



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

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

Tasimelteon

Vom 19. Januar 2017

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tasimelteon (Hetlioz®) gemäß Fachinformation	4
2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens	4
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	8
2.4 Therapiekosten	8
3. Bürokratiekosten	9
4. Verfahrensablauf	9
5. Beschluss	11
6. Anhang	18
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	18
B. Bewertungsverfahren	23
1. Bewertungsgrundlagen	23
2. Bewertungsentscheidung	23
2.1 Nutzenbewertung	23
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels	23
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	23
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23
2.1.4 Therapiekosten	23

C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	24
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	25
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	29
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	30
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	30
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	31
5.1	Stellungnahme der Vanda Pharmaceuticals Inc.	31
5.2	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie (BPI).....	92
5.3	Stellungnahme Professor Fietze	101
5.4	Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte	109
5.5	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin.....	114
5.6	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	117
D.	Anlagen.....	124
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	124

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.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tasimelteon ist der 1. August 2016. 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 18. Juli 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Tasimelteon zur Behandlung des Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms (Non-24) bei völlig blinden Erwachsenen ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2016 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G16-08) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Tasimelteon 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tasimelteon (Hetlioz®) gemäß Fachinformation

HETLIOZ wird angewendet bei völlig blinden Erwachsenen zur Behandlung des Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms (Non-24).

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tasimelteon wie folgt bewertet:

nicht quantifizierbar

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Begründung:

Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der zulassungsbegründenden Phase-III-Studien SET und RESET.

In der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen und kontrollierten Studie SET zur Untersuchung der Wirksamkeit von Tasimelteon bei Patienten mit Non-24 waren 84 Patienten eingeschlossen, die im Verhältnis 1:1 auf zwei Behandlungsarme (20 mg Tasimelteon und Placebo) randomisiert und für 26 Wochen behandelt wurden. Die Patienten mussten zu Beginn der Studie eine zirkadiane Periode von $\geq 24,25$ Stunden aufweisen.

In der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen und kontrollierten Studie RESET zur Untersuchung der anhaltenden Wirksamkeit von Tasimelteon zur Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus bei Patienten mit Non-24 waren Patienten eingeschlossen, die für die Studie SET gescreent worden waren oder an dieser Studie teilgenommen hatten; unabhängig davon, ob sie im Verlauf der Studie SET Tasimelteon oder Placebo erhalten hatten. Die Studie begann mit einer 12-wöchigen Prä-Randomisierungsphase, in der alle Patienten Tasimelteon erhielten. In der sich anschließenden 8-wöchigen Absetzungsphase wurden nur Patienten aus der Prä-Randomisierungsphase eingeschlossen, die eine Synchronisierung an einen 24-Stunden-Rhythmus zeigten (20 Patienten). Diese Patienten wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder weiterhin Tasimelteon oder wechselten in die Placebo-Gruppe. Am Ende der Absetzungsphase wurde die Dauer des Effekts von Tasimelteon gemessen.

Als primärer Endpunkt wurden die Laborparameter 6-Sulfatoxymelatonin (aMT6s) und Cortisol im Urin erhoben, um Aussagen zur Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus ableiten zu können. Als weitere Endpunkte wurden Parameter zur Erhebung der Schlafdauer in der Nacht und am Tag sowie des Gesundheitszustandes der Patienten erfasst.

Aufgrund der Randomisierung und der Verblindung wird das Verzerrungspotential auf Studienebene für beide Studien als niedrig eingeschätzt.

Mortalität

Mortalität wurde in den Studien SET und RESET als UE untersucht. In keiner der Studien traten Todesfälle auf.

Morbidität

Die Schlafdauer (sowohl am Tag als auch in der Nacht) stellt für die Diagnose und die Beurteilung des Krankheitsverlaufes einen wichtigen klinischen Parameter dar.

Veränderung von LQ-nTST (unteres Quartil der Nacht-Gesamtschlafzeit) und nTST (Nacht-Gesamtschlafzeit)

Die Berechnung der Nacht-Gesamtschlafzeit (LQ-)nTST erfolgte anhand von zwei Fragen des Post-Schlaf-Fragebogens (PSQ), die die Patienten täglich morgens mit Hilfe eines Interactive Voice Response Systems beantwortet haben. Der Fragebogen beinhaltet insgesamt acht Fragen, die sowohl die Dauer als auch die Qualität des Schlafes betreffen. Eine Validierung des Fragebogens wurde nicht vorgelegt. Es gibt keine Angaben zur Praktikabilität und Verständlichkeit für die Anwender. Grundsätzlich ist die Schlafdauer nur in Verbindung mit der Schlafqualität als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen. Da der Endpunkt (LQ-)nTST keine Rückschlüsse zur Schlafqualität ermöglicht, wird dieser alleine als nicht patientenrelevant eingeschätzt. Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens sind demzufolge nicht ableitbar.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nach 5. Kapitel § 19 Verfo reichte der pharmazeutische Unternehmer mit seiner Stellungnahme ausschließlich Daten zur Frage 8 aus dem PSQ-Fragebogen ein. Auf dieser Basis ist eine umfassende Beurteilung der Schlafqualität nicht möglich. In der Nutzenbewertung konnten diese Daten zudem nicht berücksichtigt wer-

den, da diese dem pharmazeutischen Unternehmer bereits seit November 2013 zur Verfügung standen. Zu diesem Zeitpunkt sind die Daten der FDA vorgelegt worden. Eine zusätzliche Bewertung von im Stellungnahmeverfahren eingereichten Daten ist gemäß der Verfahrensordnung nur dann vorgesehen, wenn es sich um Gesichtspunkte der Nutzenbewertung, insbesondere neuere wissenschaftliche Erkenntnisse, handelt, die sich zeitlich nach Einreichen des Dossiers ergeben haben (5. Kapitel § 19 Abs. 2 S. 4 Nr. 1 VerfO). Im Rahmen des Beratungsverfahrens wurde der pharmazeutische Unternehmer darüber informiert, dass Daten zur Schlafqualität als patientenrelevant betrachtet werden und daher im Dossier einzureichen sind.

Veränderung von UQ-dTSD (oberes Quartil der Tag-Gesamtschlafdauer) und dTSD (Tag-Gesamtschlafdauer)

Tagesmüdigkeit ist ein häufiges Symptom bei Patienten mit Non-24. Naps (Schlafereignis, das länger als 5 Minuten andauert) können ein Zeichen von Tagesmüdigkeit sein, müssen aber nicht zwangsläufig eine Auswirkung von Tagesmüdigkeit der Patienten sein. Um die Belastung der betroffenen Patienten durch Naps am Tage einzuschätzen zu können, wären zusätzlich Daten zur Lebensqualität erforderlich gewesen. Aus diesem Grund kann die Patientenrelevanz des Endpunktes (UQ-)dTSD nicht beurteilt werden.

Sowohl für die Nachtschlafdauer als auch für die Tagschlafdauer konnten in beiden Studien Unterschiede zugunsten von Tasimelteon zwischen den Behandlungsarmen (Tasimelteon vs. Placebo) gezeigt werden. So beträgt der Unterschied der Verlängerung der Nachtschlafdauer (LQ-nTST) zwischen den Behandlungsarmen im Rahmen der SET-Studie 35,81 min [5,04; 66,58] und im Rahmen der RESET-Studie 67,00 min [10,26; 123,73]. Der Unterschied der Verkürzung der Tagschlafdauer (UQ-dTSD) beträgt -33,51 min [-55,34; -11,68] bzw. -59,25 min [-110,74; -7,77]. Aufgrund der nicht eingeschätzten Patientenrelevanz dieser Endpunkte können diese Daten jedoch nicht zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.

Veränderung im CGI-C (Clinical Global Impression-Change)

Mit dem CGI-C wird die Veränderung des klinischen Gesamteindrucks des Patienten durch einen Prüfarzt bewertet. Die Veränderung wird anhand einer 7 Punkte Skala von sehr starke Verbesserung bis sehr starke Verschlechterung eingeschätzt. In der Indikation Non-24 ist eine Einschätzung der Veränderung des Gesundheitszustandes im Rahmen eines Patient-Reported-Outcomes durch den Patienten selbst möglich und wird als geeigneter erachtet. Eine Beurteilung durch den Prüfarzt wird hier nicht als ausreichend und patientenrelevant angesehen. Dies gilt umso mehr, da in den Studienprotokollen nicht festgelegt wurde, wie die Beurteilung durch den Prüfarzt standardisiert zu erfolgen hat.

Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde vorgetragen, dass die Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus mittels der Konzentrationen von 6-Sulfatoxymelatonin (aMT6s) und Cortisol im Urin dargelegt werden kann. Dieser Surrogatparameter wird in der Diagnostik von Non-24 und anderen mit dem zirkadianen Rhythmus in Verbindung stehenden Schlafstörungen angewendet. Er ist jedoch nicht als patientenrelevanter Endpunkt validiert und wird somit als nicht patientenrelevanter Endpunkt bewertet. Demzufolge können anhand der Konzentrationen von aMT6s und Cortisol im Urin keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.

Lebensqualität

In den Studien SET und RESET wurden keine Daten zur Lebensqualität erfasst. Insbesondere in der Indikation des Non-24, in der sich die Beeinträchtigung des Patienten durch zu wenig oder zu schlechten Schlaf aufgrund einer Störung des zirkadianen Rhythmus in Domänen der Lebensqualität widerspiegeln sollte, wäre es wünschenswert, diese Veränderungen bezüglich der Lebensqualität zu dokumentieren.

Nebenwirkungen

Hinsichtlich der Parameter unerwünschte Ereignisse (UE), moderate oder schwere UE und der schwerwiegenden UE besteht bei der Betrachtung der relativen Häufigkeiten in beiden Studien ein Nachteil von Tasimelteon gegenüber Placebo. Eine statistisch signifikante Unterlegenheit von Tasimelteon zeigte sich nur beim Auftreten der UE in der Studie SET. Insgesamt traten in beiden Behandlungsarmen der Studien nur sehr wenige schwerwiegende UE oder UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, und keine Todesfälle auf.

Die häufigsten UE unter Tasimelteon in der Studie SET waren Nasopharyngitis (Placebo: 9,5 % vs. Tasimelteon: 7,1 %), Harninfekt (2,4 vs. 7,1 %), oberer Atemwegsinfekt (0 vs. 7,1 %), Übelkeit (7,1 vs. 2,4 %), erhöhte Alaninaminotransferase (4,8 vs. 9,5 %), erhöhte Aspartataminotransferase (4,8 vs. 7,1 %), Kopfschmerz (7,1 vs. 16,7 %) und peripheres Ödem (4,8 vs. 7,1 %). In der Studie RESET waren die häufigsten UE während der Prä-Randomisierungsphase Nasopharyngitis (7,0 %) und erhöhte Blut-Kreatinphosphokinase. In der randomisierten Absetzungsphase traten Somnolenz, Muskelzuckungen und Schlafstörungen mehr als einmal unter der Therapie mit Tasimelteon auf; unter Placebo trat hingegen kein UE mehr als einmal auf. Somnolenz und Schlafstörungen wurden als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet.

Es wurden keine Entzugssymptome beim Absetzen von Tasimelteon beobachtet.

Auf der Grundlage der vorliegenden Ergebnisse zu den Nebenwirkungen kann das Ausmaß des Zusatznutzens von Tasimelteon nicht quantifiziert werden.

Gesamtbewertung

Aus den Ergebnissen zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen der vorgelegten Studien lassen sich Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tasimelteon nicht ableiten. Zudem wurden Daten zur Lebensqualität im Rahmen der Studien nicht erhoben. Somit kann nicht eingeschätzt werden, wie groß die Belastung durch die Nicht-Synchronisierung für den Patienten ist. Vor diesem Hintergrund ist eine Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich.

Keiner der in den Studien SET und RESET unter der Morbiditätskategorie erhobenen Endpunkte wird hier als patientenrelevant erachtet. Die Einschätzung der Relevanz der Wirkung von Tasimelteon hätte eine Betrachtung der Schlafqualität bzw. der Lebensqualität der betroffenen Patienten erfordert. Die alleinige Betrachtung der Schlafzeiten in Form von Nacht- und Tagschlafdauer erlaubt keinen unmittelbaren Rückschluss im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens. Der G-BA stuft daher das Ausmaß des Zusatznutzens für Tasimelteon auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung als nicht quantifizierbar ein. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Endpunkte zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

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

Die Angabe zu den Patientenzahlen (ca. 7000 Patienten) folgt den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers und der darauf basierenden Berechnung des IQWiG. Aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz und Prävalenz der völligen Blindheit und der unsicheren Literaturangaben weist die Berechnung der Patientenzahlen methodische Schwächen auf, die zur Unsicherheit der Ergebnisse führen. Insgesamt ist von einer Überschätzung der Patientenzahlen auszugehen.

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 Hetlioz® (Wirkstoff: Tasimelteon) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Januar 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003870/WC500190306.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tasimelteon soll nur durch in der Therapie von völlig blinden Erwachsenen mit Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom erfahrene Fachärzte erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Dies bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Krankheit nicht möglich war, vollständige Informationen über das Arzneimittel zu erlangen. Die EMA wird sämtliche neue Informationen prüfen, die verfügbar gemacht werden, und die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gegebenenfalls aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2017). Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Kapseln pro Jahr ermittelt. Die Arzneimittelkosten wurden sowohl auf Basis der Apothekenverkaufspreise als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V berechnet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Tasimelteon	kontinuierlich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Tasimelteon	20	30	365

Kosten:

Kosten des Arzneimittels:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Tasimelteon	10.108,06 €	9.532,29 € [1,77 € ² ; 574 € ³]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2017

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs und für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

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

Am 18. Juli 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tasimelteon beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. November 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren

² Rabatt nach § 130 SGB V

³ Rabatt nach § 130a SGB V

eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Dezember 2016 statt.

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 10. Januar 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2016	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	29. November 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Dezember 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. Dezember 2016 4. Januar 2017	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Januar 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



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

Vom 19. Januar 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2017 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 5. Januar 2017 (BAnz AT 01.02.2017 B1), wie folgt zu ändern:

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

Tasimelton

Beschluss vom: 19. Januar 2017
In Kraft getreten am: 19. Januar 2017
BAnz AT 14.02.2017 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. Juli 2015):

HETLIOZ wird angewendet bei völlig blinden Erwachsenen zur Behandlung des Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms (Non-24).

