2 evidence (low level RCT, non-randomised studies and cohort studies) and a score C for level 3 and 4 evidence (comparative studies with bias, retrospective or case studies).
- However in both guidelines evidence was scarce and evidence levels could mostly not be attributed. Since the ADAPTE method was applied on two existing guidelines and the great majority of recommendations were expert based, it was not possible to use GRADE for allocating levels of evidence or strengths of recommendation. The final KCE recommendations for management and treatment of ASD are consensus based and therefore their level of evidence is low.

Sonstige methodische Hinweise

- Leitlinienadaption
- The AGREE II instrument was used to evaluate the methodological quality of the identified CPGs (<http://www.agreetrust.org/>).

Summary of recommendations by NICE and HAS guidelines on associated features of autism and coexisting conditions: common medical and functional problems.

Intervention domain: Common medical and functional problems

NICE guideline:

Psychosocial and pharmacological interventions:

- CBT vs. placebo
- Melatonin vs. placebo
- Melatonin vs. placebo
- COMB vs. placebo
- COMB vs. CBT
- COMB vs. Melatonin
- Atomoxetine vs. Placebo

NICE Recommendation: For sleep problems offer an assessment that identifies:

- what the sleep problem is (for example, delay in falling asleep, frequent waking, unusual behaviours, breathing problems or sleepiness during the day)
- day and night sleep patterns, and any change to those patterns
- whether bedtime is regular
- what the sleep environment is like, for example:
 - the level of background noise
 - use of a blackout blind
 - a television or computer in the bedroom

- whether the child shares the room with someone
- presence of co morbidities especially those that feature hyperactivity or other behavioural problems
- levels of activity and exercise during the day
- possible physical illness or discomfort (for example, reflux, ear or toothache, constipation or eczema)
- effects of any medication
- any other individual factors thought to enhance or disturb sleep, such as emotional relationships or problems at school
- The impact of sleep and behavioural problems on parents or carers and other family members.

If the child or young person with autism snores loudly, chokes or appears to stop breathing while sleeping, refer to a specialist to check for obstructive sleep apnoea.

Develop a sleep plan (this will often be a specific sleep behavioural intervention) with the parents or carers to help address the identified sleep problems and to establish a regular night-time sleep pattern. Ask the parents or carers to record the child or young person's sleep and wakefulness throughout the day and night over a 2-week period. Use this information to modify the sleep plan if necessary and review the plan regularly until a regular sleep pattern is established.

Do not use a pharmacological intervention to aid sleep unless:

- sleep problems persist despite following the sleep plan
- Sleep problems are having a negative impact on the child or young person and their family or carers.

If a pharmacological intervention is used to aid sleep it should:

- only be used following consultation with a specialist pediatrician or psychiatrist with expertise in the management of autism or paediatric sleep medicine
- be used in conjunction with non-pharmacological interventions
- Be regularly reviewed to evaluate the ongoing need for a pharmacological intervention and to ensure that the benefits continue to outweigh the side effects and risks.

If the sleep problems continue to impact on the child or young person or their parents or carers, consider:

- referral to a paediatric sleep specialist, and

Short breaks and other respite care for one night or more. Short breaks may need to be repeated regularly to ensure that parents or carers are adequately supported. Agree the frequency of breaks with them and record this in the care plan.

HAS guideline

Melatonin

HAS Recommendation

Recommended for severe sleep disorders resistant to a non-pharmacological approach

Behavioural interventions on eating disorders

Insufficient evidence, no recommendation provided

⁴⁾ Santé HA. Autisme et autres troubles envahissants du développement: interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent. France: HAS; 2012. Mars 2012 Available from: <http://www.anesm.sante.gouv.fr/spip.php?article398>

⁵⁾ NICE. Autism - management of autism in children and young people: NICE guideline. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2013. CG170 Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG170/NICEGuidance/pdf/English>

NICE, 2013 [6].

National Institute for Health and Care Excellence; Clinical guideline [CG170]

Autism spectrum disorder in under 19s: support and management

Fragestellung

This guideline covers children and young people with autism spectrum disorder (across the full range of intellectual ability) from birth until their 19th birthday. It covers the different ways that health and social care professionals can provide support, treatment and help for children and young people with autism, and their families and carers, from the early years through to their transition into young adult life.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

We now use a single, unified process to develop guidelines.

