

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

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

#### Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Melatonin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <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 <sup>b, c</sup>
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>c: Die benannte zweckmäßige Vergleichstherapie stellt in diesem Kontext das regelhafte Vorgehen in der zu beratenden Therapiesituation dar und sollte innerhalb einer geplanten Studie sowohl Bestandteil des Interventionsarms als auch des Vergleichsarms sein. Begleitende / fortführende psychotherapeutische Maßnahmen entsprechend Psychotherapierichtlinie können bei entsprechender Indikation als Bestandteil von Best supportive Care, im Rahmen einer Studie in beiden Behandlungsarmen, eingesetzt werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

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

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

## **Ergebnisse**

### ***Vom pU herangezogene Studie (NEU\_CH\_7911)***

Der pU zieht zur Bewertung des Zusatznutzens von Melatonin die Studie NEU\_CH\_7911 heran. Die Studie NEU\_CH\_7911 ist eine doppelblinde RCT, die Melatonin gegen Placebo vergleicht. Eingeschlossen wurden 125 an Schlafstörungen leidende Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 17,5 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder bestimmten neurogenetischen Erkrankungen (z. B. Smith-Magenis-Syndrom), die unzureichend auf Schlafhygienemaßnahmen angesprochen hatten. Kinder und Jugendliche, die in der Vergangenheit noch keine dokumentierte Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) erhalten hatten, durchliefen eine 4-wöchige Basistherapie mit Schlafhygienetraining und Verhaltenstherapie. Anschließend wurden alle Kinder und Jugendlichen auf die beiden Studienarme randomisiert und erhielten für 13 Wochen (doppelt verblindet) täglich 2 mg Melatonin bzw. Placebo. Dabei war es bei Bedarf möglich, die Dosierung nach 2 Wochen auf 5 mg zu eskalieren. Auf die doppelt verblindete Phase folgte eine 91-wöchige offene Extensionsphase, in der alle Kinder und Jugendlichen Melatonin erhielten. In dieser Phase war bei Bedarf eine Eskalation der Dosierung auf 10 mg möglich, ebenso war eine Dosisreduktion möglich.

Die Studie NEU\_CH\_7911 ist zur Ableitung eines Zusatznutzens von Melatonin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Die in der Studie NEU\_CH\_7911 eingesetzte Vergleichstherapie Placebo ohne den Einsatz weiterer Maßnahmen zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität stellt keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC dar. Auch für Kinder und Jugendliche, die in der Vergangenheit unzureichend auf Schlafhygienemaßnahmen angesprochen haben, sollten während der gesamten Studiendauer bei Bedarf Maßnahmen wie Schlafhygienetrainings oder psychotherapeutische Maßnahmen, wie Verhaltenstherapien, angeboten werden. Nur so kann sichergestellt werden, dass für alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer jederzeit die Möglichkeit zu einer bestmöglichen, patientenindividuell optimierten Behandlung besteht. Diese nicht medikamentösen Maßnahmen sollten nicht nur die an der Studie teilnehmenden Kinder und Jugendlichen einbeziehen, sondern auch deren Eltern und / oder betreuenden Personen. Insgesamt ist die Studie NEU\_CH\_7911 somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Melatonin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Fragestellung abzuleiten und wird daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

### ***Zusammenfassung***

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

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

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

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

Tabelle 3: Melatonin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
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 <sup>b, c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.  c: Die benannte zweckmäßige Vergleichstherapie stellt in diesem Kontext das regelhafte Vorgehen in der zu beratenden Therapiesituation dar und sollte innerhalb einer geplanten Studie sowohl Bestandteil des Interventionsarms als auch des Vergleichsarms sein. Begleitende / fortführende psychotherapeutische Maßnahmen entsprechend Psychotherapierichtlinie können bei entsprechender Indikation als Bestandteil von Best supportive Care, im Rahmen einer Studie in beiden Behandlungsarmen, eingesetzt werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.