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Tasimelton ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten aus den Studien SET und RESET:

Endpunkt	Placebo		Tasimelteon		Tasimelteon vs. Placebo
	N	(LS)MW (SD)	N	(LS-)MW (SD)	LS MWD (SE) [95 %-KI] p-Wert
Mortalität					
Es traten keine Todesfälle auf.					
Morbidität					
Veränderung von LQ-nTST und nTST (Nacht-Gesamtschlafdauer)					
SET					
LQ-nTST (in Minuten)^{a)}					
Baseline, MW (SD) ^{b)}	42	194,79 (96,42)	42	194,69 (71,41)	ITT-Population ^{b)} 35,81 (15,43) [5,04; 66,58] 0,0232
Post-Baseline, MW (SD) ^{b)}		216,90 (113,34)		244,66 (84,94)	
Veränderung zu Baseline, LS MW (SE) ^{b)}		17,35 (10,75)		53,16 (10,70)	
nTST (in Minuten)^{c)}					
Baseline Analysis-Population, MW (SD) ^{d)}	34	322,27 (67,89)	38	315,09 (64,40)	Analysis-Population 18,23 (10,12) [-2,00; 38,47] 0,0765
Post-Baseline Analysis-Population, MW (SD) ^{d)}		346,48 (55,59)		357,59 (61,02)	
Veränderung zu Baseline Analysis-Population, LS MW (SE) ^{d)}		24,21 (7,13)		42,45 (6,84)	
RESET					
LQ-nTST (in Minuten)^{a),e)}					
Baseline, MW (SD)	10	320,63 (81,65)	10	330,69 (56,34)	ITT-Population 67,00 (26,89) [10,26; 123,73] 0,0233
Post-Baseline, MW (SD)		248,11 (74,47)		322,73 (82,95)	
Veränderung zu Baseline, LS MW (SE)		-73,74 (18,99)		-6,74 (18,99)	
nTST (in Minuten)^{e)}					
Baseline, MW (SD)	10	408,06 (61,60)	10	408,69 (51,63)	ITT-Population 32,26 (20,36) [-10,69; 75,22] 0,1315
Post-Baseline, MW (SD)		363,61 (63,23)		396,43 (70,74)	
Veränderung zu Baseline, LS MW (SE)		-44,49 (14,40)		-12,23 (14,40)	

Endpunkt	Placebo		Tasimelteon		Tasimelteon vs. Placebo
	N	(LS)MW (SD)	N	(LS-)MW (SD)	LS MWD (SE) [95 %-KI] p-Wert
Veränderung von UQ-dTSD und dTSD (Tag-Gesamtschlafdauer)					
SET					
UQ-dTSD (in Minuten)^{f)}					
<i>Baseline</i> , MW (SD) ^{b)}	42	151,97 (102,50)	42	137,38 (99,35)	ITT-Population ^{b)} -33,51 (10,95) [-55,34; -11,68] 0,0031
<i>Post-Baseline</i> , MW (SD) ^{b)}		128,47 (93,95)		91,08 (78,07)	
<i>Veränderung zu Baseline</i> , LS MW (SE) ^{b)}		-16,94 (7,64)		-50,45 (7,58)	
RESET					
UQ-dTSD (in Minuten)^{e),f)}					
<i>Baseline</i> , MW (SD)	10	59,63 (54,15)	10	57,35 (66,33)	ITT-Population -59,25 (24,40) [-110,74; -7,77] 0,0266
<i>Post-Baseline</i> , MW (SD)		109,10 (75,56)		48,51 (49,48)	
<i>Veränderung zu Baseline</i> , LS MW (SE)		49,95 (17,25)		-9,31 (17,25)	
dTSD (in Minuten)^{f)}					
<i>Baseline</i> , MW (SD)	10	21,17 (16,85)	10	20,39 (26,87)	ITT-Population -20,97 (10,163) [-42,41; 0,47] 0,0547
<i>Post-Baseline</i> , MW (SD)		38,80 (28,42)		17,49 (18,86)	
<i>Veränderung zu Baseline</i> , LS MW (SE)		17,85 (7,19)		-3,12 (7,19)	
Veränderung im CGI-C (Gesundheitszustand)					
SET					
CGI-C					
<i>ITT-Population</i> , LS MW (SE) ^{b)}	35	3,37 (0,20)	36	2,59 (0,20)	-0,78 (0,29) [-1,36; -0,21] 0,0086
Lebensqualität					
Es wurden keine Daten erhoben.					

Nebenwirkungen							
		Placebo		Tasimelton		Tasimelton vs. Placebo	
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI], p-Wert ^{g)} , AD [%]	
SET							
UE		42	24 (57,1)	42	34 (81,0)	1,42 [1,049; 1,913], 0,0230, [29,5]	
Schwere UE			5 (11,9)		8 (19,0)	1,60 [0,570; 4,492], 0,3722	
Moderate UE			8 (19,0)		16 (38,1)	2,00 [0,961; 4,163], 0,0638	
SUE			0 (0,0)		2 (4,8)	n.e.	
UE, das zum Abbruch der Studie führte			2 (4,8)		3 (7,1)	1,50 [0,264; 8,523], 0,6474	
		Prä-Randomisierungsphase (N=57) n (%)	Placebo		Tasimelton		Tasimelton vs. Placebo
			N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI], p-Wert ^{g)} , AD [%]
RESET							
UE	28 (49,1)	10	4 (40,0)	10	6 (60,0)	1,50 [0,602; 3,735], 0,3837	
Schwere UE	6 (10,5)		0 (0)		1 (10,0)	n.e.	
Moderate UE	11 (19,3)		2 (20,0)		3 (30,0)	1,50 [0,315; 7,137], 0,6104	
SUE	2 (3,5)		0 (0)		0 (0)	n.e.	
UE, das zum Abbruch der Studie führte	2 (3,5)		0 (0)		0 (0)	n.e.	

^{a)} Definiert als durchschnittliche Nacht-Gesamtschlafdauer in den 25 % schlechtesten Nächten in Bezug auf die Nacht-Gesamtschlafzeit.

^{b)} Angaben beziehen sich auf die ITT-Population. Die Werte sind einer Nachberechnung des pU entnommen und nicht Bestandteil des CSR.

^{c)} Werte für ITT-Population stehen nicht zur Verfügung.

^{d)} Analysis-Population: Alle Patienten der ITT-Population, von denen es mindestens 70 % nTST-Daten einer zirkadianen Periode während Screening und in der Randomisierungsphase gab. Die Anzahl der Tage mit nTST-Daten während Screening und in der Randomisierungsphase muss mindestens mit der Anzahl an Tagen, die 70 % einer zirkadianen Periode ausmachen, übereinstimmen.

^{e)} Angaben beziehen sich auf die ITT-Population.

^{f)} Definiert als durchschnittliche Tag-Gesamtschlafdauer an den 25 % schlechtesten Tagen in Bezug auf die Tag-Gesamtschlafzeit.

^{g)} Der pU gab im Dossier post-hoc berechnete RR und 95 % KI an, die berechneten Werte sind jedoch nicht plausibel. Die abgebildeten Werte resultieren aus eigenen Berechnungen.

Abkürzungen: CGI-C: Clinical Global Impression-Change, CSR: klinischer Studienbericht, ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, LQ: unteres Quartil, LS: Least Square, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, nTST: Nacht-Gesamtschlafzeit, dTSD: Tag-Gesamtschlafdauer, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, UQ: unteres Quartil, n.e.: nicht bestimmbar, SUE: schwerwiegendes UE, UE: unerwünschtes Ereignis, AD: absolute Differenz

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

ca. 7000 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 Hetlioz® (Wirkstoff: Tasimelteon) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Januar 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003870/WC500190306.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tasimelteon soll nur durch in der Therapie von völlig blinden Erwachsenen mit Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom erfahrene Fachärzte erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Dies bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Krankheit nicht möglich war, vollständige Informationen über das Arzneimittel zu erlangen. Die EMA wird sämtliche neuen Informationen prüfen, die verfügbar gemacht werden, und die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gegebenenfalls aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Tasimelteon	115.976,20 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 01.01.2017)

II. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. Januar 2017 in Kraft.

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

Berlin, den 19. Januar 2017

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)
Tasimelteon**

Vom 19. Januar 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2017 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 5. Januar 2017 (BAnz AT 01.02.2017 B1), wie folgt zu ändern:

I.

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

Tasimelteon

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. Juli 2015):

HETLIOZ® wird angewendet bei völlig blinden Erwachsenen zur Behandlung des Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms (Non-24).

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Tasimelteon ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten aus den Studien SET und RESET:

Endpunkt	Placebo		Tasimelteon		Tasimelteon vs. Placebo
	N	(LS)MW (SD)	N	(LS-)MW (SD)	LS MWD (SE) [95 %-KI] p-Wert
Mortalität					
Es traten keine Todesfälle auf.					
Morbidität					
Veränderung von LQ-nTST und nTST (Nacht-Gesamtschlafdauer)					

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Endpunkt	Placebo		Tasimelteon		Tasimelteon vs. Placebo
	N	(LS)MW (SD)	N	(LS-)MW (SD)	LS MWD (SE) [95 %-KI] p-Wert
SET					
LQ-nTST (in Minuten)^a					
Baseline, MW (SD) ^b	42	194,79 (96,42)	42	194,69 (71,41)	ITT-Population ^b 35,81 (15,43) [5,04; 66,58] 0,0232
Post-Baseline, MW (SD) ^b		216,90 (113,34)		244,66 (84,94)	
Veränderung zu Baseline, LS MW (SE) ^b		17,35 (10,75)		53,16 (10,70)	
nTST (in Minuten)^c					
Baseline Analysis-Population, MW (SD) ^d	34	322,27 (67,89)	38	315,09 (64,40)	Analysis-Population 18,23 (10,12) [-2,00; 38,47] 0,0765
Post-Baseline Analysis-Population, MW (SD) ^d		346,48 (55,59)		357,59 (61,02)	
Veränderung zu Baseline Analysis-Population, LS MW (SE) ^d		24,21 (7,13)		42,45 (6,84)	
RESET					
LQ-nTST (in Minuten)^{a, e}					
Baseline, MW (SD)	10	320,63 (81,65)	10	330,69 (56,34)	ITT-Population 67,00 (26,89) [10,26; 123,73] 0,0233
Post-Baseline, MW (SD)		248,11 (74,47)		322,73 (82,95)	
Veränderung zu Baseline, LS MW (SE)		-73,74 (18,99)		-6,74 (18,99)	
nTST (in Minuten)^e					
Baseline, MW (SD)	10	408,06 (61,60)	10	408,69 (51,63)	ITT-Population 32,26 (20,36) [-10,69; 75,22] 0,1315
Post-Baseline, MW (SD)		363,61 (63,23)		396,43 (70,74)	
Veränderung zu Baseline, LS MW (SE)		-44,49 (14,40)		-12,23 (14,40)	
Veränderung von UQ-dTSD und dTSD (Tag-Gesamtschlafdauer)					
SET					
UQ-dTSD (in Minuten)^f					
Baseline, MW (SD) ^b	42	151,97 (102,50)	42	137,38 (99,35)	ITT-Population ^b -33,51 (10,95) [-55,34; -11,68] 0,0031
Post-Baseline, MW (SD) ^b		128,47 (93,95)		91,08 (78,07)	
Veränderung zu Baseline, LS MW (SE) ^b		-16,94 (7,64)		-50,45 (7,58)	
RESET					
UQ-dTSD (in Minuten)^{e, f}					
Baseline, MW (SD)	10	59,63 (54,15)	10	57,35 (66,33)	ITT-Population -59,25 (24,40) [-110,74; -7,77] 0,0266
Post-Baseline, MW (SD)		109,10 (75,56)		48,51 (49,48)	
Veränderung zu Baseline, LS MW (SE)		49,95 (17,25)		-9,31 (17,25)	
dTSD (in Minuten)^f					
Baseline, MW (SD)	10	21,17 (16,85)	10	20,39 (26,87)	ITT-Population -20,97 (10,163) [-42,41; 0,47] 0,0547
Post-Baseline, MW (SD)		38,80 (28,42)		17,49 (18,86)	
Veränderung zu Baseline, LS MW (SE)		17,85 (7,19)		-3,12 (7,19)	



Endpunkt	Placebo		Tasimelteon		Tasimelteon vs. Placebo	
	N	(LS)MW (SD)	N	(LS-)MW (SD)	LS MWD (SE) [95 %-KI] p-Wert	
Veränderung im CGI-C (Gesundheitszustand)						
SET						
CGI-C						
ITT-Population, LS MW (SE) ^b	35	3,37 (0,20)	36	2,59 (0,20)	-0,78 (0,29) [-1,36; -0,21] 0,0086	
Lebensqualität						
Es wurden keine Daten erhoben.						
Nebenwirkungen						
	Placebo		Tasimelteon		Tasimelteon vs. Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI], p-Wert ^g , AD [%]	
SET						
UE	42	24 (57,1)	42	34 (81,0)	1,42 [1,049; 1,913], 0,0230, [29,5]	
Schwere UE		5 (11,9)		8 (19,0)	1,60 [0,570; 4,492], 0,3722	
Moderate UE		8 (19,0)		16 (38,1)	2,00 [0,961; 4,163], 0,0638	
SUE		0 (0,0)		2 (4,8)	n. e.	
UE, das zum Abbruch der Studie führte		2 (4,8)		3 (7,1)	1,50 [0,264; 8,523], 0,6474	
	Prä-Randomisierungsphase (N = 57) n (%)	Placebo		Tasimelteon		Tasimelteon vs. Placebo
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI], p-Wert ^g , AD [%]
RESET						
UE	28 (49,1)	10	4 (40,0)	10	6 (60,0)	1,50 [0,602; 3,735], 0,3837
Schwere UE	6 (10,5)		0 (0)		1 (10,0)	n. e.
Moderate UE	11 (19,3)		2 (20,0)		3 (30,0)	1,50 [0,315; 7,137], 0,6104
SUE	2 (3,5)		0 (0)		0 (0)	n. e.
UE, das zum Abbruch der Studie führte	2 (3,5)		0 (0)		0 (0)	n. e.

a Definiert als durchschnittliche Nacht-Gesamtschlafdauer in den 25 % schlechtesten Nächten in Bezug auf die Nacht-Gesamtschlafzeit.

b Angaben beziehen sich auf die ITT-Population. Die Werte sind einer Nachberechnung des pU entnommen und nicht Bestandteil des CSR.

c Werte für ITT-Population stehen nicht zur Verfügung.

d Analysis-Population: Alle Patienten der ITT-Population, von denen es mindestens 70 % nTST-Daten einer zirkadianen Periode während Screening und in der Randomisierungsphase gab. Die Anzahl der Tage mit nTST-Daten während Screening und in der Randomisierungsphase muss mindestens mit der Anzahl an Tagen, die 70 % einer zirkadianen Periode ausmachen, übereinstimmen.

e Angaben beziehen sich auf die ITT-Population.

f Definiert als durchschnittliche Tag-Gesamtschlafdauer an den 25 % schlechtesten Tagen in Bezug auf die Tag-Gesamtschlafzeit.

g Der pU gab im Dossier post-hoc berechnete RR und 95 %-KI an, die berechneten Werte sind jedoch nicht plausibel. Die abgebildeten Werte resultieren aus eigenen Berechnungen.



Abkürzungen: CGI-C: Clinical Global Impression-Change, CSR: klinischer Studienbericht, ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, LQ: unteres Quartil, LS: Least Square, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, nTST: Nacht-Gesamtschlafzeit, dTSD: Tag-Gesamtschlafdauer, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, UQ: unteres Quartil, n. e.: nicht bestimmbar, SUE: schwerwiegendes UE, UE: unerwünschtes Ereignis, AD: absolute Differenz

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 7 000 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 HETLIOZ® (Wirkstoff: Tasimelteon) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Januar 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003870/WC500190306.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tasimelteon soll nur durch in der Therapie von völlig blinden Erwachsenen mit Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom erfahrene Fachärzte erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Dies bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Krankheit nicht möglich war, vollständige Informationen über das Arzneimittel zu erlangen. Die EMA wird sämtliche neuen Informationen prüfen, die verfügbar gemacht werden, und die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gegebenenfalls aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Tasimelteon	115 976,20 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2017)

II.

Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. Januar 2017 in Kraft.

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

Berlin, den 19. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Tasimelteon zur Behandlung des Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms (Non-24) bei völlig blinden Erwachsenen ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 18. Juli 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Tasimelteon eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. November 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

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

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"

2.1.2 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 Patientengruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.1.4 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

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Tasimelteon](#)



Nutzenbewertung

zur [Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tasimelteon

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tasimelteon
- **Handelsname:** Hetlioz®
- **Therapeutisches Gebiet:** Schlafstörungen (Schlaf-Wach-Rhythmus) (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Vanda Pharmaceuticals Inc.
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2016
- **Beschlussfassung:** Ende Januar 2017
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-08-01-D-242)

- [Modul 1 \(184,9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1641/2016-07-15_%20Modul1_Tasimelteon.pdf)
- [Modul 2 \(181,3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1642/2016-07-15_Modul2_Tasimelteon.pdf)

- [Modul 3 \(730,9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1643/2016_07_15_Modul3A_Tasimelteon.pdf)
- [Modul 4 \(1,7 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1644/2016-07_15_Modul4A_Tasimelteon.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2016 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(1,0 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1645/2016-08-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tasimelteon-D-242.pdf)
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(129,5 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1646/2016-08-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Tasimelteon-D242.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2016
- Mündliche Anhörung: 05.12.2016
Bitte melden Sie sich bis zum 28.11.2016 [per E-Mail](#)
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

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 **22.11.2016** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de)
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Tasimelteon%20-%202016-08-01-D-242>) mit

Betreffzeile *Stellungnahme - Tasimelteon - 2016-08-01-D-242*). 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 05.12.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.11.2016 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Januar 2017). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 5.12.2016 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 29.11.2016

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
Vanda Pharmaceuticals Inc.	21.11.2016
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	17.11.2016
Prof. Dr. Fietze, Interdisziplinäres Schlafmedizinisches Zentrum, Charité Berlin	21.11.2016
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)-Mitglied der AWMF, Berufsverband der Augenärzte (BVA)	21.11.2016
Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM), Prof. Young	21.11.2016
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2016

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
Vanda Pharmaceuticals Inc.						
Zachmann, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Baroldi, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Roenneberg, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Czeisler, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)						
Schönermark, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Wilken, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Interdisziplinäres Schlafmedizinisches Zentrum, Charité Berlin						
Fietze, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)						
Young, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	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 Vanda Pharmaceuticals Inc.

