



## **(20953) SLENYTO, Neurim Pharmaceuticals AG**

### **Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. Januar 2023**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

SLENYTO wurde von Swissmedic per 18. Juli 2019 mit folgender Indikation zugelassen:

*„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 (SMS), wenn Schlafhygienemassnahmen unzureichend waren.“*

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### **Wirkmechanismus**

Es wird angenommen, dass die Aktivität von Melatonin an den Melatoninrezeptoren (MT1, MT2 und MT3) zu seinen schlaffördernden Eigenschaften beiträgt, da diese Rezeptoren (hauptsächlich MT1 und MT2) an der Regulation des zirkadianen Rhythmus und der Schlafregulation beteiligt sind.

(Quelle: Fachinformation)

Melatonin hat schlaffördernde, schlafmodulierende und stark antioxidative Eigenschaften und reduziert die Körpertemperatur. Die Melatoninspiegel steigen nach dem Einbruch der Dunkelheit an und erreichen das Maximum gegen Mitte der Nacht. Anschliessend fallen sie langsam wieder ab. (Quelle: Pharmwiki)

##### **Standard of Care**

Gemäss einem von der Zulassungsinhaberin gelieferten Expertenstatement vom 19. Februar 2020 stellt retardiertes Melatonin bei Schlafstörungen bei Kindern mit einer Autismus-Spektrum-Störung die Therapie der ersten Wahl dar, wobei bei einem Drittel der Kinder die Wirkung von Melatonin nicht über die Wirkung von Placebo hinausgeht. Weitere Therapieoptionen und somit Therapien zweiter Wahl stehen mit sedativen Antihistaminika, sedativen Neuroleptika und allenfalls Benzodiazepine zur Verfügung, deren Anwendung bei Kindern mit Autismus-Spektrum Störungen mit bedeutenden unerwünschten Wirkungen einhergeht.

##### **Studienlage**

Es wird eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte zweiarmige Phase III Studie vorgelegt, die 13 Wochen dauerte und die mit einer anschliessenden ersten offenen Phase über weitere 13 Wochen und einer zweiten offenen Phase über 72 Wochen geplant und durchgeführt wurde. Die Publikation von Gringas P et al. enthält Daten zum primären Endpunkt und zu den sekundären Endpunkten aus der 13-wöchigen doppelblinden Phase (Studie 1). Die Publikation Maras A et al. enthält Langzeitdaten aus den offenen Phasen (Studie 2), und in der Publikation von Schroder CM

et al. werden aus der 13-wöchigen doppelblinden Phase exploratorische Daten zum Verhalten der Kinder und zur Lebensqualität der Eltern oder Betreuer präsentiert (Studie 3).

### **Skalen der Messmethoden respektive der verwendeten Index-Endpunkten**

CSDI-Index (Composite Sleep Disturbance Index, Ausmass der Schlafstörung)

Dem BAG liegen keine Angaben zu diesem Index vor. Gemäss dem IQWiG handelt es sich um ein nicht validiertes Messinstrument.

CGAS (Children's Global Assessment Scale)

Mit dieser numerischen Skala wird das allgemeine Funktionieren von Jugendlichen unter 18 Jahren bewertet. Die Skala verläuft in 10er Schritten von 0 bis 100.

SDQ (Strengths and Difficulties Questionnaire, Verhaltensstärken und -auffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 16 Jahren)

SDQ-Skalen	Unauffällig	Grenzwertig	Auffällig
Gesamtproblemwert	0-12	13-15	16-40
Emotionale Probleme	0-3	4	5-10
Verhaltensauffälligkeiten	0-3	4	5-10
Hyperaktivität	0-5	6	7-10
Probleme mit Gleichaltrigen	0-3	4	5-10
Prosoziales Verhalten	6-10	5	0-4

WHO-5 (WHO-5-Wohlbefindens-Index)

Dieser von der WHO entwickelte Index basiert auf fünf Fragen, bei denen je Werte von 0 bis 5 angegeben werden können. Je grösser der Wert, desto grösser das Wohlbefinden.

### **Studie 1 – 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. NCT01906866.**

Diese multizentrische (7 Zentren in den USA und 14 Zentren in Europa), doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte zweiarmlige Phase III Studie wurde zwischen Dezember 2013 und Mai 2016 durchgeführt, um die Wirksamkeit und die Sicherheit einer oralen retardierten Melatonin-Minitablette bei Kindern und Jugendlichen mit Schlaflosigkeit aufgrund einer Autismus Spektrum Störung (ASS) zu testen.

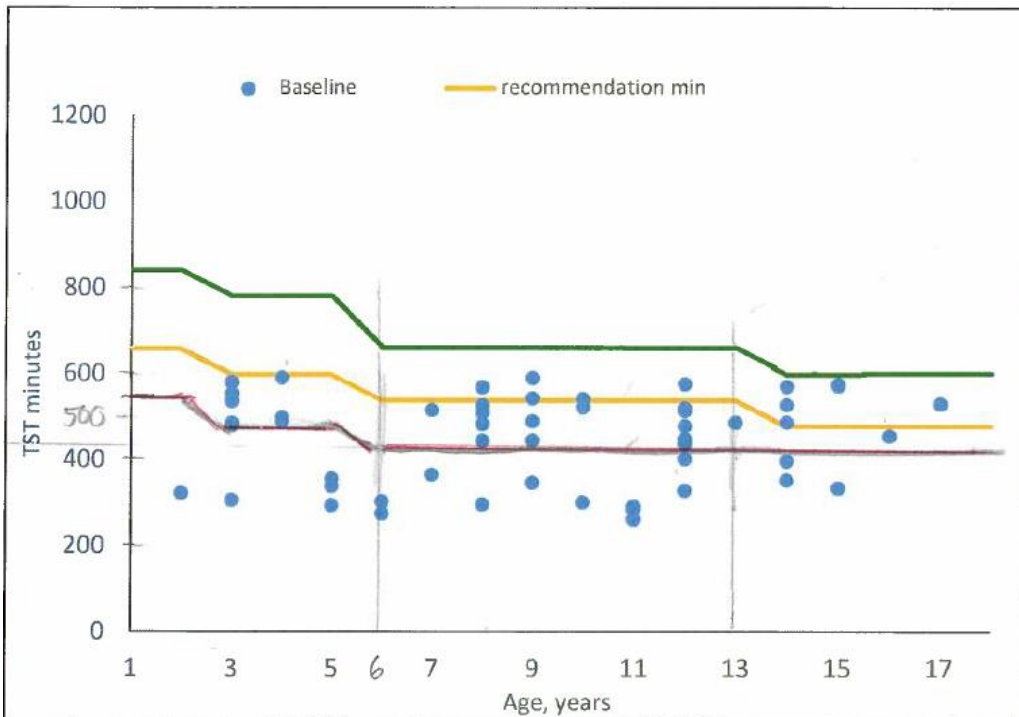
125 Kinder wurden randomisiert (60 in den Verum-Arm, 65 in den Placebo-Arm, ITT). Davon wurden 119 behandelt. 95 Kinder vollendeten die doppel-blinde Phase (51 im Verum-Arm, 44 im Placebo-Arm). Die Dropout Rate war im Placebo-Arm somit höher als im Verum-Arm (32.3 % versus 15.0 %).

