

## **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V**

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 ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></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>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Laut Fachinformation ist Slenyto® indiziert 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 (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><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="331 576 1189 767"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 576 824 619">Indikation</th> <th data-bbox="824 576 1189 619">ZVT<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 619 824 767">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="824 619 1189 767">Best Supportive Care (BSC)<sup>b,c</sup></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 <sup>a</sup>	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) <sup>b,c</sup>	
Indikation	ZVT <sup>a</sup>					
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) <sup>b,c</sup>					
IQWiG Dossier- bewertung S. 11,14–16	<p><b><u>Eingeschlossene Studie</u></b></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 Patienten)</p>					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 (<math>\pm</math> 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) nicht alleinig aus der Placebo-Gabe bzw. Verum-Gabe bestehen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
	<p><b>Tabelle 1: Ausgewählte Ergebnisse nach Ende der doppelblinden Studienphase (2)</b></p> <table border="1" data-bbox="327 480 1178 1070"> <thead> <tr> <th data-bbox="327 480 555 639">Primäre Analyse Full Analysis Set (FAS) Änderung von Base- line zu Woche 15</th> <th data-bbox="555 480 730 639">retardiertes Melatonin</th> <th data-bbox="730 480 893 639">Placebo</th> <th data-bbox="893 480 1084 639">Vergleich retar- diertes Melato- nin vs. Placebo: geschätzter Be- handlungsunter- schied</th> <th data-bbox="1084 480 1178 639">p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="327 639 555 676">Patienten (N)</td> <td data-bbox="555 639 730 676">52</td> <td data-bbox="730 639 893 676">48</td> <td data-bbox="893 639 1084 676"></td> <td data-bbox="1084 639 1178 676"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 676 555 762">Gesamtschlafzeit in Minuten (adjustierter Mittelwert)<sup>1</sup></td> <td data-bbox="555 676 730 762">+51,16 (+30,42 bis – 71,90)</td> <td data-bbox="730 676 893 762">+18,73 (–2,72 bis +40,19)</td> <td data-bbox="893 676 1084 762">+32,43 (+2,48 bis +62,38)</td> <td data-bbox="1084 676 1178 762">0,034</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 762 555 849">Schlafatenz in Mi- nuten (adjustierter Mittelwert)<sup>1</sup></td> <td data-bbox="555 762 730 849">–37,88 (–51,40 bis –24,36)</td> <td data-bbox="730 762 893 849">–12,58 (–26,47 bis +1,31)</td> <td data-bbox="893 762 1084 849">–25,30 (–44,71 bis –5,90)</td> <td data-bbox="1084 762 1178 849">0,011</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 849 555 1008">Dauer der Wachpha- sen nach Einschlafen in Minuten (Änderung zu Baseline) ± Stan- dard-abweichung (SD)</td> <td data-bbox="555 849 730 1008">–13,70 ± 29,9</td> <td data-bbox="730 849 893 1008">–7,77 ± 15,39</td> <td data-bbox="893 849 1084 1008">+0,08 (–7,02 bis +6,86)<sup>1</sup></td> <td data-bbox="1084 849 1178 1008">0,981</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 1008 555 1070">Häufigkeit nächtli- chen Erwachens</td> <td data-bbox="555 1008 730 1070">–0,30 ± 0,696</td> <td data-bbox="730 1008 893 1070">–0,23 ± 0,757</td> <td data-bbox="893 1008 1084 1070">–0,09 (–0,35 bis +0,16)<sup>1</sup></td> <td data-bbox="1084 1008 1178 1070">0,474</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="327 1070 555 1098"><sup>1</sup>95 % Konfidenzintervall</p> <p data-bbox="327 1114 1178 1246">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 Base- line zu Woche 15	retardiertes Melatonin	Placebo	Vergleich retar- diertes Melato- nin vs. Placebo: geschätzter Be- handlungsunter- schied	p-Wert	Patienten (N)	52	48			Gesamtschlafzeit in Minuten (adjustierter Mittelwert) <sup>1</sup>	+51,16 (+30,42 bis – 71,90)	+18,73 (–2,72 bis +40,19)	+32,43 (+2,48 bis +62,38)	0,034	Schlafatenz in Mi- nuten (adjustierter Mittelwert) <sup>1</sup>	–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) <sup>1</sup>	0,981	Häufigkeit nächtli- chen Erwachens	–0,30 ± 0,696	–0,23 ± 0,757	–0,09 (–0,35 bis +0,16) <sup>1</sup>	0,474	
Primäre Analyse Full Analysis Set (FAS) Änderung von Base- line zu Woche 15	retardiertes Melatonin	Placebo	Vergleich retar- diertes Melato- nin vs. Placebo: geschätzter Be- handlungsunter- schied	p-Wert																												
Patienten (N)	52	48																														
Gesamtschlafzeit in Minuten (adjustierter Mittelwert) <sup>1</sup>	+51,16 (+30,42 bis – 71,90)	+18,73 (–2,72 bis +40,19)	+32,43 (+2,48 bis +62,38)	0,034																												
Schlafatenz in Mi- nuten (adjustierter Mittelwert) <sup>1</sup>	–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) <sup>1</sup>	0,981																												
Häufigkeit nächtli- chen Erwachens	–0,30 ± 0,696	–0,23 ± 0,757	–0,09 (–0,35 bis +0,16) <sup>1</sup>	0,474																												

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="327 475 1182 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>&lt; 0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Kinder schlafen im Mittel 25 Minuten schneller ein und 32 Minuten länger.</p> <p><b>Ausgewählte Nebenwirkungen</b></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	
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><b><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></b></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>													



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<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><b>Fazit</b></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>	

## 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](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](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](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.