Recherche/Suchzeitraum:

- We reviewed the evidence in September 2016. We found nothing new that affects the recommendations in this guideline.
- Next review: 2018

LoE und GoR

- NICE clinical guidelines are recommendations, based on the best available evidence, for the care of people by healthcare and other professionals.
- Developing NICE guidelines: the manual appendix H

Sonstige methodische Hinweise

/

Empfehlungen: Interventions for sleep problems

1.7.4 If a child or young person with autism develops a sleep problem offer an assessment that identifies:

- what the sleep problem is (for example, delay in falling asleep, frequent waking, unusual behaviours, breathing problems or sleepiness during the day)
- day and night sleep patterns, and any change to those patterns
- whether bedtime is regular
- what the sleep environment is like, for example:
 - the level of background noise
 - use of a blackout blind
 - a television or computer in the bedroom
 - whether the child shares the room with someone
- presence of comorbidities especially those that feature hyperactivity or other behavioural problems
- levels of activity and exercise during the day
- possible physical illness or discomfort (for example, reflux, ear or toothache, constipation or eczema)
- effects of any medication
- any other individual factors thought to enhance or disturb sleep, such as emotional relationships or problems at school
- the impact of sleep and behavioural problems on parents or carers and other family members.

1.7.5 If the child or young person with autism snores loudly, chokes or appears to stop breathing while sleeping, refer to a specialist to check for obstructive sleep apnoea.

1.7.6 Develop a sleep plan (this will often be a specific sleep behavioural intervention) with the parents or carers to help address the identified sleep problems and to establish a regular night-time sleep pattern. Ask the parents or carers to record the child or young person's sleep and wakefulness throughout the day and night over a 2-week period. Use this information to modify the sleep plan if necessary and review the plan regularly until a regular sleep pattern is established.

1.7.7 Do not use a pharmacological intervention to aid sleep unless:

- sleep problems persist despite following the sleep plan
- sleep problems are having a negative impact on the child or young person and their family or carers.

If a pharmacological intervention is used to aid sleep it should:

- only be used following consultation with a specialist paediatrician or psychiatrist with expertise in the management of autism or paediatric sleep medicine
- be used in conjunction with non-pharmacological interventions
- be regularly reviewed to evaluate the ongoing need for a pharmacological intervention and to ensure that the benefits continue to outweigh the side effects and risks.

1.7.8 If the sleep problems continue to impact on the child or young person or their parents or carers, consider:

- referral to a paediatric sleep specialist and
- short breaks and other respite care for one night or more. Short breaks may need to be repeated regularly to ensure that parents or carers are adequately supported. Agree the frequency of breaks with them and record this in the care plan

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

NICE et al, 2013 [7].

Sleep disorders in children and young people with attention deficit hyperactivity disorder: melatonin

Key points from the evidence

- Melatonin is a naturally occurring hormone produced by the pineal gland in the brain. It is involved in coordinating the body's sleep-wake cycle and helping to regulate sleep.
- Only 1 form of melatonin (prolonged-release tablets) is currently licensed in the UK for the short-term treatment of primary insomnia, characterised by poor quality of sleep, in adults who are aged 55 years or over. Additional melatonin products are available from special-order manufacturers or specialist importing companies, or can be purchased directly online.
- No high-quality studies were identified that provided evidence for the efficacy of prolonged-release melatonin tablets (licensed in the UK) used off-label in children with sleep disorders and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).
- Limited evidence for unlicensed melatonin products was identified from 2 small (n=105 and 19) short-term randomised controlled trials (RCTs) and 1 small, long-term follow-up study (n=94). The evidence suggests that unlicensed melatonin products, taken for 10 days to 4 weeks, may reduce sleep onset latency (the time taken for a child to go to sleep) in children with sleep onset insomnia and ADHD by approximately 20 minutes. In addition melatonin may improve average sleep duration by 15 to 20 minutes. However, there are limitations to these small studies, and longer term efficacy is unclear.
- These RCTs included stimulant and non-stimulant treated children aged 6 to 14 years with ADHD and suffering from sleep onset insomnia. The studies used daily doses of between 3 and 6 mg of unlicensed melatonin described as 'fast-release' or 'short-acting', administered shortly before bedtime.