Datum	22. November 2016
Stellungnahme zu	Tasimelteon / Hetlioz®
Stellungnahme von	Vanda Pharmaceuticals Inc.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vanda Pharmaceuticals ist ein auf die Entwicklung und den Vertrieb von Produkten zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen spezialisiertes Biopharmazieunternehmen, welches bislang unzulänglich adressierte medizinische Bedürfnisse angehen möchte. Wir begrüßen die Möglichkeit der schriftlichen Stellungnahme im Rahmen der Nutzenbewertung von Tasimelteon (Hetlioz[®]), einem neuen Wirkstoff zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan-Drug), welcher unter die Bewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO fällt.</p> <p>Auf Grundlage der am 01. November 2016 veröffentlichten Nutzenbewertung möchte Vanda Pharmaceuticals insbesondere zu den folgenden Punkten Stellung nehmen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Verlust der Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus als Hauptursache für das Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom (Non-24).• Soziale Beeinträchtigungen und gesundheitliche Folgen aufgrund der Desynchronisierung der inneren Uhr eines Menschen mit dem 24-Stunden-Tag.• Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus mit dem 24-Stunden-Tag als primäres Ziel der Behandlung von Non-24.	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Erläuterungen zu den in den klinischen Studien SET und RE-SET erhobenen Endpunkten und deren Patientenrelevanz, im Speziellen zu: <ul style="list-style-type: none"> ○ der Berücksichtigung des Endpunkts <i>MoST</i> als patientenrelevanter Endpunkt, ○ der Operationalisierung und Patientenrelevanz des Endpunkts <i>(Nicht-)Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus anhand des Melatonin-Metaboliten aMT6s und Cortisols im Urin</i>, ○ der Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte <i>LQ-nTST und nTST</i> – Vanda legt hierzu weitere Daten vor, ○ der Berücksichtigung der Endpunkte <i>UQ-dTSD und dTSD</i> als patientenrelevante Endpunkte, ○ ergänzenden Bemerkungen zum Endpunkt <i>CGI-C</i> und dessen Patientenrelevanz – Vanda legt hierzu weitere Daten vor. • Darstellung der langfristigen Synchronisierung durch die Behandlung mit Tasimelteon. 	
<p>1. Das Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom bei völlig blinden Menschen ist eine Störung der Synchronisierung der inneren</p>	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Uhr mit dem 24-Stunden-Tag.</p> <p>Das Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom (Non-24) bei völlig blinden Menschen ist eine Störung des menschlichen physiologischen Zeitsystems (innere Uhr) (1, 2). Als solche hat Non-24 weitreichende Folgen für den Körper und beeinträchtigt eine Vielzahl von physiologischen, von der Zeitsteuerung abhängigen Prozessen, angefangen vom Schlaf-Wach-Zyklus, bis hin zur Stoffwechselfysiologie, Ausschüttung von Hormonen, der Leberfunktion und den Arten der zirkulierenden weißen Blutkörperchen, um nur einige zu nennen (3). Licht ist der stärkste „Zeitgeber“, mit dessen Hilfe die Physiologie des menschlichen Körpers sich an den 24-Stunden-Zyklus der Erdrotation anpasst (4, 5). Bei den meisten völlig blinden Menschen ohne jegliche bewusste Lichtwahrnehmung kann sich der zirkadiane Schrittmacher oder die innere Uhr nicht an den 24-Stunden-Tag anpassen und oszilliert stattdessen mit einer intrinsischen, zirkadianen Periode (τ, tau), die bei blinden Menschen durchschnittlich 24,4 Stunden dauert (6). Das bedeutet, dass die innere Uhr bei den meisten völlig blinden Menschen nicht mit dem 24-Stunden-Tag synchron ist und sich jeden Tag um etwa eine weitere halbe Stunde verschiebt. Die Interaktion des Nicht-24-Stunden-Zeitraums der inneren Uhr eines völlig blinden Menschen mit dem 24-Stunden-Tag auf der Erde kann zu einem langfristigen, zyklischen Wechsel zwischen Auseinanderdriften und Wiederannäherung führen, wobei jeder Zyklus bis zu mehreren Monaten dauern kann und sich ständig wiederholt.</p>	<p>Die Ausführungen beschreiben das Krankheitsbild.</p>

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Der Verlust der Synchronisierung, die Ursache für Non-24, führt zu Symptomen und Konsequenzen, die störend und belastend sein können.</p> <p>Diese wiederkehrende Fehlaustrichtung des zirkadianen Systems, die technisch als Verlust der Synchronisierung („<i>loss of entrainment</i>“) bezeichnet wird, ist die Hauptursache des Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms und führt zu Symptomen und Konsequenzen, die extrem störend und belastend sein können. Da die innere Uhr den Tagesrhythmus aus Schlaf und Wachheit regelt, manifestiert sich die fehlende Synchronisierung der inneren Uhr hauptsächlich als Störung des Schlaf-Wach-Zyklus. In einer Studie mit 75 vollständig erblindeten Menschen an der Universitäts-Augenklinik in Frankfurt am Main, die 1948 veröffentlicht wurde, berichtete Dr. Oskar Remler als erster davon, dass er wiederkehrende Störungen des zirkadianen Rhythmus von Körperkerntemperatur, Blutdruck, Herzfrequenz und Nierenfunktion zusammen mit Schlafstörungen bei den meisten vollständig erblindeten Menschen beobachtete. Er wies insbesondere darauf hin, dass das bei Weitem vorherrschende klinische Symptom die Schlafstörung war, wobei bei manchen Patienten „Schlafstörungen nur bisweilen [...] gefolgt von Perioden mit regelmäßigen Schlafphasen auftreten“ (7). Die Auswirkungen dieser wiederkehrenden zirkadianen Schlafstörung sind bei jedem Menschen anders, basierend auf den Eigenschaften ihrer inneren Uhr, ihrer Toleranz für eine zirkadiane Abweichung und ihrer Einbindung in das soziale Leben. Es gibt sehr wenige völlig blinde Patienten mit Non-24 (ca. 1 von 25), bei denen der intrinsische Rhythmus der inneren Uhr</p>	<p>Die Ausführungen beschreiben die Symptome der betroffenen Patienten.</p>

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>übernimmt, sodass sich ihre Schlafzeit jeden Tag auf einen späteren Zeitpunkt verschiebt (8). Während ein solcher Ablauf es diesen Patienten ermöglicht, konsolidierte Schlafphasen, wenn auch zur falschen Tageszeit, aufrechtzuerhalten, ist es den meisten blinden Patienten aufgrund sozialer Einschränkungen nicht möglich, sich einem Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Rhythmus anzupassen. Stattdessen versucht die große Mehrheit der völlig blinden Patienten mit einem Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach- Syndrom nachts zu schlafen und am Tage wach zu bleiben, was unter anderem zu folgenden klinischen Symptomen führt:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Schlaflosigkeit in der Nacht; oder2) exzessive Tagesmüdigkeit, die bei manchen Patienten so ausgeprägt ist, dass sie tagsüber nicht durchgehend wach bleiben können; oder3) beides (9).	
<p>3. Eine schwere Störung des gewöhnlichen Schlaf-Wach-Rhythmus ist nicht kompatibel mit normalen Aktivitäten in der Ausbildung, bei der Arbeit oder im sozialen Leben.</p> <p>Die beschriebenen Symptome treten auf, sobald die innere Uhr vollständig vom 24-Stunden-Tag phasenverschoben ist, sodass ein starker zirkadianer Antrieb zum Schlafen während des Tages und Peak-Phasen der Wachheit während der Nacht auftreten (10). In Phasen fehlender Synchronisierung schlafen einige Patienten mit Non-24 gerade einmal drei Stunden in der Nacht und unterliegen dann kompensieren-</p>	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den und durch die innere Uhr gesteuerten Tagesschlafphasen von zwei Stunden oder mehr. Eine derart schwere Störung des gewöhnlichen Schlaf-Wach-Rhythmus ist nicht kompatibel mit normalen Aktivitäten in der Ausbildung, bei der Arbeit oder im sozialen Leben. Dies hat zur Folge, dass die Funktionsfähigkeit am Tag beeinträchtigt ist, einschließlich einer verminderten Fähigkeit, wach zu bleiben und Schwierigkeiten beim Aufrechterhalten der Aufmerksamkeit. Zusätzlich besteht ein erhöhtes Risiko für Burnout, Depression und Stimmungsschwankungen sowie eine beeinträchtigte Konzentrationsfähigkeit, Kognition und Lernfähigkeit, was zu einer lebenslangen Behinderung führen kann (11, 12). Das Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom wird häufig fehldiagnostiziert und unsachgemäß chronisch mit Schlaftabletten (Hypnotika) für die Nacht, Stimulanzen am Tag und/oder Antidepressiva behandelt, wodurch eine symptomatische Linderung der Vielzahl an Symptomen zu erreichen versucht wird, ohne dabei die zugrunde liegende Pathophysiologie dieser belastenden Erkrankung anzugehen.</p>	
<p>4. Tasimelteon synchronisiert die innere Uhr, die den Schlaf-Wach-Rhythmus während des 24-Stunden-Tages regelt.</p> <p>Primäres Ziel eines jeden Behandlungsansatzes für Non-24 ist es, Patienten zu synchronisieren. Tasimelteon synchronisierte die innere Uhr vieler völlig blinder Patienten nachweislich mit dem 24-Stunden-Tag, wobei 20 Prozent der völlig blinden Patienten eine Synchronisierung innerhalb des ersten Behandlungszyklus erreichten und rund 60 Prozent der völlig blinden Betroffenen nach sieben Monaten Therapie synchronisiert waren (13, 14). Die Behandlung mit Tasimelteon verbesserte</p>	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>durch die Synchronisierung auch die Dauer und die Qualität des Nachtschlafs, verringerte die Dauer des belastenden Tagschlafs und korrigierte die zeitliche Regulierung der Schlafphasen. Die durch Tasimelteon erzielte Synchronisierung ist ein direkter und quantifizierbarer Nutzen für die Patienten, da eine Synchronisierung der inneren Uhr, die den Schlaf-Wach-Rhythmus während eines 24-Stunden-Tages regelt, den Patienten die Möglichkeit gibt, in der Nacht zu schlafen und am Tag wach zu bleiben, um Pflichten in der Ausbildung und im Beruf nachzukommen, sowie soziale Interaktionen zu ermöglichen.</p>	
<p>5. Die Verbesserungen durch Tasimelteon bezüglich des zirkadianen Timings und des Schlaf-Wach-Rhythmus stellen einen quantifizierbaren Nutzen für die Patienten dar.</p> <p>Die beschriebenen Verbesserungen bezüglich des zirkadianen Timings und des Schlaf-Wach-Rhythmus stellen einen quantifizierbaren Nutzen für die Patienten dar. Obgleich nur völlig blinde Personen mit Non-24 die volle Auswirkung dieser chronischen Behinderung einschätzen können, haben auch die meisten sehenden Menschen bereits schon einmal die Auswirkungen einer vorübergehenden Verschiebung zwischen der inneren Uhr und dem 24-Stunden-Tag erlebt. In jedem Frühjahr mit Umstellung auf die Sommerzeit, wodurch eine Vorverschiebung der zirkadianen Phase erforderlich wird, kann innerhalb der folgenden Woche eine erhebliche Zunahme an Herzinfarkten und ischämischen Schlaganfällen festgestellt werden, was im Einklang mit den berichteten negativen Auswirkungen einer akuten zirkadianen Fehlansrichtung auf das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen steht (15-19). In ähnlicher</p>	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Weise verschlechterte sich bei Studenten, die nach dem Zufallsprinzip ausgewählt wurden, um mit dem Unterricht eine Stunde früher zu beginnen, die Leistungsfähigkeit erheblich verglichen mit denjenigen, die ihren Unterrichtsbeginn nicht um eine Stunde vorziehen mussten (20). Bei einem Drittel der beobachteten gesunden Studienteilnehmer zeigte sich, dass eine signifikante Fehlaustrichtung zwischen dem von der inneren Uhr vorgegebenen und dem tatsächlichen Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme zu einer Insulinresistenz führen konnte, die in einem Bereich lag, der typisch für prä-Diabetes ist (21). Wurden Mahlzeiten zu Zeiten eines erhöhten Melatoninspiegels eingenommen – wie dies regelmäßig bei völlig blinden Individuen mit Non-24 vorkommt, deren Schlaf-Wach-Zyklus nicht mit der inneren Uhr synchronisiert ist – konnte dies zu einer verringerten Glukosetoleranz aufgrund der direkten nachteiligen Auswirkungen von Melatonin auf die Insulinsekretion und Insulinsensitivität führen (22, 23). Eine erzwungene chronische De-Synchronisierung zwischen der inneren Uhr und dem Schlaf-Wach-Zyklus mit einhergehender chronischer Schlaf einschränkung und wiederkehrender zirkadianer Phasenverschiebung für nur einige wenige Wochen, führt bei sehenden Menschen zu einer gestörten Glukosetoleranz und Pankreas-β-Zellen-Insuffizienz und ist mit Einschränkungen der Lernfähigkeit verbunden (24, 25).</p> <p>Für völlig blinde Menschen ist eine zirkadiane De-Synchronisierung zwischen der inneren Uhr und dem Schlaf-Wach-Zyklus dauerhaft mit wiederkehrenden Perioden einer zirkadianen Phasenverschiebung verbunden. Dies wirkt sich physiologisch nachteilig auf Prozesse wie Schlaf (wiederkehrende Schlafstörungen), Hormonausschüttung, Im-</p>	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>munfunktion, Metabolismus von Mahlzeiten und Steuerung der Herz-Kreislauffunktion aus und führt zu Beeinträchtigungen bei der Anpassung an den 24-Stunden-Rhythmus des sozialen Umfeldes, welche jedoch für schulische, berufliche und soziale Interaktionen erforderlich ist (11). Während eine umfangreiche epidemiologische Forschung zu den gesundheitlichen Auswirkungen dieser Erkrankung in der kleinen Gruppe völlig blinder Patienten fehlt, wurden bei sehenden Patienten die negativen gesundheitlichen Auswirkungen einer wiederkehrenden zirkadianen Störung durch umfangreiche Forschungen belegt (3). Es kann daher begründet angenommen werden, dass die Wiederherstellung des zirkadianen Rhythmus bei Patienten, die am Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom leiden, langfristig zu positiven gesundheitlichen Auswirkungen führt, was sich jedoch in kurzfristigen klinischen Studien schwer abschätzen und quantifizieren lässt.</p>	
<p>6. Die Synchronisierung durch Tasimelteon bewirkt einen direkten und maßgeblichen Patientennutzen.</p> <p>Neben der zirkadianen Synchronisierung wurden die meisten Daten, die in klinischen Studien mit Tasimelteon erhoben wurden, von Patienten berichtet und beziehen sich auf die Regulierung des Schlaf-Wach-Zyklus. Diese Daten ermöglichen die Quantifizierung des Nutzens der Synchronisierung anhand direkter patientenrelevanter Parameter. Für jene Patienten, die durch Tasimelteon synchronisiert wurden, konnte ein direkter und maßgeblicher Nutzen festgestellt werden. Dieser Patientennutzen ist insbesondere erkennbar im Zusammenhang mit der Reduzierung des belastenden Tagesschlafs aufgrund der Synchronisie-</p>	<p>Aus den Ergebnissen zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen der vorgelegten Studien lassen sich Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tasimelteon nicht ableiten. Zudem wurden Daten zur Lebensqualität im Rahmen der Studien nicht erhoben. Somit kann nicht eingeschätzt werden, wie groß die Belastung durch die Nicht-Synchronisierung für den Patienten ist.</p>