Einschlusskriterien:

- Alter: zwischen 2 und 17.5 Jahre alt. Im Verum-Arm betrug der Altersdurchschnitt und die Standardabweichung  $9.0 \pm 4.08$  Jahre und im Placebo-Arm  $8.4 \pm 4.24$  Jahre.
- bestätigte Diagnose einer ASS gemäss ICD-10, DSM-5 oder DSM-IV TR oder Vorliegen einer neurogenetischen Erkrankung wie zum Beispiel des Smith-Magenis Syndroms (SMS).
- Schlafprobleme über mindestens 3 Monate, die sich in einer weniger als 6 Stunden kontinuierlichen Schlafdauer und/oder in mehr als 30 Minuten verzögerter Einschlafzeit äussern und dies an 3 von 5 Nächten - gemäss Einschätzung der Eltern.
- Stabile Dosis einer erlaubten Co-Medikation während 3 Monaten wie Antiepileptika, Antidepressiva (SSRIs), Stimulantien und morgendlich verabreichte  $\beta$ -Blockers.
- Die Schlafstörung ist nicht direkt durch die physiologische Wirkung von Arzneimitteln verursacht wie durch SSRIs und Stimulantien usw..

Im Verum-Arm hatten 58 der 60 Kinder eine ASS Diagnose, im Placebo-Arm 63 der 65 Kinder. Je 2 Kinder pro Studienarm hatten ein Smith-Magenis Syndrom (3.2%). 28.8 % der Kinder hatten ein Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) und 12.8 % hatten Epilepsie in ihrer Krankheitsgeschichte. Das durchschnittliche Alter der Kinder lag bei  $8.7 \pm 4.15$  Jahren.

Die Gesamtschlafdauer der Kinder im SLENYTO-Arm zu Studienbeginn in Bezug auf die von der National Sleep Foundation (NSF) empfohlene Schlafdauer, präsentiert sich wie folgt (1 Punkt = 1 Kind):



Die NSF unterscheidet in Bezug auf unterschiedliche Altersklassen (0-3 Monate, 4-11 Monate, 1-2 Jahre, 3-5 Jahre, 6-13 Jahre, 14-17 Jahre, 18-25 Jahre) zwischen einer empfohlenen Schlafdauer (oberhalb der roten Linie), einer möglicherweise angemessenen Schlafdauer (zwischen der roten und der gelben Linie) und einer nicht empfohlenen Schlafdauer (unterhalb der roten Linie).

#### Ablauf der Studie über insgesamt 2.2 Jahre

2 Wochen Run-In Placebo einfach verblindet.

13 Wochen Melatonin 2 mg oder Placebo doppelblind mit der Möglichkeit einer Dosisescalation auf 5 mg nach 3 Wochen.

13 Wochen Melatonin open-label.

78 Wochen Melatonin mit der Möglichkeit einer Dosisescalation auf 10 mg.

2 Wochen Placebo einfach verblindet zur Entwöhnung.

In der Publikation von Gringras P et al. sind die Daten zu der 13-wöchigen doppelblinden Phase enthalten.

#### Intervention

Die Studienmedikation wurde zu Beginn der 13-wöchigen doppelblinden Phase in einer Dosis von 2 mg täglich verabreicht. Nach 3 Wochen wurde die Wirksamkeit überprüft. Wenn das Kind nicht mindestens 1 Stunde mehr schlief, wurde die Dosis auf 5 mg täglich erhöht. Im Slenyto-Arm wurde die Dosis bei 33 (59 %) von 56 Kindern auf 5 mg erhöht und im Placebo-Arm bei 49 (80 %) von 61 Kindern (Quelle: Clinical Overview).

Als primärer Endpunkt wurde der Unterschied in der durchschnittlichen Gesamtschlafdauer zwischen dem Melatonin- und dem Placebo-Arm am Ende der 13-wöchigen doppelblinden Phase definiert, der anhand der Angaben im Schlaftagebuch bestimmt wurde (Quelle: www.clinicaltrials.gov). Die durchschnittliche Gesamtschlafdauer eines Kindes wurde anhand von täglichen Erhebungen über 14 Tage vor jedem Erfassungszeitpunkt (Anfang der doppelblinden Phase, Ende der doppelblinden Phase usw.) ermittelt. Mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) wurde getestet, ob die Streuungen in den beiden Studienarmen oder unter den einzelnen Kindern, was aus der Publikation nicht klar hervorkommt, vergleichbar sind. Die durchschnittliche Gesamtschlafdauer zu Studienbeginn ist mit 457.2 Minuten im Melatonin-Arm und mit 459.9 Minuten im Placebo-Arm angegeben. Angaben zum Ausmass der Streuungen konnten nicht gefunden werden. Die Durchschnittswerte am Ende der 13-wöchigen doppelblinden Phase sind nicht publiziert. Publiziert ist je die deskriptiv analysierte Veränderung der Gesamtschlafdauer in den beiden Studienarmen von Beginn bis Ende der 13 Wochen sowie ein Vergleich von dieser Veränderung der Gesamtschlafdauer zwischen den beiden Studienarmen wie folgt (Quellen: Publikation Gringras P et al., EPAR und Clinical Overview):