- Associated improvement in ADHD-related behaviour, cognition or quality of life was not robustly demonstrated.
- Unlicensed melatonin used in the RCTs appeared well tolerated in the short to medium term with only transient mild to moderate adverse effects reported.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 03.04.2018

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Sleep Initiation and Maintenance Disorders] explode all trees
2	(sleep*):ti,ab,kw and (initiat* or maintenance* or maintain*):ti,ab,kw and (disorder*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	(insomnia* or DIMS or sleepness* or "early awakening"):ti (Word variations have been searched)
4	(sleep*):ti and (disorder* or problem* or difficult* or dysfunction* or disturb*):ti (Word variations have been searched)
5	#1 or #2 or #3 or #4
6	#5 Publication Year from 2013 to 2018

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 06.04.2018

#	Suchfrage
1	(Sleep Initiation and Maintenance Disorders[MeSH Major Topic])
2	((sleep*[Title/Abstract] AND (initiat*[Title/Abstract] OR maintenance*[Title/Abstract] OR maintain*[Title/Abstract])) AND disorder*[Title/Abstract])
3	(insomnia*[Title] OR DIMS[Title] OR sleepness*[Title] OR "early awakening"[Title])
4	(sleep*[Title] AND (disorder*[Title] OR problem*[Title] OR difficult*[Title] OR dysfunction*[Title] OR disturb*[Title]))
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
7	(#5) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))))
8	(#6 OR #7)
9	(#8) AND ("2013/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 06.04.2018

#	Suchfrage
1	Sleep Initiation and Maintenance Disorders[mh]
2	((sleep*[Title/Abstract] AND (initiat*[Title/Abstract] OR maintenance*[Title/Abstract] OR maintain*[Title/Abstract])) AND disorder*[Title/Abstract]
3	(insomnia*[Title/Abstract] OR DIMS[Title/Abstract] OR sleepness*[Title/Abstract] OR "early awakening"[Title/Abstract])
4	(sleep*[Title/Abstract] AND (disorder*[Title/Abstract] OR problem*[Title/Abstract] OR difficult*[Title/Abstract] OR dysfunction*[Title/Abstract] OR disturb*[Title/Abstract])
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
7	(#6) AND ("2013/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Referenzen

1. **Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, Deriy LV, Thomas SM, Sharkey KM.** Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2015;11(10):1199-1236.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse von sonstigen Produkten; Stand: 4. November 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-466/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2017-11-04.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Psychotherapie-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung der Psychotherapie (Psychotherapie-Richtlinie) in der Fassung vom 19. Februar 2009, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 58 (S. 1 399) vom 17. April 2009, in Kraft getreten am 18. April 2009; zuletzt geändert durch Beschluss vom 16. Juni 2016, in der Fassung vom 24. November 2016, veröffentlicht im Bundesanzeiger (Banz AT 15.02.2017 B2), in Kraft getreten am 16.02.2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1266/PT-RL_2016-11-24_iK-2017-02-16.pdf.
4. **Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, Wichers RH, Charman T, King BH, et al.** Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2018;32(1):3-29.
5. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 28.09.2015]. (NICE guideline; Band 87). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87/resources/attention-deficit-hyperactivity-disorder-diagnosis-and-management-pdf-1837699732933>.
6. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Autism spectrum disorder in under 19s: support and management [online]. London (GBR): NICE; 2013. [Zugriff: 28.09.2015]. (Clinical guideline; Band 170). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg170/resources/autism-spectrum-disorder-in-under-19s-support-and-management-pdf-35109745515205>.
7. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Sleep disorders in children and young people with attention deficit hyperactivity disorder: melatonin [online]. London (GBR): NICE; 2013. [Zugriff: 28.09.2015]. (NICE evidence summary (ESUOM); Band 2). URL: <https://www.nice.org.uk/advice/esuom2/resources/sleep-disorders-in-children-and-young-people-with-attention-deficit-hyperactivity-disorder-melatonin-pdf-1503234972035269>.
8. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2016. [Zugriff: 19.04.2018]. (SIGN publication; Band 145). URL: <http://www.sign.ac.uk/sign-145-assessment,-diagnosis-and-interventions-for-autism-spectrum-disorders.html>.

9. **Veereman G, 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 . Good Clinical Practice (GCP) [online]. Brussels (BEL): Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2014. [Zugriff: 19.04.2018]. (KCE Reports; Band 233). URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_233_Autism_Report.pdf.