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rung der inneren Uhr durch Tasimelteon. Tasimelteon führt nachweislich in der benannten Patientenpopulation zur Verbesserung des Schlafs in der Nacht und ermöglicht es Patienten, die Tage mit weniger behindernden kompensierenden, und/oder von der inneren Uhr getriebenen Tagschlafphasen, zu genießen, die sonst ihre Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen würden (13). Tatsächlich können durch die Einnahme von Koffein und anderen Stimulanzien am Tag und Schlafmitteln in der Nacht die subjektiven Symptome des Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms bei einigen völlig blinden Patienten verschleiert werden, ohne dabei jedoch die nachteiligen kardio-metabolischen und kognitiven Einflüsse einer akuten und rezidivierenden zirkadianen Fehlausrichtung zu behandeln (3). Deshalb bringt die Synchronisierung einen wesentlichen Patientennutzen bei der Behandlung der zugrunde liegende Ursache des Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms und aller damit verbundenen negativen medizinischen Konsequenzen mit sich (26). Aus diesem Grund sollte das Erreichen der Synchronisierung den Endpunkt in jeder klinischen Studie darstellen, um beurteilen zu können, ob ein Arzneimittel in der Behandlung von Non-24 wirksam ist oder nicht. Ferner sollte die Bewertung des therapeutischen Nutzens und der Wirksamkeit der Behandlung die Auswertung von Schlafparametern beinhalten, die zielgerichtet für die zyklische Natur der Störung entwickelt wurden.</p>	
<p>7. Die Behandlung mit Tasimelteon bietet einen direkten Patientennutzen, indem es völlig blinde Menschen mit Non-24 die Möglichkeit bietet, mit der 24-Stunden-Welt synchron zu leben,</p>	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>um somit ihre Gesundheit zu verbessern und vollständig an Aktivitäten in Ausbildung, Beruf und im sozialen Leben teilzunehmen.</p> <p>Tasimelteon ist indiziert für die Behandlung des Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms bei völlig blinden Patienten, da es aufgrund seiner Wirkung sowohl den der Krankheit zugrunde liegenden Mechanismen (Verlust der zirkadianen Synchronisierung) als auch die klinische Manifestation der Erkrankung (wiederkehrende zyklische Störung des Rhythmus aus Nachtschlaf und Tagwachheit) adressiert. Dieser kritische Punkt lässt sich besser unter Berücksichtigung der Frage einschätzen, ob durch die Verabreichung eines Sedativums/Hypnotikums zur Behandlung der Schlaflosigkeit oder durch den Einsatz von Stimulanzien zur Bekämpfung der Tagesschläfrigkeit bei Non-24, genau dasselbe Ergebnis erreicht werden könnte. Dies wäre sicherlich nicht der Fall, da z.B. das Stimulanz Modafinil zwar imstande ist, die Schläfrigkeit im Zusammenhang mit chronischer Schlafstörung zu verbessern, nicht aber die stoffwechselbedingten Auswirkungen zu mildern (27). Im Gegenzug dazu korrigiert Tasimelteon die zugrunde liegende Ursache von Non-24, wohingegen die Verwendung von Schlafmitteln und Stimulanzien nur teilweise eine symptomatische Linderung verschaffen würde, während die zugrunde liegende Störung weiter erhebliche negative Einflüsse auf stoffwechselbedingte, renale, kardiovaskuläre, immunologische und kognitive Prozesse ausüben würde. Völlig blinde Patienten mit dem Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom sind ebenso wie sehende Menschen ohne Non-24 bestrebt, sich Arbeit zu suchen, einer Ausbildung nachzugehen und sich an sozialen Aktivitäten zu beteiligen. Die</p>	<p>Die dargestellte Abgrenzung von Tasimelteon zu Schlafmitteln und Stimulanzien wird zur Kenntnis genommen, hat jedoch keine konkrete Auswirkung auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nachgewiesene Wirkung von Tasimelteon auf die Synchronisierung und den Schlaf-Wach-Zyklus ermöglicht es Patienten, nicht nur von einem korrigierten Schlaf-Wach-Zyklus zu profitieren, sondern bietet Patienten darüber hinaus die Möglichkeit, sich als aktive Mitmenschen an der 24-Stunden-Welt zu beteiligen. Tasimelteon hat somit einen direkten und erheblichen Nutzen für völlig blinde Patienten, die an dem Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom leiden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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. 12 Z. 1ff.	<p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Es gab 11 Amendments zum Studienprotokoll der Studie SET. Die Protokolländerungen umfassten u. a. die Definition der Endpunkte, die Fallzahl, statistische Aspekte, Ein- und Ausschlusskriterien und die Auswertungspopulationen. Die für diese Nutzenbewertung wesentlichsten Protokolländerungen werden im Folgenden knapp zusammengefasst. [...]“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Endpunkte für das klinische Programm für Tasimelteon wurden in Zusammenarbeit mit Experten für zirkadiane Rhythmusstörungen und in Diskussionen mit der FDA entwickelt. Die entwickelten Endpunkte schließen sowohl die zugrunde liegenden Mechanismen der Störung, als auch die Synchronisierung sowie das klinische Ergebnis für die Schlaf-Wach-Parameter und die gesamte Wirkungsweise ein, wodurch die Outcome Parameter spezifisch für Non-24 sind.</p> <p>Vor der SET-Studie umfasste die größte untersuchte Patientengruppe mit Non-24 rund 10 Personen (28-30). Demzufolge konnte</p>	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>die Eignung der klinischen Endpunkte in den Studien weder vollständig definiert noch umfassend verstanden werden. Nach Einschluss von Patienten in die SET-Studie und Prüfung der Screening-Daten konnte Vanda ein besseres Verständnis für Non-24 entwickeln und feststellen, dass herkömmliche Schlafendpunkte, wie die bloße Schlafdauer, sich nicht zur Beurteilung der spezifischen Merkmale der zyklischen Natur von Non-24 eigneten.</p> <p>Keine der genannten Änderungen oder deren Zeitpunkt kompromitierte die Endpunkte der klinischen Studie, was auch von den beteiligten Zulassungsbehörden, einschließlich der EMA, bestätigt wurde.</p>	
S. 19 Z. 1ff.	<p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung: <i>„Tabelle 5: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte [...]</i> <i>Keiner der in den Studien SET und RESET berichteten Endpunkte wird als patientenrelevant erachtet. Die Endpunkte Synchronisierung, Veränderung der (UQ-)dTSD, der (LQ-)nTST und die Veränderung im CGI-C werden dennoch in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt, da sie eventuell Hinweise auf Veränderungen</i></p>	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>patientenrelevanter Endpunkte geben können.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Wir schätzen die Absicht des G-BAs, die beobachteten Verbesserungen für die erhobenen Endpunkte in für Patienten relevante Ergebnisse zu übersetzen. Da es sich bei Non-24 um eine Störung des zirkadianen Timings handelt, führte die Korrektur der zugrunde liegenden Störung durch Synchronisierung zu Verbesserungen des Timings des Schlaf-Wach-Rhythmus und bietet Patienten somit die Möglichkeit, sich an Ausbildung, Arbeit und am sozialen Leben der 24-Stunden-Welt zu beteiligen.</p> <p>Wie im weiteren Verlauf genauer erläutert wird, betrachtet Vanda alle Endpunkte in der klinischen Studie, die Verbesserungen bzgl. des zirkadianen Nicht-24-Schlaf-Wach-Syndroms erfassen, als klinisch relevant und patientenrelevant. Deshalb werden wir jeden Endpunkt im Verlauf dieser Stellungnahme gesondert behandeln.</p> <p>Positive Veränderungen in Tages- und Nachtschlaf-Parametern zeigten alle Verbesserungen bzgl. der von Patienten wahrgenommenen Non-24 Symptome. Auch im Beratungsgespräch vom 28. Oktober 2015 führt der G-BA im Kontext der Beschreibung von Endpunkten für die Indikation Non-24 aus, dass zu den patientenre-</p>	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>levanten Morbiditätsendpunkten „Schlafqualität (z.B. Insomnie, Hypersomnie)“ sowie „Tagesmüdigkeit“ gehören (31). Es ist unser Verständnis, dass insbesondere die Endpunkte <i>LQ-nTST und nTST</i> sowie <i>UQ-dTSD und dTSD</i> patientenrelevante Morbiditätsendpunkte gemäß dieser G-BA Beschreibung darstellen.</p> <p>Bei Non-24 ist die wichtigste Bewertung, diejenige, die die Besserung der zugrunde liegenden Ursache erfasst, nämlich die Synchronisierung mit dem 24-Stunden Tag. Wie im weiteren Verlauf noch detaillierter ausgeführt wird, konnte bei 8 von 40 Patienten (20%) in der SET-Studie eine Synchronisierung im 1. Monat und bei 10 von 17 (59%) im 7. Monat, während der Run-In Phase der RESET-Studie erzielt werden. Diese Ergebnisse zeigen, dass Tasimelteon imstande ist, die innere Uhr (Masterclock) zu synchronisieren und somit die zugrunde liegende Ursache der Störung anzugehen, die sich in Form von Schlaf-Wach-Symptomen bei Patienten manifestiert.</p> <p>Mit Verweis auf die Fußnote in Tabelle 5 möchten wir darauf hinweisen, dass im AMNOG-Dossier, unter Berücksichtigung der Ergebnisse des G-BA Beratungsgesprächs vom 28. Oktober 2015, alle primären und sekundären Endpunkte dargestellt wurden, die</p>	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>wir im Non-24 Kontext als relevant erachtet haben. Der Endpunkt nTST wird als nicht relevant erachtet, da die zyklischen Zeiträume mit gutem Schlaf gefolgt von schlechtem Schlaf die Bewertung der Wirkung von Tasimelteon bei dieser Krankheit verwässern. Wie im CSR angemerkt, war LQ-nTST ein präspezifizierter sekundärer Wirksamkeitsendpunkt, da er eine spezifischere Bewertung für die schubförmigen und remittierenden zirkadianen Schlafprobleme bei Patienten mit Non-24 erlaubt als die typischen Messungen, die in Studien zu Schlafstörungen wie nTST, Zeit bis zum Einschlafen oder die Zeit des Aufwachens nach dem Schlafen verwendet werden.</p> <p>Insgesamt lag der durchschnittliche Wert für LQ-nTST bei 3,3 Stunden und das obere Schlafquartil wies einen Durchschnittswert von 7,1 Stunden auf. Der beobachtete Durchschnitt für das obere Quartil entspricht dem Wert, den man für den gesamten Nachtschlaf bei einer normal gesunden Population und für das obere Schlafquartil bei einer zirkadianen Störung wie Non-24 erwarten würde. Die Erfassung von LQ-nTST wird nicht durch Nächte mit gutem Schlaf gestört, wenn die zirkadiane Phase eines Patienten vorübergehend mit dem 24-Stunden-Tag synchron ist. Erwartungsgemäß zeigten post-hoc Analysen für nTST, dass es für die Erfassung von nTST in</p>	<p>Die Berechnung der Nacht-Gesamtschlafzeit (LQ-)nTST erfolgte anhand von zwei Fragen des Post-Schlaf-Fragebogens (PSQ). Eine Validierung des Fragebogens wurde nicht vorgelegt. Es gibt keine Angaben zur Praktikabilität und Verständlichkeit für die Anwender. Grundsätzlich ist die Schlafdauer nur in Verbindung mit der Schlafqualität als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen. Da der Endpunkt (LQ-)nTST keine Rückschlüsse zur Schlafqualität ermöglicht, wird dieser alleine als nicht patientenrelevant eingeschätzt. Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens sind demzufolge nicht ableitbar.</p>

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>der Placebo-Gruppe einen signifikanten Studieneffekt gab, mit einer Differenz für nTST zwischen Baseline und Randomisierung von 0,4 Stunden (24,2 Minuten, $p = 0,0012$). Der Tasimelteon-Arm wies eine durchschnittliche Steigerung von 0,7 Stunden pro Nacht (42,5 Minuten, $p < 0,001$) auf. Insgesamt erlebten mit Tasimelteon behandelte Patienten eine größere numerische Verbesserung des durchschnittlichen Nachtschlafs von 0,3 Stunden (18,2 Minuten, $p = 0,0765$) verglichen mit Placebo.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Mit dieser Stellungnahme wird Vanda weitere Informationen und ergänzende Daten zur Patientenrelevanz der in der SET und RE-SET Studie erhobenen Endpunkten liefern.</p> <p>Vanda schlägt vor, dass auf der Grundlage zusätzlicher Unterlagen, die im Folgenden diskutiert werden, der G-BA im weiteren Nutzenbewertungsverfahren solche Endpunkte als patientenrelevant berücksichtigt, die eine Verbesserung der zirkadianen Schlaf-Wach-Störung Non-24 erfassen.</p>	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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. 19 Z. 5ff.	<p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Der Endpunkt Veränderung von MoST verarbeitet Informationen aus den Endpunkten Veränderung der dTSD und der nTST. Der Endpunkt Sleep-/Wake-Response ist eine Responderanalyse, in der Patienten berücksichtigt werden, die bestimmte Grenzwerte der Veränderung der (UQ-)dTSD und der (LQ-)nTST erfüllen. Eine Rationale für diese Grenzwerte wird nicht angegeben. Diese Endpunkte liefern keine zusätzlichen Informationen über den Nutzen von Tasimelteon für Patienten mit Non-24 und werden in der vorliegenden Nutzenbewertung aus diesem Grund nicht dargestellt.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der Endpunkt Mittelpunkt des Schlafes (MoST) stellt dar, wann im Durchschnitt die Schlafphasen auftraten. Daher gilt MoSt als direkter Ausdruck des zugrunde liegenden Mechanismus der Störung und stellt demzufolge einen direkten Parameter zur Bewertung des Patientennutzens dar. dTSD und nTST erfassen lediglich die Schlafdauer, nicht aber, wann die Schlafphasen eingetreten sind. Da es sich bei Non-24 um eine Störung der zirkadianen Rhythmik handelt, erlaubt eine Verbesserung von MoST den Patienten in einer 24-Stunden-Umgebung an Ausbildung, Arbeit und sozialem</p>	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>Leben frei teilzuhaben.</p> <p>Die Verwendung der Grenzwerte von 90 Minuten für UQdTST und LQnTST wurden in Absprache mit der FDA entwickelt. Der 90 Minuten Cut-Off stellt einen unbestrittenen, klinisch sinnvollen Nutzen dar. Bisher gab es keinen therapeutischen Wirkstoff, der mit einem derartigen Ausmaß der Verbesserung zugelassen wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>MoSt ist ein direkter Parameter des zugrunde liegenden Mechanismus der Störung und sollte demzufolge als direkter, patientenrelevanter Endpunkt innerhalb der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	
S.21 Z. 36ff. und S. 41 Z. 36ff.	<p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität</i></p> <p><i>Endpunkt: SET und RESET: (Nicht-)Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus anhand des Melatonin-Metaboliten aMT6s und Cortisols im Urin</i></p> <p><u>Validität:</u></p>	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>Die mittels Melatonin oder Cortisol berechnete τ-Länge ist ein Biomarker, der in der Diagnostik von Non-24 und anderen mit dem zirkadianen Rhythmus in Verbindung stehenden Schlafstörungen angewendet wird [3,4]. Er ist jedoch nicht als patientenrelevanter Endpunkt validiert.</i></p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> <i>Der Endpunkt wird nicht als patientenrelevant bewertet.“</i></p> <hr/> <p><i>„In den primären Endpunkten beider Studien wurde die Synchronisierung der Patienten der Tasimelteon-Gruppe und der Placebo-Gruppe an einen 24-Stunden-Schlaf-Wach-Rhythmus verglichen. Die mittels Melatonin oder Cortisol berechnete τ-Länge ist ein Biomarker, der in der Diagnostik von Non-24 und anderen mit dem zirkadianen Rhythmus in Verbindung stehenden Schlafstörungen angewendet wird [3,4]. Er ist jedoch nicht als patientenrelevanter Endpunkt validiert.“</i></p> <p>Anmerkung:</p>	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>Als Biomarker wird ein objektiv gemessener Indikator eines biologischen Prozesses bezeichnet. Die Bestimmung der Synchronisierung ist ein direkter Parameter und nicht ein bloßer Biomarker des zugrundeliegenden Prozesses. Der Parameter tau bezeichnet hierbei die Periodenlänge des intrinsischen zirkadianen Zyklus („innere Uhr“) eines Menschen. Ursächlich für Non-24 ist eine tau-Länge ungleich 24,0. Da die Bestimmung von tau direkt die zirkadiane Periode misst, ist diese Bestimmung ein unmittelbarer Ausdruck der Erkrankung. Folglich kann tau nicht als Surrogat Parameter im Sinne eines Biomarkers von Non-24 bezeichnet werden. Der Verlust der Synchronisierung und das Unvermögen der inneren Uhr, die Synchronisierung wiederherzustellen, sind der Kern von Non-24, woraus sich alle anderen Schlaf-/Wachparameter ableiten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Primäres Ziel eines jeden Behandlungsansatzes von Non-24 ist es, den zirkadianen Rhythmus zu synchronisieren. Aus diesem Grund schlägt Vanda vor, dass der Endpunkt <i>Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus anhand des Melatonin-Metaboliten aMT6s und Cortisols im Urin</i> als patientenrelevanter Endpunkt im weiteren Verlauf des Nutzenbewertungsverfahrens Berücksichtigung findet.</p>	<p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde vorgetragen, dass die Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus mittels der Konzentrationen von 6-Sulfatoxymelatonin (aMT6s) und Cortisol im Urin dargestellt werden kann. Dieser Surrogatparameter wird in der Diagnostik von Non-24 und anderen mit dem zirkadianen Rhythmus in Verbindung stehenden Schlafstörungen angewendet. Er ist jedoch nicht als patientenrelevanter Endpunkt validiert und wird somit als nicht patientenrelevanter Endpunkt bewertet. Demzufolge können anhand der Konzentrationen von aMT6s und Cortisol im Urin keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p>