Population	Slenyto	Placebo	Unterschied	Effekt <sup>a)</sup>	95% KI	p-Wert
FAS (58/61)	+51.16 (SE 10.46) (95% KI +30.42, +71.90)	+18.73 (SE 10.82) (95% KI -2.72, +40.19)	32.43 (15.107)	0.43	2.48, 62.38	0.034
PPP (44/44)	63.14 (SE 11.003)	21.26 (11.004)	41.88 (15.598)	0.58	10.86, 72.90	0.009

<sup>a)</sup>Cohen's d-Wert

Bei der Generierung dieser Daten wurde als statistische Methode ein MMRM-Modell herangezogen (mixed-effects model for repeated measures), bei dem die Werte, die bei den Arztbesuchen 3 und 4 (Wochen 5 und 15) gemessen wurden, als abhängige Variablen definiert waren unter Annahme einer freien Kovarianz-Struktur und bei dem konstante Werte für den Arztbesuch, den durchschnittlichen Baseline-Wert und die randomisierte Behandlung miteinbezogen wurden.

Als sekundäre Endpunkte wurden folgende Veränderungen von Studienbeginn bis zum Ende der 13 Behandlungswochen festgelegt und deskriptiv analysiert (FAS: Slenyto n=52, Placebo n=48).

Durchschnittliche Einschlafzeit (sleep latency, SL):

Veränderung im Slenyto-Arm	Veränderung im Placebo-Arm	Unterschied Woche 13	95 % KI	p-Wert
-37.88 Min. (95 % KI -51.40, -24.36)	-12.58 Min. (95 % KI -26.47, +1.31)	-25.30	-44.71, -5.90	0.011

Wachdauer nach dem Einschlafen (duration of wake after sleep onset):

Veränderung im Slenyto-Arm	Veränderung im Placebo-Arm	Unterschied Woche 13	95 % KI	p-Wert
-13.70 Min. (SD ±29.945)	-7.77 Min. (SD ±15.399)	0.8	-7.02, 6.86	0.981

Häufigkeit des nächtlichen Erwachens (number of awakenings, NOA):

Veränderung im Slenyto-Arm	Veränderung im Placebo-Arm	Unterschied Woche 13	95 % KI	p-Wert
-0.30 (SD ±0.696)	-0.23 (SD ±0.757)	-0.09	-0.35 0.16	0.474

Längste Schlafdauer am Stück (longest sleep episode, LSE):

Veränderung im Slenyto-Arm	Veränderung im Placebo-Arm	Unterschied Woche 13	95 % KI	p-Wert
+77.93 Min. (SD ±127.322)	+25.45 Min. (SD ±95.600)	42.16	-0.42 84.73	0.052

Gesamtdauer im Bett pro Nacht:

Veränderung im Slenyto-Arm	Veränderung im Placebo-Arm	Unterschied Woche 13	95 % KI	p-Wert
+16.03 Min. (SD ±80.975)	+1.98 Min. (SD ±93.884)	4.75	-20.80 30.29	0.713

Ausmass der Schlafstörung gemessen mittels CSDI-Index (Composite Sleep Disturbance Index):

Veränderung im Slenyto-Arm	Veränderung im Placebo-Arm	Unterschied Woche 13	95 % KI	p-Wert
-2.4 (SD ±2.94)	-1.7 (SD ±3.17)	-0.92	-1.93; 0.09	0.074

Soziales Verhalten zu Hause und in der Schule gemessen mittels CGAS:

Veränderung im Slenyto-Arm	Veränderung im Placebo-Arm	Unterschied Woche 13	95 % KI	p-Wert
2.1 (SD ±8.55)	1.4 (SD ±12.12)	0.13	-3.64; 3.89	0.948

Verhalten zu Hause und in der Schule erfasst mit dem SDQ (strength and difficulties questionnaire; Fragebogen zur Erfassung von Verhaltensstärken und –auffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 16 Jahren):

Veränderung im Slenyto-Arm	Veränderung im Placebo-Arm	Unterschied Woche 13	95 % KI	p-Wert
-0.8 (SD ±3.21)	0.2 (SD ±2.53)	-1.01	-2.12; 0.11	0.077

Die Werte dieser Veränderungen und die Streuungen werden im EPAR als geschätzt bezeichnet.

Im EPAR ist zudem eine Subgruppenanalyse nach dem Alter der Kinder publiziert, deren Daten auf Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersklassen hinweisen:

**Table 7 SND total sleep time change from baseline at 13 weeks DB MMRM analysis including Age as a factor FAS Set**

Age	Slenyto (N=58) Adjusted Treatment Means (SE)	Placebo (N=61) Adjusted Treatment Means (SE)	Treatment Difference (SE)	P value
2-3 (N=14)	75.0 (45.45)	-14.17 (20.16)	89.17 (-9.95; 188.29)	0.07*
2-5 (N=33)	43.84(21.25)	25.45(20.20)	18.39(29.37)	0.533
6-12 (N=47)	62.82(16.87)	11.61(17.76)	51.21(24.50)	0.039
12-17 (N=39)	42.91(17.98)	19.82 (19.18)	23.09(26.19)	0.380