Anhang

Veeremann G et al, 2014 [9].

Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)

Management of autism in children and young people: a good clinical practice guideline.
Good Clinical Practice (GCP)

Common medical and functional problems

The common medical and functional problems for which evidence was reported in the NICE and HAS guideline are sleep problems and gastrointestinal problems.

Empfehlung 1: Psychosocial and pharmacological interventions aimed at common medical and functional problems

Evidence

- NICE¹³ extracted relevant clinical evidence from three RCTs on this topic. Two of these studies examined the efficacy of psychosocial and/or pharmacological interventions on coexisting sleep problems as a direct outcome (target of the intervention), and one study examined effects on sleep problems as an indirect outcome. One four-armed trial compared CBT, melatonin, and combined CBT and melatonin to placebo and examined direct effects on sleep problems. Another trial also compared melatonin to placebo and examined effects on sleep problems as a direct outcome. Finally, one SNRI trial examined effects on sleep problems as an indirect outcome. More detailed information on the studies can be found in the table presented below, in the full NICE guideline from section 7.8.2 page 661 – 679 and in NICE Appendix 17 (evidence profiles) and 13 (forest plots).
- HAS¹² extracted one non-systematic review dealing with eating and sleep disorders and two RCTs studying the impact of behavioural interventions on feeding behaviour in very small group of children (from 1 to 3). More detailed information on these studies can be found in the full HAS guideline from section 5.4.5 page 239-240. HAS also extracted studies on melatonin (international recommendations n=2, SR n=1, HAS recommendation 2010, 3 RCTs and one retrospective study). More detailed information on these studies can be found in the full HAS guideline from section 5.4.5 page 291-293 and 303.

Effect of psychosocial and pharmacological interventions on common medical and functional problems

- NICE¹³ found single study moderate quality evidence for large and statistically significant effects of CBT (relative to placebo pill) on nap time, bedtime, and sleep efficiency, and moderate and statistically significant effects on sleep onset latency and total sleep time as measured by actigraph. The only non-significant subscale for continuous actigraph data was for wake after sleep onset. However, dichotomous measures based on the actigraph data of positive treatment response for sleep onset latency and sleep efficiency were also non-significant. There was also single study evidence for large and statistically effects of

CBT (relative to placebo pill) on the total score for the CSHQ and on CSHQ subscales (bed resistance, sleep onset delay, and night-waking), and for a moderate and statistically significant effect on the daytime sleepiness subscale of the CSHQ. However, the confidence in these effect estimates was downgraded to low due to risk of bias concerns (non-blind parent-rated outcome measure) and small sample size. Non-significant effects were observed for the sleep anxiety, sleep duration, parasomnias, and sleep-disordered breathing subscales of the CSHQ.

- There was single study moderate quality evidence for large and statistically significant effects of melatonin (relative to placebo) on sleep onset latency, wake after sleep onset, bedtime, total sleep time, and sleep efficiency, and a moderate and statistically significant effect on nap time, as measured by actigraph. There was also evidence for large and statistically significant effects of melatonin on dichotomous measures based on the actigraph data of positive treatment response for sleep onset latency and sleep efficiency, with participants who received melatonin being over 25 times more likely to show sleep onset latency of less than 30 minutes or reduction of sleep onset latency by at least 50% than participants receiving placebo, and participants receiving melatonin were over 31 times more likely to show at least 85% for sleep efficiency than participants who received placebo.
- There was also moderate quality evidence for a large and statistically effects of melatonin (relative to placebo) on the total score for the CSHQ and on CSHQ subscales (bed resistance, sleep onset delay, night-waking, and sleep duration), and for a moderate and statistically significant effect on the daytime sleepiness subscale of the CSHQ. Non-significant effects were observed for the sleep anxiety, parasomnias, and sleep-disordered breathing subscales of the CSHQ. Finally, there was moderate quality data from one trial for a large and statistically significant effect of melatonin (relative to placebo) on sleep onset latency as measured by sleep diary. However, effects on total sleep time were non-significant.
- There was single study moderate quality evidence for a large and statistically significant effect of melatonin (relative to CBT), in favour of melatonin, on sleep efficiency, and moderate and statistically significant effects on sleep onset latency, wake after sleep onset, and total sleep time. The only non-significant subscales for continuous actigraph data were for nap time and bedtime. There was also evidence for large and statistically significant effects of melatonin on dichotomous measures based on the actigraph data of positive treatment response for sleep onset latency and sleep efficiency, with participants who received melatonin being over four times more likely to show sleep onset latency of less than 30 minutes or reduction of sleep onset latency by at least 50% than participants receiving CBT, and participants receiving melatonin were over five times more likely to show at least 85% for sleep efficiency than participants who received CBT.
- There was also single study evidence for large and statistically effects of melatonin (relative to CBT), in favour of melatonin, on the total score for the CSHQ and on CSHQ subscales (night-waking, sleep duration), and for a moderate and statistically significant effects on the bed resistance and sleep onset delay subscales of the CSHQ. However, the confidence in these effect estimates was downgraded to low due to risk of bias concerns (non-blind parent-rated outcome measure) and small sample size. Non-significant effects were observed for the sleep anxiety, parasomnias, sleep-disordered breathing, and daytime sleepiness subscales of the CSHQ.