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>S. 23 Z. 11ff. und S. 42 Z. 17ff.</p>	<p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität Endpunkt: SET und RESET: Veränderung von LQ-nTST und nTST [...]</i></p> <p><u>Operationalisierung:</u></p> <p><i>Es wurde nicht eindeutig dargelegt, welche Fragen des PSQ für die Berechnung der (LQ-)nTST herangezogen wurden (nur Frage 7 oder z. B. auch Fragen 2, 3, 5, 6).</i></p> <p><u>Validität:</u></p> <p><i>Die Werte der nTST und LQ-nTST berechnen sich aus den Ergebnissen des PSQ, den die Patienten täglich morgens mittels IVRS beantworteten. Der Fragebogen setzt sich sowohl aus Fragen zur Dauer des Schlafes als auch zu Fragen der Qualität des Schlafes zusammen. Eine Validierung des Fragebogens zumindest zur Praktikabilität und Verständlichkeit für die Anwender wurde nicht vorgelegt.</i></p> <p><u>Patientenrelevanz:</u></p> <p><i>Grundsätzlich sind Schlafdauer und Schlafqualität als patientenre-</i></p>	<p>Eine Validierung des Fragebogens wurde nicht vorgelegt. Es gibt keine Angaben zur Praktikabilität und Verständlichkeit für die Anwender.</p>

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>levante Endpunkte anzusehen. Angaben über die Dauer des Schlafes der Patienten sollten um Angaben zur Qualität des Schlafes ergänzt werden. Laut Angaben des pU im Dossier und den Studienunterlagen, wurde für den Endpunkt (LQ-)nTST lediglich die Dauer des Schlafes erfasst. Aufgrund der Nichtberücksichtigung der Schlafqualität wird der Endpunkt (LQ-)nTST nicht als patientenrelevant eingeschätzt. Dennoch wird (LQ-)nTST in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt, da die Ergebnisse zu den Schlafzeiten am Tag und in der Nacht Hinweise auf den Nutzen von Tasimelteon liefern können.“</i></p> <hr/> <p><i>„Obwohl der PSQ, der zur Erfassung der LQ-nTST herangezogen wurde, auch Fragen zur Schlafqualität erfasste, wurden diese Aspekte nicht in der Analyse der Wirksamkeit von Tasimelteon berücksichtigt. Die reine Verlängerung der Schlafzeit ist ohne Kenntnis der Entwicklung der Schlafqualität nicht ausreichend, um den Nutzen von Tasimelteon abzuschätzen.“</i></p> <p>Anmerkung:</p>	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>Anmerkung zur Operationalisierung</u></p> <p>LQ-nTST basiert auf den PSQ Fragen 7 und 1. Wenn der Befragte antwortet, dass er nicht geschlafen hat, dann liegt der nTST für diese Nacht bei 0, andernfalls wird für nTST der Wert angesetzt, der in Frage 7 angegeben wird.</p> <p>Die Methode zur Berechnung des LQ-nTST wird nachstehend beschrieben. Bei einer gegebenen Person werden alle nicht fehlenden Werte (müssen >70% eines zirkadianen Zyklus sowohl für Ausgangswerte als auch für randomisierte Daten enthalten) der gesamten Nachtschlafzeit vom kleinsten bis zum größten Wert geordnet. Die ersten 25% (Obergrenze (Anzahl der nicht-fehlenden Werte)/4) der Aufzeichnungen werden so gekennzeichnet, dass sie zum unteren Quartil der gesamten Nachtschlafzeit gehören. Der Durchschnitt dieser Werte wird berechnet und dieses Ergebnis wird als LQ-nTST bezeichnet. Dieses Verfahren wird für die Screening- und die doppelblinde Phase der Studie angewandt.</p> <p>Nehmen wir z. B, an, dass eine gegebene Person 21 nTST Ausgangsaufzeichnungen hat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6,75; 6,75; 1; 1; 6,75; 1,083; 7,167; 0,833; 7,083; 7,983; 7; 	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>7; 7,833; 7; 7,667; 7,183; 7; 7,067; 7; 7,183; 7</p> <p>Wir müssen sie in der richtigen Reihenfolge anordnen und dann die ersten 25% der Aufzeichnungen auswählen (*), d. h. Obergrenze (21/4) = 6 Aufzeichnungen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,833*; 1*; 1*; 1,083*; 6,75*; 6,75*; 6,75; 7; 7; 7; 7; 7; 7; 7,067; 7,083; 7,167; 7,183; 7,183; 7,667; 7,833; 7.983 <p>Die mit einem (*) gekennzeichneten Werte würden im unteren Quartil der gesamten Nachtschlafzeit-Analyse berücksichtigt und deren Durchschnitt errechnet werden, um den LQ-nTST von 2,91 des Patienten zu erhalten. (Hinweis: nur zwei von drei 6,75 Werten wurden markiert, da diese bereits ausreichen, um das 25. Perzentil zu repräsentieren).</p> <p><u>Anmerkung zur Validität</u></p> <p>Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der damit verbundenen Herausforderung, diese Population für Studien zu gewinnen, wäre es nicht möglich gewesen, den PSQ-Fragebogen in einer Patientenpopulation mit Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom zu validieren.</p>	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>Unabhängig davon sind die in diesem Fragebogen enthaltenen Variablen häufig verwendete und anerkannte Schlafendpunkte. Des Weiteren sind nTST sowie LQ-nTST keine von diesem Fragebogen abgeleiteten Variablen.</p> <p><u>Anmerkung zur Patientenrelevanz</u></p> <p>Die allgemeine Schlafqualität in den SET- und RESET-Studien wurde gemessen anhand der PSQ Frage 8, die lautete „Wie würden Sie Ihre allgemeine Schlafqualität in der vergangenen Nacht beschreiben?“. Die Schlafqualität war statistisch gesehen sowohl für die Analyse- als auch für die ITT*-Population signifikant besser in der Tasimelteon- Gruppe verglichen mit Placebo ($p=0,0086$ bzw. $p=0,0022$). Bei der Analyse der Schlafqualität in den Nächten, die den LQ-nTST ausmachen, sind die Ergebnisse sogar noch signifikanter, wodurch sich bestätigt, dass es sich um ein im höchsten Maße patientenrelevantes Ergebnis handelt ($p < 0,0001$ in der Analysepopulation und $p = 0,0005$ in der ITT*-Population). Die Analyse der Schlafqualität in den schlechtesten Nächten, d. h. in den Nächten, die das untere Quartil des Nachtschlafs ausmachen, ist eine ausgezeichnete Möglichkeit, um sowohl die Schlafqualität als auch die Schlafdauer zu verstehen; wir stimmen mit den G-BA deshalb</p>	<p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nach 5. Kapitel § 19 Verfo reichte der pharmazeutische Unternehmer mit seiner Stellungnahme ausschließlich Daten zur Frage 8 aus dem PSQ-Fragebogen ein. Auf dieser Basis ist eine umfassende Beurteilung der Schlafqualität nicht möglich. In der Nutzenbewertung konnten diese Daten zudem nicht berücksichtigt werden, da diese dem pharmazeutischen Unternehmer bereits seit November 2013 zur Verfügung standen. Zu diesem Zeitpunkt sind die Daten der FDA vorgelegt worden. Eine zusätzliche Bewertung von im Stellungnahmeverfahren eingereichten Daten ist gemäß der Verfahrensordnung nur dann vorgesehen, wenn es sich um Gesichtspunkte der Nutzenbewertung, insbesondere neuere wissenschaftliche Erkenntnisse, handelt, die sich zeitlich nach Einreichen des Dossiers ergeben haben (5. Kapitel § 19 Abs. 2 S. 4 Nr. 1 Verfo). Im Rahmen des Beratungsverfahrens wurde der pharmazeutische Unternehmer darüber informiert, dass Daten zur Schlafqualität als patientenrelevant betrachtet werden und daher im Dossier einzureichen sind.</p>

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>dahingehend überein, dass diese Herangehensweise wichtig ist, um die Ergebnisse aus einer patientenrelevanten Perspektive zu verstehen.</p> <p>SET-Studie - Analyse der Änderung der Schlafqualitätsdaten zur Baseline (SQ)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th style="background-color: #4f81bd; color: white;">Endpunkte</th> <th style="background-color: #4f81bd; color: white;">Populationen</th> <th style="background-color: #4f81bd; color: white;">Tasimelteon</th> <th style="background-color: #4f81bd; color: white;">Placebo</th> <th style="background-color: #4f81bd; color: white;">Unterschied</th> <th style="background-color: #4f81bd; color: white;">p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SQ</td> <td>Analyse (72)</td> <td>-0,293</td> <td>-0,106</td> <td>-0,186</td> <td>0,0086</td> </tr> <tr> <td></td> <td>ITT* (84)</td> <td>-0,303</td> <td>-0,099</td> <td>-0,204</td> <td>0,0022</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">SQ der schlechtesten 25 % der Schlaf-tage</td> <td>Analyse (72)</td> <td>-0,346</td> <td>-0,017</td> <td>-0,329</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>ITT* (84)</td> <td>-0,346</td> <td>-0,050</td> <td>-0,296</td> <td>0,0005</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkte	Populationen	Tasimelteon	Placebo	Unterschied	p-Wert	SQ	Analyse (72)	-0,293	-0,106	-0,186	0,0086		ITT* (84)	-0,303	-0,099	-0,204	0,0022	SQ der schlechtesten 25 % der Schlaf-tage	Analyse (72)	-0,346	-0,017	-0,329	<0,0001	ITT* (84)	-0,346	-0,050	-0,296	0,0005	
Endpunkte	Populationen	Tasimelteon	Placebo	Unterschied	p-Wert																										
SQ	Analyse (72)	-0,293	-0,106	-0,186	0,0086																										
	ITT* (84)	-0,303	-0,099	-0,204	0,0022																										
SQ der schlechtesten 25 % der Schlaf-tage	Analyse (72)	-0,346	-0,017	-0,329	<0,0001																										
	ITT* (84)	-0,346	-0,050	-0,296	0,0005																										

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>Darüber hinaus erlebten mit Placebo behandelte Patienten in der RESET-Studie eine wesentlich schlechtere Schlafqualität als Patienten, die eine kontinuierliche Behandlung mit Tasimelteon erhielten (siehe nachstehende Tabelle), obwohl sich nur 10 Patienten in jeder Gruppe befanden.</p> <p>RESET-Studie – Analyse der Änderung der Ausgangsdaten zur Schlafqualität (SQ)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th style="background-color: #4f81bd; color: white;">Endpunkte</th> <th style="background-color: #4f81bd; color: white;">Populationen</th> <th style="background-color: #4f81bd; color: white;">Tasimelteon</th> <th style="background-color: #4f81bd; color: white;">Placebo</th> <th style="background-color: #4f81bd; color: white;">Unterschied</th> <th style="background-color: #4f81bd; color: white;">p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SQ</td> <td>ITT (20)</td> <td>0,119</td> <td>0,519</td> <td>0,4</td> <td>0,0465</td> </tr> <tr> <td>SQ der schlechtesten 25 % der Schlaf-tage</td> <td>ITT (20)</td> <td>0,179</td> <td>0,8</td> <td>0,621</td> <td>0,0271</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkte	Populationen	Tasimelteon	Placebo	Unterschied	p-Wert	SQ	ITT (20)	0,119	0,519	0,4	0,0465	SQ der schlechtesten 25 % der Schlaf-tage	ITT (20)	0,179	0,8	0,621	0,0271	
Endpunkte	Populationen	Tasimelteon	Placebo	Unterschied	p-Wert															
SQ	ITT (20)	0,119	0,519	0,4	0,0465															
SQ der schlechtesten 25 % der Schlaf-tage	ITT (20)	0,179	0,8	0,621	0,0271															

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt LQ-nTST stellt einen spezifischen Parameter bei zirkadianen Schlaf-Rhythmus-Störungen wie Non-24 dar und ermöglicht es, Zustandsverbesserungen bei Patienten nachzuweisen, die sich in Peak-Phasen fehlender Synchronisierung befinden. Im Beratungsgespräch vom 28. Oktober 2015 stellt der G-BA fest, dass „Schlafqualität (z.B. Insomnie, Hypersomnie)“ als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt in der Indikation Non-24 definiert werden kann (31). Nicht zuletzt aufgrund der ergänzend vorgelegten Daten, welche statistisch signifikante Verbesserungen der Schlafqualität bei mit Tasimelteon behandelten Patienten gegenüber Placebo zeigen, schlägt Vanda vor, dass der G-BA den Endpunkt LQ-nTST als patientenrelevanten Endpunkt im weiteren Verlauf des Nutzenbewertungsverfahrens berücksichtigt.</p>	
S. 24 Z. 21ff.	<p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität</i> <i>Endpunkt: SET und RESET: Veränderung von UQ-dTSD und dTSD</i> <i>[...]</i></p>	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>Patientenrelevanz:</u></p> <p><i>Tagesmüdigkeit ist ein häufiges Symptom bei Patienten mit Non-24. Naps können ein Zeichen von Tagesmüdigkeit sein, müssen aber nicht zwangsläufig eine Auswirkung von Tagesmüdigkeit der Patienten sein. Daten zur Lebensqualität wären zusätzlich erforderlich, um die Belastung durch Naps am Tage einzuschätzen. Aus diesem Grund wird der Endpunkt (UQ-)dTSD nicht als patientenrelevant eingeschätzt. Dennoch wird (UQ-)dTSD in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt, da die Ergebnisse zu den Schlafzeiten am Tag und in der Nacht Hinweise auf den Nutzen von Tasimelton liefern können.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Schlafbereitschaft wird von zwei Funktionen gesteuert; der homeostatischen und der zirkadianen (5): Die homeostatische Funktion ist der Antrieb für eine gesteigerte Schlafneigung während des Tages, wenn der Nachtschlaf unzureichend war. Hingegen ist die zirkadiane Funktion der Antrieb für eine gesteigerte Schlafneigung während des Tages, wenn eine De-Synchronisierung vorliegt. „Nickerchen“ haben in der Umgangssprache eine positive Konnotation und können als wünschenswert wahrgenommen werden. Bei</p>	<p>Tagesmüdigkeit ist ein häufiges Symptom bei Patienten mit Non-24. Naps (Schlafereignis, das länger als 5 Minuten andauert) können ein Zeichen von Tagesmüdigkeit sein, müssen aber nicht zwangsläufig eine Auswirkung von Tagesmüdigkeit der Patienten sein. Um die Belastung der betroffenen Patienten durch Naps am Tage einzuschätzen zu können, wären zusätzlich Daten zur Lebensqualität erforderlich gewesen. Aus diesem Grund kann die Patientenrelevanz des Endpunktes (UQ-)dTSD nicht beurteilt werden.</p>