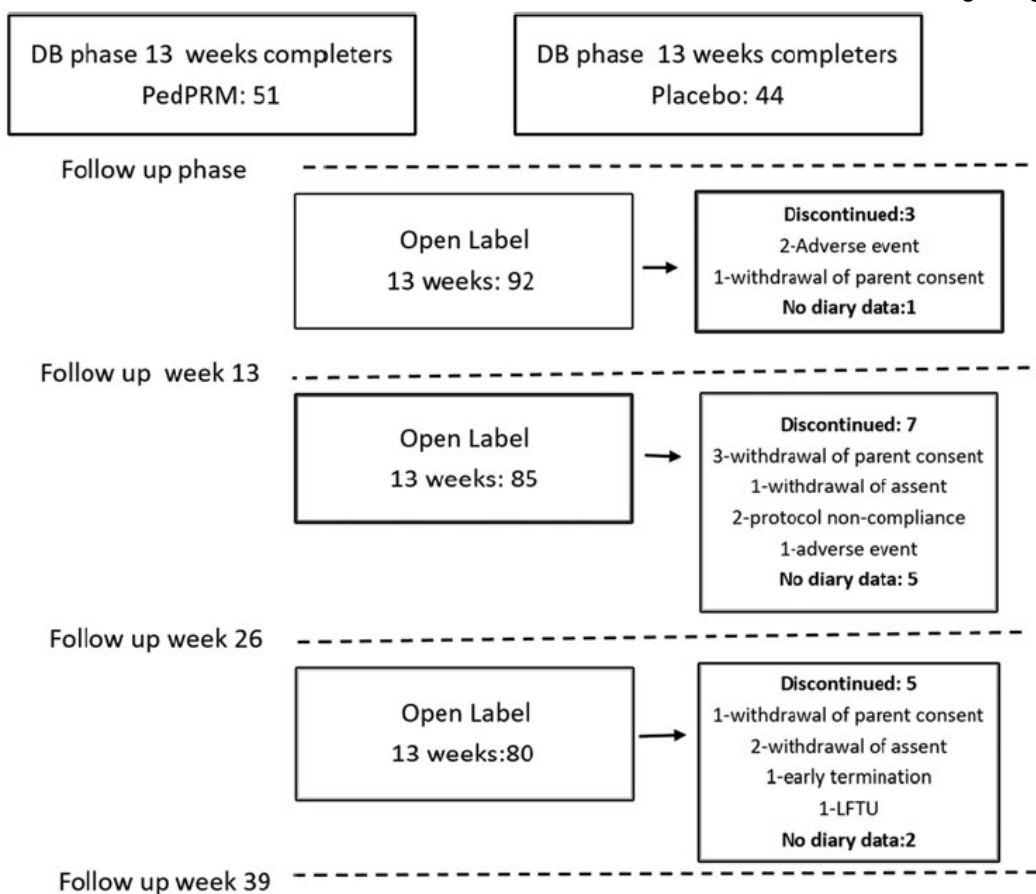
Source Table 14.2.14.13.1 \*2 tailed t-test

Age groups according to Statistical Analysis Plan 10 Oct 2016

**Studie 2 – Maras A 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 Oct 11.**

Diese Publikation enthält die Daten der Studie 1, die im Anschluss an die 13-wöchige doppelblinde Phase erhoben wurden: Daten nach 13, 26 und 39 Wochen open-label Melatonin respektive Daten zu den Zeitpunkten Ende Studienwoche 26, Ende Studienwoche 39 und Ende Studienwoche 52. Ab Studienwoche 27 war eine Dosiseskulation möglich. Zum Zeitpunkt Woche 52 erhielten 16 Patienten die Dosis 2 mg, 26 Patienten die Dosis 5 mg und 30 Patienten die Dosis 10 mg (Quelle: EPAR).

Das BAG stellt fest, dass 91 Patienten in Woche 26 ausgewertet wurden und 72 Patienten in Woche in Woche 52. Die Studienabbrüche sind in der Publikation von Maras et al. wie folgt dargestellt:



Über diese open-label Behandlungszeit werden für Endpunkte bezüglich Schlafdauer und Schlafqualität nominal statistisch signifikante Unterschiede ausgewiesen, die als geschätzt bezeichnet werden – wie folgt:

TABLE 1. SLEEP VARIABLES AFTER 13, 26, AND 39 WEEKS OF OPEN-LABEL, PEDIATRIC PROLONGED-RELEASE MELATONIN TREATMENT OF THE COMBINED POPULATION<sup>a</sup>

Variable	13 weeks open label	26 weeks open label	39 weeks open label
<i>n</i> <sup>b</sup>	91	79	72
TST (minutes)			
Estimated change from baseline <sup>c</sup> (SE)	37.01 (10.26)	40.75 (12.34)	44.35 (13.94)
<i>p</i>	0.001	0.001	0.002
SL (minutes)			
Estimated change from baseline (SE)	-28.39 (5.68)	-41.9 (6.34)	-41.36 (6.64)
<i>p</i>	<0.001	<0.001	<0.001
NOA			
Estimated change from baseline (SE)	-0.35 (0.08)	-0.38 (0.09)	-0.39 (0.1)
<i>p</i>	<0.001	<0.001	<0.001
Longest sleep duration (minutes)			
Estimated change from baseline (SE)	64.21 (12.58)	76.0 (15.5)	78.63 (17.18)
<i>p</i>	<0.001	<0.001	<0.001
Quality of sleep			
Estimated change from baseline (SE)	0.53 (0.10)	0.67 (0.12)	0.72 (0.14)
<i>p</i>	<0.001	<0.001	<0.001
Sleep disturbance (CSDI)			
Estimated change from baseline (SE)	-2.46 (0.330)	-3.12 (0.34)	-3.27 (0.35)
<i>p</i>	<0.001	<0.001	<0.001

<sup>a</sup>Patients in PedPRM-randomized group had altogether 52 weeks and those in the placebo group had 39 weeks of continuous PedPRM treatment by the end of the 39-week, open-label phase.

<sup>b</sup>All patients who provided SND data.

<sup>c</sup>Baseline—2-week, single-blind placebo run-in before randomization.

CSDI, Composite Sleep Disturbance Index; NOA, number of awakenings; PedPRM, pediatric prolonged-release melatonin; SND, Sleep and Nap Diary; TST, total sleep time.

### Studie 3 – Schroder CM et al. Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder: Impact on Child Behavior and Caregiver’s Quality of Life. *J Autism Dev Disord.* 2019 Aug;49(8):3218-3230.

Diese Publikation enthält Daten zum Verhalten der Kinder und der Lebensqualität der Eltern oder Betreuer aus den 13 Wochen der doppelblinden Phase der Studie 1. In Bezug auf die Lebensqualität der Eltern und bei den Kindern einzig in Bezug auf die SDQ-Teilskala externalisierende Verhaltensweisen (prosoziales Verhalten) konnte ein nominal statistisch signifikanter Unterschied berechnet werden. Die Endpunkte sind exploratorischer Natur.