- One paper narratively reports that no adverse events were reported or observed and none of the participants dropped out because of side effects and in another paper where treatment emergent signs and symptoms were reported and analysed and there was no evidence for statistically significant harms associated with melatonin (see section 4.6 Adverse events).
- There was moderate quality evidence for large and statistically significant effects of combined CBT and melatonin (COMB), relative to placebo and in favour of COMB, on all continuous actigraph outcome measures for sleep.
- There was also evidence for large and statistically significant effects of COMB on dichotomous measures based on the actigraph data of positive treatment response for sleep onset latency and sleep efficiency, with participants who received COMB being nearly 56 times more likely to show sleep onset latency of less than 30 minutes or reduction of sleep onset latency by at least 50% than participants receiving placebo, and participants receiving COMB were over 41 times more likely to show at least 85% for sleep efficiency than participants who received placebo. There was also evidence for large and statistically effects of COMB (relative to placebo), in favour of COMB, on the total score for the CSHQ and on CSHQ subscales (bed resistance, sleep onset delay, sleep anxiety, night-waking, sleep duration, and daytime sleepiness). The only non-significant effects observed were for the parasomnias and sleep-disordered breathing subscales of the CSHQ. However, it is important to note that for the CSHQ data, unlike the actigraph data, the confidence in effect estimates was downgraded to low due to risk of bias concerns (non-blind parent-rated outcome measure) and small sample size.
- There was also evidence for benefits of COMB over CBT-only on sleep onset latency, wake after sleep onset, total sleep time, and sleep efficiency as measured by continuous actigraph data and evidence for large and statistically significant effects of COMB relative to CBT-only on dichotomous measures based on the actigraph data. Participants who received COMB were over nine times more likely to show sleep onset latency of less than 30 minutes or reduction of sleep onset latency by at least 50% than participants receiving CBT-only, and participants receiving COMB were nearly seven times more likely to show at least 85% for sleep efficiency than participants who received CBT-only. In addition, there was evidence for benefits of COMB relative to CBT-only on all but one subscale (sleep-disordered breathing) of the parent-completed CSHQ.
- Finally, there was also evidence for benefits of COMB over melatonin-only on sleep onset latency, wake after sleep onset, and total sleep time as measured by continuous actigraph data and evidence for a large and statistically significant effect of COMB relative to melatonin-only on a dichotomous measure based on the actigraph data, with participants who received COMB being more than twice as likely to show sleep onset latency of less than 30 minutes or reduction of sleep onset latency by at least 50% than participants receiving melatonin-only. There was also evidence for benefits of COMB relative to melatonin-only on the total sleep problems score as measured by the CSHQ and on CSHQ subscales of bed resistance, sleep onset delay, sleep anxiety, and night-waking.
- There was no evidence for statistically significant effects of atomoxetine on sleep problems as an indirect outcome, as measured by a study-specific Sleep Measure Scale. This study did, however, find evidence for statistically significant harms associated with atomoxetine, with participants who received atomoxetine being over three and a half times more likely to experience nausea during the trial and over four times more likely to experience decreased appetite than participants receiving placebo (see chapter on adverse events) Due to the

lack of evidence and the low number of cases, HAS GDG12 did not consider that any specific interventions could be recommended for eating disorders. HAS concluded that melatonin has a positive effect on sleep disturbances.