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>Non-24 sind kompensierende und von der inneren Uhr gesteuerte Tagschlafphasen jedoch die direkte Folge der zirkadianen De-Synchronisierung vom 24-Stunden Tag und können nicht als bloße „Nickerchen“ verstanden werden. Völlig blinde Patienten mit Non-24 leiden besonders stark, wenn ihre innere Uhr de-synchronisiert ist und sie zu Zeiten der Höchstwerte von Melatonin wach sind ($p = 0,02$) (11). Erschwerend dazu führt die fehlende Synchronisierung der inneren Uhr zu Wachheit in der Nacht, die völlig blinde Menschen mit Non-24 zusätzlich bei dem Versuch beeinträchtigt, am Tag trotz eines nicht-synchronisierten Rhythmus wach zu bleiben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Vanda möchte hervorheben, dass Schlafepisoden während des Tages („napping“) als direkte Folge einer Fehlausrichtung des zirkadianen Rhythmussystems aufgrund von Non-24 verstanden werden sollte. Bei Non-24 Patienten kann demnach Tagesschlaf („Naps“) nicht als beabsichtigte Nickerchen betrachtet werden, sondern ist die Konsequenz einer exzessiven Tagesmüdigkeit/Tagesschläfrigkeit bzw. nächtlicher Schlaflosigkeit aufgrund eines nicht synchronisierten Schlaf-Wach-Rhythmus. Analog zu diesem Verständnis definiert der G-BA im Beratungsgespräch vom 28. Oktober 2015 „Tagesmüdigkeit“ als patientenrelevanten Morbi-</p>	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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)
	ditätsendpunkt für die Indikation Non-24 (31). Deshalb schlägt Vanda vor, dass die Endpunkte UQ-dTSD und dTSD als patientenrelevante Endpunkte im weiteren Verlauf des Nutzenbewertungsverfahrens berücksichtigt werden.	
S. 25 Z. 9ff. und S.42 Z. 1ff, und S. 43 Z. 17ff.	<p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität</i></p> <p><i>Endpunkt: SET: Veränderung im CGI-C</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><u>Patientenrelevanz:</u></p> <p><i>Der Endpunkt CGI-C ist als patientenrelevanter Endpunkt ungeeignet, da der Gesundheitszustand der Patienten von diesen selbst besser eingeschätzt werden kann, als durch den Arzt. Dennoch wird der Endpunkt als Anhaltspunkt für die Entwicklung des Gesundheitszustandes der Patienten in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.“</i></p> <hr/>	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>“Clinical Global Impression-Change (CGI-C) (nur in Studie SET). Keiner der untersuchten Wirksamkeitsendpunkte wird als patientenrelevant eingeschätzt, die Schlafzeiten am Tag und in der Nacht können jedoch Hinweise auf den Nutzen von Tasimelteon liefern.“</i></p> <hr/> <p><i>„Der Endpunkt CGI-C wird jedoch als ungeeignet eingeschätzt, um patientenrelevante Veränderungen abzubilden, da der Gesundheitszustand der Patienten von diesen selbst besser eingeschätzt werden kann als durch den Arzt.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Bei der Bewertung des CGI-C lagen den Ärzten klar definierte und strukturierte Parameter vor, um den Zustand der Patienten einzuschätzen, welche während der klinischen Untersuchung und Beratung der Patienten erhoben wurden. Der CGI-C spiegelt daher das Wohlbefinden des Patienten wider und stellt somit ein vom Patienten selbst berichtetes Outcome dar. In der SET-Studie waren die Ärzte bezüglich der Behandlungsarme verblindet, wodurch mögliche Verzerrungspotenziale im Kontext dieses Endpunkts bestmög-</p>	<p>Mit dem CGI-C wird die Veränderung des klinischen Gesamteindrucks des Patienten durch einen Prüfarzt bewertet. Die Veränderung wird anhand einer 7 Punkte Skala von sehr starke Verbesserung bis sehr starke Verschlechterung eingeschätzt. In der Indikation Non-24 ist eine Einschätzung der Veränderung des Gesundheitszustandes im Rahmen eines Patient-Reported-Outcomes durch den Patienten selbst möglich und wird als geeigneter erachtet. Eine Beurteilung durch den Prüfarzt wird hier nicht als ausrei-</p>

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>lich verhindert werden konnten. In diesem Zusammenhang sei angemerkt, dass die FDA und andere Zulassungsbehörden vom Prüfarzt berichtete Patienten Outcomes akzeptieren, sofern diese durch zuverlässige und detaillierte Verfahren erhoben wurden.</p> <p>Zusätzlich können ergänzende Daten zur Verfügung gestellt werden, die die Verwendung des Endpunkts CGI-C unterstützen. Eine multizentrische Open-Label-Studie (Studie 3202) wurde von Vanda in Frankreich durchgeführt, um die langfristige Sicherheit und Verträglichkeit von Tasimelteon 20 mg bei Non-24 zu evaluieren. Blinde Menschen ohne Lichtwahrnehmung und mit Schlafbeschwerden erhielten 52 Wochen lang und für bis zu 3 Jahre in einer optionalen Erweiterungsstudie vor dem Schlafengehen 20 mg Tasimelteon. Die Beurteilung der Sicherheit umfasste die Erhebung unerwünschter Ereignisse (AEs), Suizidgedanken oder -verhalten, Vitalparameter, Laborwerte, Elektrokardiogramme und körperliche Untersuchungen. Bewertungen der Wirksamkeit umfassten den Clinical Global Impression-Change (CGI-C), den Patient Global Impression of Change (PGI-C) bezüglich des Nachtschlafs und den PGI-C bezüglich des Tagschlafs.</p> <p>Mit Stand 20. Juni 2016 haben 38 (70,0%) von 54 rekrutierten Patienten die 52-wöchige Primärstudie abgeschlossen, 30 Patienten</p>	<p>chend und patientenrelevant angesehen. Dies gilt umso mehr, da in den Studienprotokollen nicht festgelegt wurde, wie die Beurteilung durch den Prüfarzt standardisiert zu erfolgen hat.</p>

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>gingen in die Erweiterungsphase (85,7%) und 20 (66%) blieben auf Therapie (N=30, Mittelwert 140; Range von 1 Tag bis 231 Wochen). Es wurden keine bedeutsamen Signale bezüglich der Sicherheit identifiziert. Bereits in Woche 8 (N = 47) berichteten die meisten Patienten eine Verbesserung des Endpunkts PGI-C-Nachtschlaf (79%), des Endpunkts PGI-C-Tagschlaf (60%) sowie des Endpunkts CGI-C (77%) mit einer kontinuierlichen Verbesserung bis Woche 208 (N = 18) (PGI-C-Nachtschlaf 94%; PGI-C-Tagschlaf 72%; CGI-C 100%). Es konnten Korrelationen zwischen dem CGI-C und dem PGI-C-Nachtschlaf (0,56 zu 0,87) sowie zwischen dem CGI-C und PGI-C-Tagschlaf (0,45 zu 0,66) festgestellt werden, wodurch eine Übereinstimmung zwischen der vom Arzt durchgeführten und der vom Patienten selbst berichteten Bewertung in Bezug auf die Verbesserung der Non-24 Symptome gezeigt werden konnte. Dies zeigt demzufolge, dass Ärzte bei der Bewertung von Patienten gemäß einer strukturierten Überprüfung die von Patienten berichteten Verbesserungen effektiv bewerten können. Folglich kann der Endpunkt CGI-C als eine validierte Bewertungsmethode für die Erfassung einer Verbesserung bezeichnet werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Vanda schlägt vor, dass der G-BA auf Grundlage der ergänzend</p>	

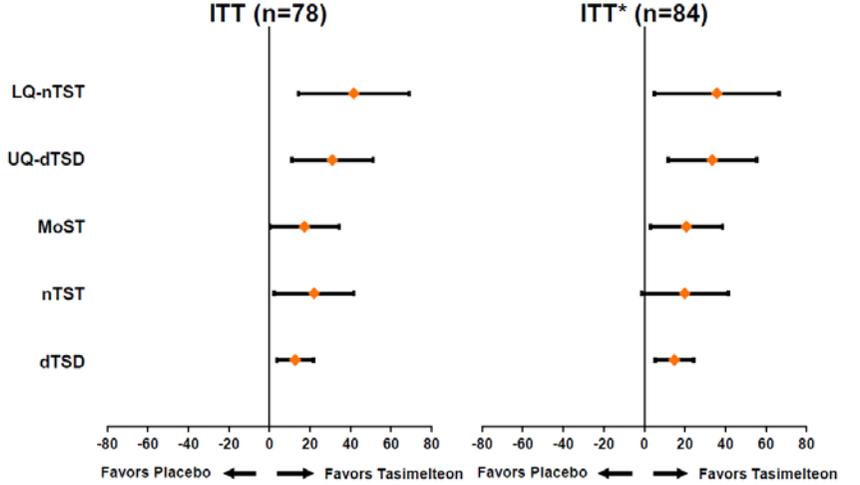
Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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)
	vorgelegten Daten den Endpunkt CGI-C als patientenrelevanten Endpunkt im weiteren Verlauf des Nutzenbewertungsverfahrens berücksichtigt.	
S. 27 Z. 21ff.	<p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Der pU hat im Dossier Daten für die Population aller randomisierten Patienten (ITT-Population) für diese Endpunkte vorgelegt. Diese Auswertungen sind jedoch in den Studienunterlagen nicht abgebildet. Aus diesem Grund werden in der vorliegenden Nutzenbewertung für die sekundären Endpunkte der Studie SET sowohl die Post-hoc Analyse auf Basis aller randomisierten Patienten als auch die Analyse auf Basis der Analysis-Population dargestellt. In der Studie RESET war die primäre Auswertungspopulation für alle Endpunkte die mITT-Population, die der ITT-Population entsprach. Die Safety-Population wurde in beiden Studien zur Auswertung aller sicherheitsrelevanten Endpunkte herangezogen.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Um Missverständnissen vorzubeugen, möchten wir die folgende</p>	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>						
	<p>Klarstellung über die unterschiedliche Nomenklatur anführen, die im Kontext der Diskussion der Studienergebnisse genutzt wird.</p> <table border="1" data-bbox="282 657 1160 1031"> <thead> <tr> <th data-bbox="282 657 721 711"><u>G-BA Nomenklatur</u></th> <th data-bbox="730 657 1160 711"><u>Vanda Nomenklatur</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="282 718 721 794">ITT Population = alle randomisierten Patienten.</td> <td data-bbox="730 718 1160 794">ITT* = alle randomisierten Patienten.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 801 721 1031">Modifizierte ITT-Population (mITT-Population) = alle randomisierten Patienten, die eine kalkulierte τ-Länge in der Randomisierungsphase hatten</td> <td data-bbox="730 801 1160 1031">ITT Population = alle randomisierten Patienten die eine kalkulierte tau-Länge zum Zeitpunkt Post-Randomisierung hatten</td> </tr> </tbody> </table> <ul data-bbox="327 1050 1160 1388" style="list-style-type: none"> • Die ITT-Population mit n = 78 bestand aus allen randomisierten Patienten, die eine kalkulierte tau-Länge nach der Randomisierung hatten. Die Synchronisierungs-Endpunkte wurden auf Basis der ITT Population (Nomenklatur Vanda) bewertet. • Die ITT*-Population bestand aus allen randomisierten Patienten. ITT* war eine von der FDA erwünschte post-hoc Sensitivitätsanalyse, die die Ergebnisse der primären Analyse bestätigte. 	<u>G-BA Nomenklatur</u>	<u>Vanda Nomenklatur</u>	ITT Population = alle randomisierten Patienten.	ITT* = alle randomisierten Patienten.	Modifizierte ITT-Population (mITT-Population) = alle randomisierten Patienten, die eine kalkulierte τ -Länge in der Randomisierungsphase hatten	ITT Population = alle randomisierten Patienten die eine kalkulierte tau-Länge zum Zeitpunkt Post-Randomisierung hatten	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<u>G-BA Nomenklatur</u>	<u>Vanda Nomenklatur</u>							
ITT Population = alle randomisierten Patienten.	ITT* = alle randomisierten Patienten.							
Modifizierte ITT-Population (mITT-Population) = alle randomisierten Patienten, die eine kalkulierte τ -Länge in der Randomisierungsphase hatten	ITT Population = alle randomisierten Patienten die eine kalkulierte tau-Länge zum Zeitpunkt Post-Randomisierung hatten							

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>Nachfolgend finden sich die ITT- und die ITT*-Analysen, die zeigen, dass die Daten konsistent sind.</p>  <table border="1" data-bbox="286 635 1146 1120"> <caption>Approximate data from forest plots</caption> <thead> <tr> <th>Category</th> <th>ITT (n=78) Point Estimate</th> <th>ITT* (n=84) Point Estimate</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LQ-nTST</td> <td>~40</td> <td>~35</td> </tr> <tr> <td>UQ-dTSD</td> <td>~25</td> <td>~30</td> </tr> <tr> <td>MoST</td> <td>~15</td> <td>~20</td> </tr> <tr> <td>nTST</td> <td>~20</td> <td>~25</td> </tr> <tr> <td>dTSD</td> <td>~10</td> <td>~15</td> </tr> </tbody> </table>	Category	ITT (n=78) Point Estimate	ITT* (n=84) Point Estimate	LQ-nTST	~40	~35	UQ-dTSD	~25	~30	MoST	~15	~20	nTST	~20	~25	dTSD	~10	~15	
Category	ITT (n=78) Point Estimate	ITT* (n=84) Point Estimate																		
LQ-nTST	~40	~35																		
UQ-dTSD	~25	~30																		
MoST	~15	~20																		
nTST	~20	~25																		
dTSD	~10	~15																		
S. 32	<p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung:</p> <p>-</p> <p>Anmerkung:</p> <p><u>Nichtberücksichtigung der Daten zur Synchronisierung nach sieben</u></p>																			