#### Verhalten der Kinder (SDQ) nach 13 Wochen Doppelblindbehandlung (MMRM Analyse)

Variable	Group	Adjusted treatment means (SE) [95% CI]	Treatment difference (SE)	95% CI	p value*
SDQ					
Externalizing behavior	PedPRM	-0.70 (0.244) [-1.19; -0.22]	-0.83 (0.355)	-1.54, -0.13	0.021
	Placebo	0.13 (0.258) [-0.38; 0.64]			
Total score	PedPRM	-0.84 (0.387) [-1.61, -0.07]	-1.01 (0.563)	-2.12, 0.11	0.077
	Placebo	0.17 (0.409) [-0.64, 0.98]			
Impact score	PedPRM	-0.57 (0.283) [-1.13, -0.01]	-0.74 (0.411)	-1.55, 0.08	0.076
	Placebo	0.16 (0.298) [-0.43, 0.76]			
SDQ items					
Hyperactivity/inattention	PedPRM	-0.47 (0.200) [-0.87, -0.08]	-0.54 (0.290)	-1.12, 0.03	0.065
	Placebo	0.07 (0.210) [-0.35, 0.48]			
Conduct problems	PedPRM	-0.24 (0.138) [-0.51, 0.04]	-0.29 (0.199)	-0.69, 0.11	0.149
	Placebo	0.05 (0.144) [-0.23, 0.34]			
Peer relationship problems	PedPRM	-0.02 (0.152) [-0.32, 0.28]	-0.05 (0.222)	-0.49, 0.39	0.811
	Placebo	0.03 (0.161) [-0.29, 0.35]			
Emotional symptoms	PedPRM	-0.11 (0.226) [-0.56, 0.34]	-0.10 (0.328)	-0.75, 0.55	0.770
	Placebo	-0.02 (0.238) [-0.49, 0.45]			

(Quelle der Tabelle: Publikation Schröder et al.)

Die Gesamtpunktzahl (total score) aus dem SDQ stellt ein sekundärer Endpunkt dar (Studie 1 oben).

## Wohlbefinden der Eltern nach 13 Wochen Doppelblindbehandlung

Variable	Gruppe	Angepasste Behandlungsmittel (SF) [95% KI]	Behandlungs- differenz (SF)	95% KI	p-Wert*
<b>SDQ</b>					
WHO-5	Slenyto	1,43 (0,565) [0,31;2,55]	2,17 (0,831)	0,53; 3,82	0,01
	Placebo	-0,75 (0,608) [-1,95;0,46]			
CSDI- Zufriedenheit	Slenyto	1,43 (0,175) [1,08,1,78]	0,72 [0,254]	0,22; 1,23	0,005
	Placebo	0,71 (0,184) [0,34;1,07]			

\*MMRM-Analyse KI = Konfidenzintervall; WHO-5= Weltgesundheitsorganisation Well-Being Index;

CSDI = Composite Sleep Disturbance Index; SF = Standardfehler

(Quelle der Tabelle: Fachinformation)

### Sicherheit / Verträglichkeit

In der Fachinformation wird die Sicherheitsprofil von SLENYTO wie folgt zusammengefasst:

„Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Slenyto in klinischen Studien waren Somnolenz, Erschöpfung, Stimmungsschwankungen, Kopfschmerzen, Reizbarkeit, Aggressivität und morgendliche Müdigkeit bei 1:100–1:10 Kindern.“

Die Häufigkeit von schweren unerwünschten Ereignissen während der 13-wöchigen doppelblinden Phase der Studie ist in der Publikation von Gringras P et al. (Studie 1) mit 21.7 % (13/60) im Slenyto-Arm und mit 20.0 % (13/65) im Placebo-Arm angegeben. Die dabei häufigsten schweren unerwünschten Wirkungen waren Erregung, Müdigkeit und Stimmungsschwankungen.

Der EMA musste im April 2019 ein Bericht zur Langzeitsicherheit über 3 Jahre eingereicht werden.

### Medizinische Leitlinien

**AWMF-Leitlinien** zur Therapie bei Autismus-Spektrum-Störungen im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter wurden auf Ende 2019 erwartet und waren am 1. Mai 2020 noch nicht publiziert.

Für die **Diagnostik der insomnischen Störung (insomnia disorder) gemäss DSM-V** werden 5 Kategorien (Kriterien A bis E) herangezogen:

- A. Die vorherrschende Beschwerde ist eine generelle Unzufriedenheit mit dem Schlaf mit einem oder mehreren der folgenden Symptome:
  1. Einschlafschwierigkeiten
  2. Durchschlafschwierigkeiten
  3. Frühmorgendliches Erwachen
  4. Unerholsamer Schlaf
- B. Die Schlafbeschwerde ist begleitet von signifikantem Stress oder Leidensdruck oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen charakterisiert durch das Vorliegen von mindestens einem der folgenden Symptome:
  1. Fatigue oder Energielosigkeit
  2. Tagesschläfrigkeit
  3. Kognitive Einschränkungen (z. B. in Aufmerksamkeit, Konzentration, Gedächtnis)
  4. Stimmungsstörung (z. B. Irritabilität, Dysphorie)
  5. Eingeschränkte berufliche Funktionsfähigkeit
  6. Eingeschränkte interpersonelle/soziale Funktionsfähigkeit
- C. Die Schlafschwierigkeit tritt mindestens 3 Nächte pro Woche auf.
- D. Die Schlafschwierigkeit persistiert für 3 Monate.
- E. Die Schlafschwierigkeit tritt auf, obwohl adäquate Umstände und Möglichkeiten für Schlaf vorhanden sind.

Des Weiteren ist die Berücksichtigung von Komorbiditäten im psychischen bzw. somatischen Bereich sowie der Phänotyp der Störung (Einschlafschwierigkeiten, Durchschlafschwierigkeiten, frühmorgendliches Erwachen, gemischte Symptome, unerholsamer Schlaf) vorgesehen.

(Quelle: Riemann D et al. Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie, 59 (4), 2011, 275–280)

## Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Es liegt kein Vergleich mit anderen Arzneimitteln vor. Das IQWiG nennt in seiner Nutzenbewertung vom 11. April 2019 „best supportive care“ als zweckmässige Vergleichstherapie.

## Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Veränderung der Gesamtschlafdauer über 13 Wochen wurde als primärer Endpunkt definiert und ist zwischen dem Slenyto- und dem Placebo-Arm statistisch signifikant unterschiedlich ausgefallen mit +51.16 (SE:10.46) Minuten respektive mit +18.73 (SE:10.82) Minuten entsprechend einem Unterschied zwischen den Studienarmen von 32.43 Minuten (95 % KI 2.48, 62.38;  $p=0.034$ ) in Bezug auf das Full Analysis Set. Berechnet auf die per Protocol Population betragen die Werte 63.14 (SE:11.00) respektive 21.26 (SE:11.01) Minuten und der Unterschied 41.88 Minuten (95 % KI 10.86, 72.90;  $p=0.009$ ).

Bei der Diagnostik einer insomnischen Störung nach DSM-V fliesst die Gesamtschlafdauer nur unter Betrachtung von weiteren Werten in die Beurteilung ein. Zu Studienbeginn wiesen im SLENYTO-Arm in der Studie 1 mehr als die Hälfte der Kinder eine empfohlene oder eine möglicherweise angemessene Schlafdauer auf. Von Seiten EMA besteht für Schlafmittel die Anforderung, dass sie die Schlafdauer verlängern und gleichzeitig auch eine Auswirkung auf Fähigkeiten für tägliche Verrichtungen zeigen müssen. Die DSM-V Kriterien zur Diagnostik von insomnischen Störungen umfassen die Bereiche A bis E entsprechend der Schlafqualität, der Tagesleistungsfähigkeit, der Häufigkeit des Auftretens der Schlafschwierigkeiten und der Dauer, über die die Schlafschwierigkeiten auftreten. Ergänzend werden Komorbiditäten und der Phänotyp der Störung berücksichtigt. Das BAG steht vor dem Hintergrund dieser Tatsachen auf dem Standpunkt, dass zur Erfüllung des Kriteriums der Wirksamkeit von SLENYTO Daten zur Verlängerung der Schlafdauer, zur Verbesserung der Schlafqualität und der Tagesleistungsfähigkeit vorliegen sollten.

Zur Gesamtschlafdauer liegen mit deren Verlängerung um 32.43 Minuten aus dem primären Endpunkt der Studie 1 valide Daten vor. Die Daten zur Schlafqualität und zur Tagesleistungsfähigkeit der Kinder entsprechen sekundären oder exploratorischen Endpunkten. Für die Schlafqualität wurden so 5 Endpunkte, und falls der CSDI-Index dazugezählt werden kann 6 Endpunkte, präsentiert. Von diesen 5 oder 6 Endpunkten zeigte sich nach 13 Wochen Therapie in einem einzigen Endpunkt, der durchschnittlichen Zeit bis zum Einschlafen, eine statistisch signifikant bessere Wirkung zwischen dem SLENYTO- und dem Placebo-Arm. Bei den sekundären Endpunkten für die Tagesleistungsfähigkeit nach 13 Wochen ergab sich in keinem Parameter ein Unterschied. Für die Tagesleistungsfähigkeit liegt mit einem Endpunkt genannt „*externalisierenden Verhaltensweisen*“ ein aus einem sekundären Endpunkt abgeleiteter exploratorischer Endpunkt vor, in Bezug auf den ein nominal statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem SLENYTO- und dem Placebo-Arm berechnet wurde. Dieser exploratorische Endpunkt beruht auf der Beurteilung von Verhaltensweisen anhand des Stärken und Schwächen-Fragebogens (strength and difficulties questionnaire, SDQ) und basiert auf den zwei Teilskalen „Verhaltensprobleme“ und „Hyperaktivität/Unaufmerksamkeit“. Auch im Rahmen von exploratorischen Endpunkten untersucht wurde die Tagesleistungsfähigkeit von Eltern oder Betreuer anhand 4 Skalen. Für deren Wohlbefinden in Bezug auf den WHO-5- und den CSDI-Zufriedenheits-Index ergab sich nach 13 Behandlungswochen ein nominal statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Das BAG stellt somit fest, dass für die Schlafqualität und die Tagesleistungsfähigkeit von Kindern und Eltern hauptsächlich Daten vorliegen, die keinen Unterschied zwischen SLENYTO und Placebo zeigen. Für die Tagesleistungsfähigkeit der Kinder konnte einzig durch die Kombination von zwei Subskalen von einem unter drei Endpunkten ein nominal statistisch signifikanter Unterschied berechnet werden und bei der Tagesleistungsfähigkeit der Eltern oder Betreuer in Bezug auf zwei von vier exploratorischen Endpunkten. Das BAG erachtet daher die Daten zur Tagesleistungsfähigkeit, mit denen eine Überlegenheit von SLENYTO versus Placebo ausgewiesen wird, als nicht valide und somit das Kriterium der Wirksamkeit von SLENYTO für die in die Studie eingeschlossene Patientenpopulation und deren Behandlung über 13 Wochen als nicht erfüllt. Daten, die für den Zeitpunkt Woche 3 nach Studienbeginn vorliegen, weisen darauf hin, dass der Vorteil von SLENYTO gegenüber Placebo zu früheren Behandlungszeitpunkten als zum Zeitpunkt Woche 13 grösser ist. Die Zulassungsinhaberin hat Subgruppenanalysen nach Auffälligkeiten in Bezug auf SDQ-Kriterien bei Studienbeginn vorgelegt, die darauf hinweisen, dass es unter den in Studie 1 eingeschlossenen Kinder solche gibt, die eindeutiger von der Therapie profitieren als die gesamte Studienpopulation.