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>Monaten in der Studie RESET</u></p> <p>In Abschnitt 2.6.3 werden die Synchronisierungsdaten für die SET-Studie dargestellt. Aufgrund des Fehlens der Daten in der Nutzenbewertung möchten wir im Besonderen die Berücksichtigung der Synchronisierungsdaten aus der Run-in Phase der RESET-Studie anmerken, die im 7. Monat erhoben wurden. In Modul 4A des AM-NOG-Dossiers sind die Synchronisierungsdaten in Tabelle 4-2 dargestellt. Die Synchronisierungsrate wurde zusätzlich bei 17 Patienten nach sieben Monaten untersucht, die Tasimelteon während der Randomisierungsphase der SET-Studie erhalten hatten und weiterhin mit Tasimelteon während der Run-in Phase der RESET-Studie behandelt wurden. Von diesen Patienten waren 10 von 17 (59%; mittlere Dauer 221 Tage; SD 36,2) im 7. Monat synchronisiert (von diesen waren vier Patienten ab dem 1. Monat und sechs im 7. Monat synchronisiert). Weitere vier Patienten, die im ersten Monat synchronisiert waren, wurden nicht in Monat 7 beurteilt und sind deshalb nicht in dieser Analyse berücksichtigt. Die dargestellten Ergebnisse zeigen, dass im Falle eines adäquaten Behandlungsansatzes die Therapie mit Tasimelteon die innere Uhr (Masterclock) bei etwa 59% der Patienten nach sieben Monaten synchronisiert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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)
	Vanda schlägt vor, dass der G-BA die beschriebenen Daten in das Verfahren einschließt, da diese für die Nutzenbewertung von Tasimelteon wichtige Ergebnisse darstellen.	Siehe Seite 53 zur Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus mittels der Konzentrationen von 6-Sulfatoxymelatonin (aMT6s) und Cortisol im Urin.
S. 40 Z. 2ff.	<p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Die Studienpopulationen der Zulassungsstudien SET und RESET stimmen im Wesentlichen mit der Zulassungspopulation überein, jedoch erhielten Patienten in der randomisierten Phase der Studie SET nur dann Tasimelteon, wenn ihr zirkadianer Rhythmus $\tau \geq 24,25$ Stunden war, mit einer unteren Grenze des 95%-KI > 24 Stunden und einer oberen Grenze des 95%-KI $< 24,9$ Stunden. Der zirkadiane Rhythmus vieler Patienten mit Non-24 liegt in diesem Bereich, es können jedoch auch zirkadiane Rhythmen von < 24 Stunden oder $\geq 24,9$ Stunden erreicht werden [4]. Der pU schreibt in Modul 3: „die Länge (τ) des endogenen zirkadianen Rhythmus bei blinden Menschen ohne Lichtwahrnehmung, d. h. ohne einen Einfluss äußerer Reize, beträgt zwischen 23,8 bis 25,1 Stunden“ [5,13]. Die Einschränkung des zirkadianen Rhythmus schloss also möglicherweise einige Patienten aus, die für die Therapie mit Tasi-</i></p>	

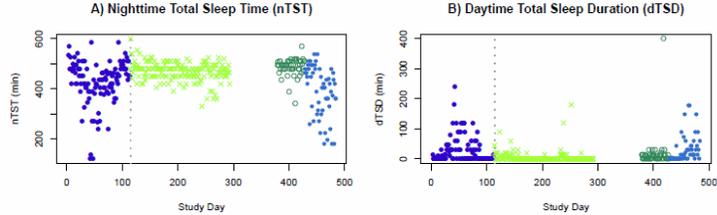
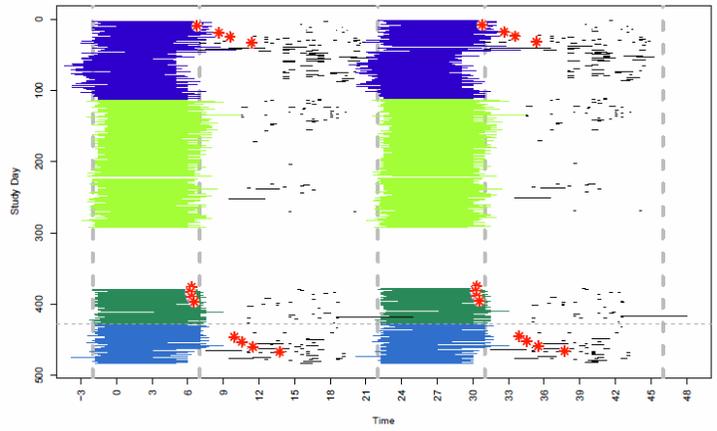
Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>melteon laut Zulassung infrage kommen.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Gemäß üblicher Praxis in klinischen Entwicklungsprogrammen werden gewisse Entscheidungen bezüglich Einschluss- und Ausschlusskriterien ausschließlich aus operativen und praktischen Gründen getroffen.</p> <p>Die Randomisierungsphase ermöglichte die Bewertung der Wirksamkeit von Tasimelteon über einen Zeitraum von 2,5 zirkadianen Zyklen beziehungsweise 6 Monaten, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Wie bereits zuvor adressiert, bezeichnet ein zirkadianer Zyklus die Anzahl der Tage, die ein Mensch braucht, um seinen zirkadianen Zyklus einmal vollständig zu durchlaufen. Beispielsweise braucht ein Mensch mit einem tau von 24,5 Stunden 49 Tage, um einen Zyklus zu durchlaufen; ein Mensch mit einem tau von 24,1 Stunden braucht 241 Tage. Während der Großteil der Non-24 Patientenpopulation innerhalb von sechs Monaten angemessen beurteilt werden kann, wäre es nicht praktikabel, Patienten mit einem tau von 24,1 oder weniger zu untersuchen, da zur Evaluation von 2+ zirkadianen Zyklen bei diesen Individuen die Versuchsdauer mehr als</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>480 Tage betragen würde.</p> <p>Es gibt auch keinen Grund zur Annahme, dass Personen mit diesen unterschiedlichen tau-Längen von Natur aus anders auf die Behandlung mit Tasimelteon ansprechen. Nachstehend findet sich ein Raster-Plot eines Patienten mit einem tau von 24,19 und einem Zyklus von 129 Tagen. Die Darstellung zeigt eine Synchronisierung des Patienten durch die Behandlung mit Tasimelteon sowie den nachfolgenden Verlust der Synchronisierung, sobald in der RESET-Studie die Behandlung auf Placebo umgestellt wurde.</p> <p>Abbildung 1: Raster-Plot des Schlaf-Wach-Verhaltens sowie der Tagschlafphasen</p>	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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 style="text-align: center;">IVRS Summary Report for 410-1004/410-3001 (3201 Screening Tau=24.19;cycle=126)</p> <p style="text-align: center;">A) Nighttime Total Sleep Time (nTST) B) Daytime Total Sleep Duration (dTSD)</p>  <p style="text-align: center;">C) Raster Plot: Sleep-wake onset and offset times and daytime naps overlaid with aMT6s acrophase time</p> 	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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. 40 Z.13ff.	<p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>„In der Zulassungsstudie SET wurden darüber hinaus Patienten dann in die randomisierte Phase der Studie überführt, sobald sich deren zirkadianer Rhythmus in der Prä-Randomisierungsphase an den präferierten Beginn des Schlafes (zwischen 21:00 und 01:00 Uhr, je nach Präferenz) angepasst hatte. Dies ist keine Voraussetzung der Zulassung und es ist unklar, welche Auswirkung diese Abweichung vom Protokoll der Studie SET auf die Wirksamkeit von Tasimelteon in der Anwendung außerhalb von Studien hat.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Patienten mit Non-24 erfahren periodische Störungen ihres Schlaf-Wach-Rhythmus aufgrund ihrer Unfähigkeit, ihren zirkadianen Rhythmus mit dem 24-Stunden-Tag zu synchronisieren. Die periodischen Störungen lassen sich in sogenannte „in-phase“ Abschnitte sowie sogenannte „out-of-phase“ Abschnitte unterteilen. „In-phase“ Abschnitte beschreiben die Zeit im Zyklus, in der die aMT6s-Akrophase perfekt an die äußere Umwelt und damit an den 24-Stunden Tag angepasst ist. Demgegenüber definieren „out-of-phase“ Abschnitte, in der eine Person exakt entgegen des 24-Stunden Tages ausgerichtet ist und für diese Individuen somit mit-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>ten am „sozialen“ Tag die biologische Nacht ist.</p> <p>Obgleich versucht wurde, Patienten zu dem Zeitpunkt zu randomisieren, an dem sie annähernd exakt mit dem 24-Stunden Tag synchronisiert und damit „in-phase“ waren (0 Punkt der Fehlausrichtung), konnte dieser Zeitpunkt nicht immer akkurat vorhergesagt werden.</p> <p>Vorhersagen bezüglich des zukünftigen Timings der Akrophase basierten auf den beobachteten Daten während der Erhebung der tau-Länge, welche während der Screening Phase über einen Zeitraum von ungefähr vier Wochen erfolgte. Die tau-Länge wird durch einen Mittelwert ausgedrückt, der sich von einer linearen Regression ableitet mit einem 95%-KI um den kalkulierten Mittelwert. Diese Messung war zwar ausreichend genau, um zu bestimmen, ob ein Patient nicht synchronisiert war ($\tau > 24,0$), allerdings konnte mittels dieser Herangehensweise nicht ausreichend genau vorhergesagt werden, wann die Akrophase mehrere Wochen später erreicht sein würde. Oberflächlich betrachtet scheint die Vorhersage der Phase für die Zukunft mit einem relativ kleinen Fehler behaftet zu sein, wenn man dies für einen längeren Zeitraum tut wie in Abbildung 2 dargestellt. Hingegen ist der Fehler für eine künftige Abschätzung der Akrophase jedoch tatsächlich sehr groß. Dies lässt</p>	

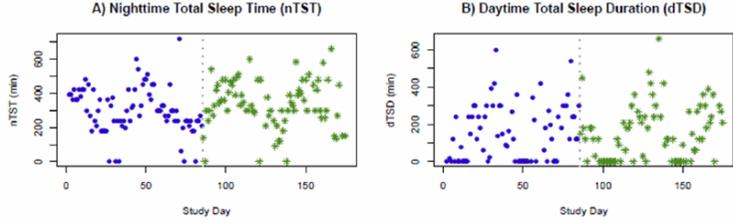
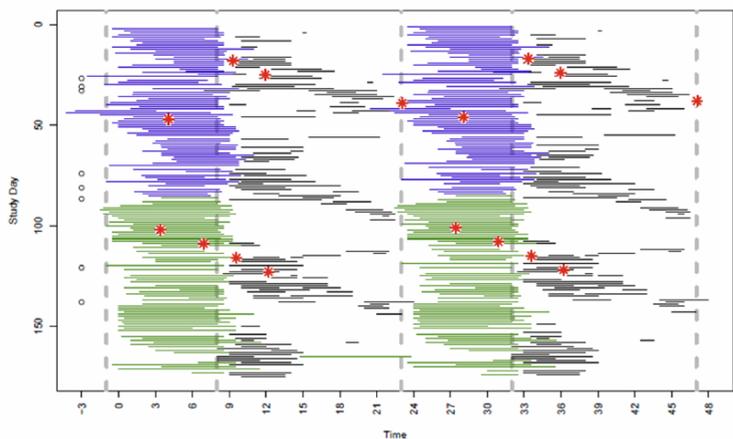
Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>die Vermutung zu, dass die Messung der tau-Länge zur Vorhersage, wann ein Patient „in-phase“ bzw. „out-of-phase“ ist, in manchen Fällen zu ungenauen Schätzungen des timings der „in-phase“ führt.</p> <p>In Abbildung 2 wurde die tau-Länge basierend auf Daten geschätzt, die bis Tag 29 erfasst wurden. Diese Daten prognostizieren, dass sich die Akrophase an Tag 66 „in-phase“ befinden wird (die blaue senkrechte Linie stellt Tag 66 dar, die graue Linie entspricht dem Zeitpunkt, wenn die Akrophase des Patienten „in-phase“ ist). Wie sich jedoch durch das breiter werdende 95%-KI zeigt, erstreckt sich das Konfidenzintervall an Tag 66 über fast 24 Stunden, was bedeutet, dass die Akrophase dieses Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung beinahe in der gesamten Zeitspanne des Tages auftreten könnte und sich damit nicht vorhersagen lässt, ob dieser „in-phase“ oder „out-of-phase“ sein wird.</p> <p>Abbildung 2: Konfidenzintervall der Vorhersage der Akrophase im Laufe der Zeit</p>	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<div data-bbox="302 550 1142 1021"> <p>Day 29</p> <p>Day 66</p> <p>In-Phase</p> <p>● Acrophase — Linear Regression - - - Confidence Interval</p> </div> <p>Betrachtet man weiterhin das Raster-Plot sowie das Scatter-Plot in Abbildung 3 wird offensichtlich, dass dieser Patient zu einem Zeitpunkt randomisiert wurde, als er „out-of-phase“ war. Eine Analyse des Raster-Plots zeigt, dass diese Feststellung richtig ist, da das Schlafmuster dieses Patienten sowohl während der doppelblinden Phase der Studie als auch während des Screenings dasselbe zyklische und pathologische Profil aufwies und auch kein Behandlungseffekt eintrat.</p>	