Aktuell liegen somit für SLENYTO valide Wirksamkeitsdaten vor, die eine Verlängerung der Gesamtschlafzeit und eine Verbesserung der Schlafqualität (Reduktion der durchschnittlichen Zeit bis zum Einschlafen) zeigen. Valide Daten zur Tagesleistungsfähigkeit fehlen. Aufgrund dieser Studiendaten, aufgrund der Empfehlungen von ausländischen Institutionen (G-BA, SMC, HAS) und aufgrund eines Gespräches mit Experten erachtet das BAG das Kriterium der Wirksamkeit von SLENYTO nur mit einer Limitierung (vgl. unten), mit einer Kostengutsprache, einer Autismus Diagnose durch spezialisierte Ärzte oder Zentren, einer Verschreibung durch spezialisierte Fachärzte und Auflagen zur Überprüfung des Therapieerfolgs als erfüllt. Mit der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer soll sichergestellt werden, dass einzig Kinder mit Autismus Spektrum-Störungen oder mit Smith-Magenis-Syndrom in der zugelassenen Indikation behandelt werden. Dass Kinder mit ASS, die länger in Behandlung sind und bei denen Schlafhygienemassnahmen unzureichend wirksam sind, von Fachärzten mit den genannten Spezialisierungen therapiert und begleitet werden, erachtet das BAG als adäquat und soll zusätzlich sicherstellen, dass SLENYTO einzig bei Kindern mit Autismus Spektrum-Störungen oder mit Smith-Magenis-Syndrom und unter diesen einzig bei denjenigen eingesetzt wird, bei denen ein hoher medizinischer Bedarf besteht. Gemäss Fachinformation soll zum ersten Mal nach mindestens 3 Monaten überprüft werden, ob ein klinisch relevanter Behandlungserfolg eingetreten ist. Die Wirksamkeitsdaten sind mit hohen Streuungen verbunden. Das 95%ige Konfidenzintervall der Verlängerung der Schlafdauer erstreckt sich unter SLENYTO von +30.42 bis +71.90 Minuten in Bezug auf das gesamte Analysenset. Die Verkürzung der Einschlafzeit weist in derselben Population ein 95%iges Konfidenzintervall von -24.36 bis -51.40 Minuten auf.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

Die Dosierungsangaben in der Fachinformation lauten wie folgt:

*„Dosisanpassung / Titration*

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

*Therapiedauer*

*Es liegen Daten für eine Behandlungsdauer von bis zu 2 Jahren vor. Der Patient sollte in regelmässigen Abständen (mindestens alle 6 Monate) kontrolliert werden, um sicherzustellen, dass Slenyto immer noch eine geeignete Behandlung ist. Nach mindestens 3 Monaten Behandlung sollte der Arzt den Behandlungserfolg beurteilen und erwägen, die Behandlung abzubrechen, wenn kein klinisch relevanter Behandlungserfolg festgestellt wird. Wird nach der Titration auf eine höhere Dosis ein geringerer Behandlungserfolg festgestellt, sollte der verordnende Arzt zunächst eine Verringerung auf eine niedrigere Dosis in Betracht ziehen, bevor er sich für eine vollständige Einstellung der Behandlung entscheidet.“*

Zugelassen sind folgende Packungen:

60 Retardtabletten, 1 mg (Monatsbedarf bei 2 mg pro Tag)

30 Retardtabletten, 5 mg (Monatsbedarf bei 5 mg pro Tag)

Gemäss einem von der ZulassungsinhaberIn gelieferten Expertenstatement vom 19. Februar 2020 zeigt sich nach einer 7- bis 10-tägige Therapie, ob ein Kind auf die Behandlung mit SLENYTO anspricht. Vor diesem Hintergrund sah das BAG als erforderlich, dass nach einer entsprechenden initialen Behandlungsdauer ein Behandlungserfolg nachgewiesen werden muss und dass daher auch in der Schweiz die in gewissen Referenzländern zugelassene Packung zu 30 Retardtabletten, 1 mg als Initialpackung zur Verfügung stehen muss. Mit Mitteilung vom 22. September 2020 verzichtete das BAG auf die Forderung der Feststellung eines Behandlungserfolgs nach einer initialen Behandlungsdauer von 7 bis 10 Tagen, da diese Forderung nicht mit der beabsichtigten Limitierung zu vereinbaren war. Entsprechend verzichtete das BAG auf die Forderung einer Packung zu 30 Retardtabletten 1 mg.

#### **Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden**

##### **EMA**

*„The EMA guideline on insomnia mentions that the following clinical efficacy criteria should be evaluated as a minimum acceptable standard: sleep onset latency; sleep continuity; sleep duration; feeling*

*of restorative sleep and quality of sleep; subsequent daytime functioning in the natural setting. .... Thus, according to the EMA guidelines on insomnia, effects on sleep latency or maintenance of sleep should be supported by improvement in quality of day time functioning, which is considered mandatory as a co-primary endpoint.”* (Quelle: EPAR Slenyto)

*„The magnitude of the favourable effects of Slenyto 2- 10 mg on sleep latency and total sleep time in the pivotal study in patients with ASD, are considered to be of clinical relevance even though it is noted that not all secondary endpoints, including number of awakenings and various other assessments scales on daytime function of the children and caregivers' sleep, were positively affected.”* (Quelle: EPAR Slenyto)

Die Zulassungsinhaberin bringt dazu vor (21. November 2019), dass der primäre, der sekundäre und auch die exploratorischen Endpunkte von der EMA basierend auf einem vorherigen Studiendesign von Prof. Gringras et al. 2012 empfohlen und mit dem Pädiatreausschuss der EMA (PDCO) im Rahmen des Pediatric Investigational Plan (PIP) Prozedere im Mai 2012 vereinbart worden seien. Das PDCO habe das komplette Studienprotokoll inklusive des statistischen Analyseplans (SAP) vorgängig überprüft und genehmigt.

## **FDA**

SLENYTO ist in den U.S.A. nicht zugelassen. Die Zulassungsinhaberin hat am 2. September 2020 vorgebracht, dass die Studie NCT04233502 am Laufen ist im Hinblick auf eine Zulassung durch die FDA. In dieser Studie wird im primären Endpunkt die Gesamtschlafdauer nach 3 Wochen Behandlung erfasst. Im Rahmen von sekundären Endpunkten werden die längste Schlafdauer am Stück und die Zeit bis zum Einschlafen gemessen.

## **Beurteilung ausländischer Institute**

Das IQWiG fasst in seinem Addendum vom 14. Juni 2019 wie folgt zusammen:

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

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

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

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

*Insgesamt ergibt sich aus den Daten der Studie NEU\_CH\_7911 kein Vor- oder Nachteil für Melatonin gegenüber Placebo.”*

Kurzfassung der Bewertung des **GB-A** vom 4. Juli 2019

*„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 7 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."*

Tragende Gründe zum Beschluss des **G-BA** vom 4. Juli 2019

*„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.“*

### **SMC**

Ein SMC-Advice wurde am 9. September 2019 publiziert:

*„Melatonin prolonged-release (Slenyto®) is not recommended for use within NHSScotland. Melatonin prolonged-release (Slenyto®), compared with placebo, increased total sleep time and sleep onset latency in children aged 2 to 17.5 years with sleep problems and autism spectrum disorder and / or Smith-Magenis syndrome who had an insufficient response to sleep hygiene measures.*

*The submitting company's justification of the treatment's cost in relation to its health benefits was not sufficient and in addition the company did not present a sufficiently robust clinical and economic analysis to gain acceptance by SMC.“*

### **HAS**

Die HAS erachtet einen Nutzen von SLENYTO in der vorliegenden Indikation als wichtig. Das Ausmass des aufgezeigten Nutzens beschreibt die HAS jedoch als «mineure (ASMR IV)» (gering) und beschreibt den Nutzen wie folgt: *„La supériorité de la mélatonine LP a été démontrée par rapport au placebo sur l'amélioration du temps de sommeil total à 13 semaines avec une quantité d'effet modérée :+32 minutes chez des patients ayant un temps de sommeil total de 7h30 environ.“*

### **NICE / NCPE**

Keine Beurteilung.

### **Medizinischer Bedarf**

Die Zulassungsinhaberin sieht einen klinischen Bedarf einer zugelassenen und kassenvergüteten Therapie gegen Insomnie bei Kindern mit ASS und/oder SMS, da Schlafstörungen einen negativen Einfluss auf den Entwicklungsprozess und auf das Sozialverhalten der Kinder haben oder haben können und da die Schlafstörungen dieser Kinder die Lebensqualität der Eltern derart beeinträchtigen kann, dass es zur Erwägung von Fremdplatzierung kommen kann.

Auch die HAS sieht einen hohen Bedarf für ein Arzneimittel in der zugelassenen Indikation von SLENYTO. Das Ausmass des Nutzens von SLENYTO beurteilt die HAS jedoch als gering. Der G-BA sieht einen Zugewinn der Schlafdauer im vorliegenden Anwendungsgebiet als wichtig und wünschenswert. Wobei der G-BA gleichzeitig ausführt, dass die klinische Relevanz der beobachteten Veränderungen unklar ist und dass er das Ausmass der Verbesserung der schlafbezogenen Endpunkte als gering einschätzt.

### **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das BAG stuft den Nutzen von SLENYTO basierend auf den vorliegenden Daten in Übereinstimmung mit der Beurteilung des HAS und des G-BA als gering ein und somit den medizinischen Bedarf in einem bescheidenen Ausmass abgedeckt.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne Berücksichtigung eines TQV,
- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 11. November 2023, Preisen aus 6 Referenzländern (A, D, DK, F, FI, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.05/Euro, Fr. 1.24/GBP und Fr. 0.1412/DKK. Daraus resultieren für die beiden Packungen folgende Preise:

60 Retardtabletten, 1 mg	Fr. 43.12
30 Retardtabletten, 5 mg	Fr. 104.92

- unter Berücksichtigung, dass mit der Packung 1 mg, 60 Stück de facto eine Packung 2 mg, 30 Stück vorliegt und somit die Packung 5 mg, 30 Stück einer Packung einer höheren Dosisstärke in Bezug auf die Packung 1 mg 60 Stück entspricht damit mit einem Preiseinschlag für die Packung 5 mg, 30 Stück von 14.96% entsprechend dem Durchschnitt der Preiseinschläge, die die höheren Dosisstärken der Schlafmittel (12711) Dalmadorm, (14468) Dormicum und (18323) Stilnox CR (- 26.59%, -2.84%, -15.45%) aufweisen,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
60 Retardtabletten, 1 mg	Fr. 43.12	Fr. 65.90
30 Retardtabletten, 5 mg	Fr. 91.67	Fr. 121.65

- mit einer befristeten Limitierung bis zum 31. Dezember 2025:  
*„Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes zur Verlängerung der Schlafdauer und/oder Verkürzung der Einschlafzeit bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2–18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und/oder Smith-Magenis-Syndrom (SMS) mit Schlafstörungen (Insomnie), wenn Schlafhygienemassnahmen unzureichend waren.  
Das Gesuch um Kostengutsprache muss eine dokumentierte Diagnose einer ASS oder eines SMS enthalten sowie ein Schlafhygienemassnahmenprotokoll, das über 14 Tage durchgeführt wurde und das dokumentiert einen unzureichenden Erfolg brachte.  
Die Dokumentation der ASS-Diagnose umfasst entweder mindestens folgende Unterlagen:*
  - Name des spezialisierten Zentrums oder des spezialisierten Facharztes, der die Diagnose gestellt hat.
  - Art der validierten diagnostischen Beobachtungsskala, die bei der Abklärung angewendet wurde (ADI, ADOS oder andere medizinisch geeignete Skalen) sowie das numerische Ergebnis auf der Skala.
  - Art der autistischen Eigenschaften, die aus der Abklärung hervorgegangen sind.*oder eine Bestätigung der Invalidenversicherung (Ziffer 405).  
Die Verschreibung darf ausschliesslich durch Fachärzte der Kinder- und Jugendmedizin oder durch Fachärzte der Kinder- und Jugendpsychiatrie erfolgen.  
Der Versicherer kann nach 6 Monaten einen Nachweis des Therapieerfolgs verlangen.“*
- mit folgenden Auflagen:
  - Die Wirtschaftlichkeit wird 18 Monate nach Aufnahme überprüft. Dazu reicht die ZulassungsinhaberIn dem BAG zwischen dem 06. und dem 17. Mai 2024 unaufgefordert ein aktuelles APV-Formular ein zusammen mit aktuellen Länderbestätigungen aus allen 9 Referenzländern, so dass der Preis von (20953) SLENYTO per 01. Juli 2024 neu festgesetzt werden kann.

#### 5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Dezember 2025