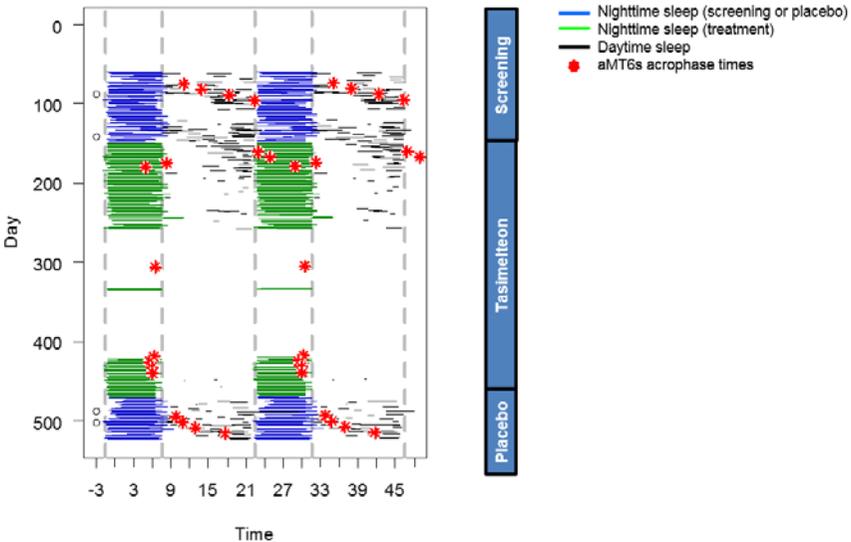
Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>Abbildung 3: Raster-Plot eines Patienten, dessen Behandlungsbeginn „out-of-phase“ erfolgte</p> <p>A) Nighttime Total Sleep Time (nTST) B) Daytime Total Sleep Duration (dTSD)</p>  <p>C) Raster Plot: Sleep-wake onset and offset times and daytime sleep overlaid with aMT6s acrophase time</p> 	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>Abbildung 4 zeigt eine weitere Person, die höchstwahrscheinlich „out-of-phase“ randomisiert und mit Tasimelteon behandelt wurde. Bei dieser Patientin wurde die Behandlung mit 20mg Tasimelteon während der Run-In Phase der RESET-Studie fortgesetzt. Im weiteren Verlauf der Studie wurde sie in den Placebo-Arm randomisiert. Während der Randomisierungsphase der SET-Studie konnte nach einem Monat bei dieser Patientin keine Synchronisierung festgestellt werden. Anscheinend fiel der Behandlungsbeginn in einen Zeitraum, in dem sie sich „out-of-phase“ befand. Ungefähr an Tag 190 schien sie das „in-phase“ Stadium zu erreichen und es zeigte sich, dass sich ihre Tagschlafphasen dramatisch reduzierten, höchstwahrscheinlich, da sie zu diesem Zeitpunkt eine Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus durch die Behandlung mit Tasimelteon erfuhr. Eine Bestätigung des Erreichens der Synchronisierung konnte durch eine Evaluation während der Run-In Phase der RESET-Studie erfolgen, dargestellt durch die vertikal angeordneten Sterne um Tag 420. Sobald die Verabreichung von Tasimelteon unterbrochen und sie mit Placebo behandelt wurde, kehrte ihr exzessiver Tagschlaf sofort zurück und sie war nicht länger synchronisiert, was sich durch eine tägliche Verschiebung ihrer aMT6s-Akrophase gegen Ende des Raster-Plots zeigen ließ. Dieser Fall ist einer der Patienten, welcher nachweislich zu der erhöhten Syn-</p>	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>chronisierungsrate von 59% (10/17) in Monat 7 beitrug.</p> <p>Abbildung 4: Raster-Plot einer Patientin, deren Behandlungsbeginn „out-of-phase“ erfolgte</p>  <p>Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass – obwohl größtmögliche Anstrengungen unternommen wurden, um die Behandlungsinitiation „in-phase“ und damit zum Zeitpunkt der Synchronisierung</p>	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>von innerer Uhr mit dem 24-Stunden Tag durchzuführen – Ungenauigkeiten der tau-Messungen dazu führten, dass bei einigen Patienten die Behandlung „out-of-phase“ eingeleitet wurde. In diesen Fällen setzte die Synchronisierung später ein, und zwar dann, sobald sie sich „in-phase“ befanden. Daher muss davon ausgegangen werden, dass bei fortgesetzter Behandlung mit Tasimelteon von ansteigenden und nicht fallenden Synchronisierungs- und Responderaten auszugehen ist.</p>	
<p>S. 40 Z. 36f.</p>	<p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung: <i>„Wieso der Sponsor die Studie vor Beendigung der vorgesehenen 26 Wochen der Randomisierungsphase abbrach, ist unklar.“</i></p> <p>Anmerkung: Die SET-Studie wurde von Vanda vorzeitig beendet, da zum Beendigungszeitpunkt ausreichende Daten zur Verfügung standen (insbesondere hinsichtlich der Synchronisierungsdaten für die zirkadianen Zyklen). Demzufolge erachteten wir es als ethisch nicht vertretbar, Patienten in einer Placebo-kontrollierten Studie zu halten, wenn die Notwendigkeit für weitere Daten nicht länger gerechtfertigt werden konnte. Patienten wurde entweder die Teilnahme an der</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Die Studie SET wurde vom G-BA für die Bewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>RESET oder an der Open-Label-Long-Term-Safety Studie angeboten, sodass diejenigen, die die Behandlung mit Tasimelteon fortsetzen wollten, dies auch tun konnten.</p> <p>Der häufigste Grund für einen Abbruch der Studienteilnahme war die frühzeitige Beendigung der Studie durch Vanda: acht Patienten in der Randomisierungsphase sowie sieben Patienten in der Open-Label-Erweiterungsphase waren immer noch in Behandlung, als die Studie für alle Patienten beendet wurde. Alle acht Patienten, welche die Randomisierungsphase aufgrund der Studienbeendigung abbrachen, gehörten zur ITT-Population und Safety-Population und bei 6 von 8 Patienten lagen ausreichend Daten für die Aufnahme in die Analysepopulation vor.</p>	
S. 42 Z. 31ff.	<p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Die Ergebnisse der Responderanalysen und des primären Endpunkts zur Synchronisierung in Studie SET legen nahe, dass nur ein kleiner Teil der behandelten Patienten auf die Therapie mit Tasimelteon anspricht.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die SET-Studie umfasste eine Responder-Analyse, die die Verbes-</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>serung von LQ-nTSD und der Synchronisierung verwendete.</p> <p>Dieser Endpunkt ist keine Darstellung von Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, sondern umfasst die Studienteilnehmer, welche über mehrere Symptome hinweg und auf eine besonders bedeutende Weise auf die Behandlung ansprechen. Eine klinisch relevantere Bewertung der Responder-Rate kann ggf. über die Patienten erreicht werden, die eine Synchronisierung erfahren haben, wodurch die zugrundeliegende Ursache für ihre Schlaf-Wach-Symptome verbessert wurde. In der SET-Studie wurde der Status der Synchronisierung nach einem Monat beurteilt. Acht Patienten (20%) waren nach Monat 1 synchronisiert. Die Synchronisierungsrate wurde zusätzlich bei 17 Patienten nach sieben Monaten untersucht, die Tasimelteon während der Randomisierungsphase der SET-Studie erhalten hatten und weiterhin mit Tasimelteon während der Run-in Phase der RESET Studie behandelt wurden. Von diesen Patienten waren 10 von 17 (59%) im 7. Monat synchronisiert (von diesen waren vier Patienten ab dem 1. Monat und sechs im 7. Monat synchronisiert). Weitere vier Patienten, die im ersten Monat synchronisiert waren, wurden nicht in Monat 7 beurteilt und sind deshalb nicht in dieser Analyse aufgeführt. Die Zeit bis zum Erreichen der Synchronisierung ist möglicherweise bedingt durch die</p>	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>Länge des individuellen endogenen zirkadianen Zyklus sowie durch den Zeitpunkt innerhalb des Zyklus, an dem die Behandlung begonnen wird. Die dargestellten Ergebnisse zeigen, dass im Falle eines adäquaten Therapieversuchs die Behandlung mit Tasimelteon die innere Uhr (Masterclock) bei etwa 59% der Patienten nach sieben Monaten synchronisiert. Wir gehen demnach davon aus, dass diese Ergebnisse die Responder-Rate der Behandlung mit Tasimelteon widerspiegeln.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Vanda möchte betonen, dass die verfügbaren Daten darauf hinweisen, dass bei fortgesetzter Behandlung mit Tasimelteon von ansteigenden Synchronisierungs- und Responderraten auszugehen ist.</p>	
S. 42 Z. 37f.	<p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Ob spätere Synchronisierungen eintraten kann jedoch anhand der zur Verfügung stehenden Daten nicht bestimmt werden.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Wie bereits zuvor dargelegt, wurde die Synchronisierungsrate nach einem Monat in der SET Studie ausgewertete und acht Patienten</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>(20%) waren nach Monat 1 synchronisiert. Die Synchronisierungsrate wurde zusätzlich bei 17 Patienten nach sieben Monaten untersucht, die Tasimelteon während der Randomisierungsphase der SET-Studie erhalten hatten und weiterhin mit Tasimelteon während der Run-in Phase der RESET Studie behandelt wurden. Von diesen Patienten waren 10 von 17 (59%) im 7. Monat synchronisiert (von diesen waren vier Patienten ab dem 1. Monat und sechs im 7. Monat synchronisiert). Weitere vier Patienten, die im ersten Monat synchronisiert waren, wurden nicht in Monat 7 beurteilt und sind deshalb nicht in dieser Analyse berücksichtigt. Die dargestellten Ergebnisse zeigen, dass eine Synchronisierung nachträglich eintreten kann und dass im Falle eines adäquaten Therapieversuchs mit Tasimelteon die innere Uhr (Masterclock) bei etwa 59% der Patienten nach sieben Monaten synchronisiert werden kann.</p> <p>Wir bitten des Weiteren um Berücksichtigung, dass die Entscheidung, den primären Endpunkt zur Synchronisierung in der SET-Studie bereits nach einem Monat zu analysieren, auch gefällt wurde, um Dropouts zu vermeiden. Im weiteren Verlauf bot sich jedoch die Gelegenheit, Patienten über einen längeren Zeitraum zu verfolgen und es zeigte sich, dass die Synchronisierungsrate in den Folgemonaten erheblich anstieg. Obwohl größtmögliche Anstrengungen unternommen wurden, um den Behandlungsbeginn „in-phase“</p>	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>und damit zum Zeitpunkt der Synchronisierung von innerer Uhr mit dem 24-Stunden Tag einzuleiten, führten Ungenauigkeiten der tau-Messungen dazu, dass bei einigen Patienten die Behandlung „out-of-phase“ begonnen wurde. In diesen Fällen setzte die Synchronisierung später ein, und zwar dann, sobald sie sich „in-phase“ befanden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Vanda möchte betonen, dass die verfügbaren Daten darauf hinweisen, dass bei fortgesetzter, längerer Behandlung mit Tasimelteon von ansteigenden Synchronisierungs- und Responderraten auszugehen ist.</p>	
S. 43 Z. 1ff.	<p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Die Daten aus den Studien SET und RESET lassen die Möglichkeit offen, dass Patienten nur kurzfristig eine Synchronisierung bzw. eine Verbesserung der Schlafparameter LQ-nTST und UQ-dTSD erreichten, nach einiger Zeit jedoch wieder auf den Ausgangsstatus zurückfielen. Die Dauer der Synchronisierung und der Verbesserung in den Schlafparametern wurde nicht angegeben. Der pU hat zu diesem Aspekt im Zuge des Zulassungsverfahrens Stellung be-</i></p>	

Stellungnehmer: Vanda Pharmaceuticals Inc.

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>zogen und anhand individueller Patientendaten dargelegt, dass das Ansprechen im Sinne der Synchronisierung unter Gabe von Tasimelteon beibehalten wird [2]. Langezeitdaten bilden bisher einen Zeitraum von 9 Monaten ab.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Hier scheint ein Missverständnis der Endpunkte LQ-nTST und UQ-dTSD vorzuliegen. LQ-nTST und UQ-dTSD repräsentieren die 25% der schlechtesten Schlafparameter bei Patienten während der gesamten Dauer der Studie. Daher wäre das hypothetische Szenario nicht zutreffend, dass ein Patient frühzeitig und nur für einen kurzen Zeitraum eine große Verbesserung aufweist und danach in seinen Ausgangsstatus zurückfällt.</p> <p>Der G-BA merkt an, dass Daten zur langfristigen Synchronisierung durch Tasimelteon einen Zeitraum von 9 Monaten abdecken. Wir verweisen in diesem Kontext auf die Raster-Plots in den Abbildungen 1 und 4, die Daten zur langfristigen Synchronisierung über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr zeigen.</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Literaturverzeichnis

1. Uchiyama M, Lockley SW. Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder in Sighted and Blind Patients. *Sleep medicine clinics*. 2015;10(4):495-516.
2. Czeisler CA ST, Saper CB. *Sleep Disorders*. 19e ed. Kasper D FA, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J., editor. New York: McGraw-Hill; 2015.
3. Czeisler CA. Duration, timing and quality of sleep are each vital for health, performance and safety. *Sleep Health: Journal of the National Sleep Foundation*. 2015;1(1):5-8.
4. Czeisler CA. Perspective: casting light on sleep deficiency. *Nature*. 2013;497(7450):S13.
5. Czeisler CA BO. *The human circadian timing system and sleep-wake regulation*. 6th Edition ed. Kryger MH RT, Dement WC, editor. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2017.
6. Emens JS, Laurie AL, Songer JB, Lewy AJ. Non-24-Hour Disorder in Blind Individuals Revisited: Variability and the Influence of Environmental Time Cues. *Sleep*. 2013;36(7):1091-100.
7. Remler O. Untersuchungen an Blinden über die 24-Stunden-Rhythmik. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde und für augenärztliche Fortbildung*. 1948;113(2):116-37.
8. Licamele L DM, Feeney J, Polymeropoulos MH, Lockley SW. Pleiomorphic expression of Non-24-Hour disorder in the totally blind. 13th meeting of the Society for Research in Biological Rhythms (SRBR); May 19–23; Destin, FL, USA2012. p. p279.
9. Lockley SW, Skene DJ, Butler LJ, Arendt J. Sleep and activity rhythms are related to circadian phase in the blind. *Sleep*. 1999;22(5):616-23.
10. Lockley SW, Skene DJ, Tabandeh H, Bird AC, DeFrance R, Arendt J. Relationship between napping and melatonin in the blind. *Journal of biological rhythms*. 1997;12(1):16-25.
11. Lockley SW, Dijk DJ, Kostj O, Skene DJ, Arendt J. Alertness, mood and performance rhythm disturbances associated with circadian sleep disorders in the blind. *Journal of sleep research*. 2008;17(2):207-16.
12. Wright KP, Lowry CA, Lebourgeois MK. Circadian and wakefulness-sleep modulation of cognition in humans. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2012;5:50.
13. Lockley SW, Dressman MA, Licamele L, Xiao C, Fisher DM, Flynn-Evans EE, et al. Tasimelteon for non-24-hour sleep-wake disorder in totally blind people (SET and RESET): two multicentre, randomised, double-masked, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet (London, England)*. 2015;386(10005):1754-64.
14. Keating GM. Tasimelteon: A Review in Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder in Totally Blind Individuals. *CNS drugs*. 2016;30(5):461-8.
15. Morris CJ, Purvis TE, Hu K, Scheer FA. Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2016;113(10):E1402-11.
16. Janszky I, Ljung R. Shifts to and from daylight saving time and incidence of myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2008;359(18):1966-8.
17. Janszky I, Ahnve S, Ljung R, Mukamal KJ, Gautam S, Wallentin L, et al. Daylight saving time shifts and incidence of acute myocardial infarction--Swedish Register of

- Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). *Sleep medicine*. 2012;13(3):237-42.
18. Jiddou MR, Pica M, Boura J, Qu L, Franklin BA. Incidence of myocardial infarction with shifts to and from daylight savings time. *The American journal of cardiology*. 2013;111(5):631-5.
 19. Jussi O.T. Sipilä MD, Jori O. Ruuskanen, Päivi Rautava, Ville Kytö, MD. Changes in ischemic stroke occurrence following Daylight saving time transitions. *Sleep medicine* 2016.
 20. Carrell SE, Maghakian T, West JE. A's from Zzzz's? The Causal Effect of School Start Time on the Academic Achievement of Adolescents. *American Economic Journal: Economic Policy*. 2011;3(3):62-81.
 21. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(11):4453-8.
 22. Morris CJ, Yang JN, Garcia JI, Myers S, Bozzi I, Wang W, et al. Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(17):E2225-E34.
 23. Rubio-Sastre P, Scheer FA, Gomez-Abellan P, Madrid JA, Garaulet M. Acute melatonin administration in humans impairs glucose tolerance in both the morning and evening. *Sleep*. 2014;37(10):1715-9.
 24. Buxton OM, Cain SW, O'Connor SP, Porter JH, Duffy JF, Wang W, et al. Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption. *Science translational medicine*. 2012;4(129):129ra43.
 25. Wright KP, Jr., Hull JT, Hughes RJ, Ronda JM, Czeisler CA. Sleep and wakefulness out of phase with internal biological time impairs learning in humans. *Journal of cognitive neuroscience*. 2006;18(4):508-21.
 26. Roenneberg T, Merrow M. The Circadian Clock and Human Health. *Current Biology*. 26(10):R432-R43.
 27. Buxton OM, Pavlova M, Reid EW, Wang W, Simonson DC, Adler GK. Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes*. 2010;59(9):2126-33.
 28. Sack RL, Brandes RW, Kendall AR, Lewy AJ. Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *The New England journal of medicine*. 2000;343(15):1070-7.
 29. Lockley SW, Skene DJ, James K, Thapan K, Wright J, Arendt J. Melatonin administration can entrain the free-running circadian system of blind subjects. *The Journal of endocrinology*. 2000;164(1):R1-6.
 30. Hack LM, Lockley SW, Arendt J, Skene DJ. The effects of low-dose 0.5-mg melatonin on the free-running circadian rhythms of blind subjects. *Journal of biological rhythms*. 2003;18(5):420-9.
 31. G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Am-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-125. Vanda Pharmaceuticals Inc. Tasimelteon. 28.10.2015.

5.2 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie (BPI)

Datum	17.11.2016
Stellungnahme zu	Tasimelteon / Hetlioz®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Stellenwert der Therapie</u></p> <p>Bei Non-24 handelt es sich um ein seltenes Leiden („Orphan Disease“), das auf eine bereits beeinträchtigte Patientenpopulation negative gesundheitliche Auswirkungen hat. Die Symptome einer gestörten Schlaf-Wachregulation, die sich u.a. durch eine verzögerte Einschlaf latenz und häufiges spontanes Erwachen manifestieren, können nachgewiesenermaßen zu klinisch relevanten neuropsychologischen und psychischen Störungen führen.</p> <p>Versuchen die Betroffenen während den Spitzenwerten der Melatonin-Ausschüttung oder bei zirkadianen Nachtrhythmen wach zu bleiben, können sie Übermühdungszustände, Stimmungsschwankungen und depressive Störungen aufgrund des Schlafmangels aufweisen. Bei vollständig blinden Menschen kann bei der Prävalenz von Schlafstörungen davon ausgegangen werden, dass dies, zusätzlich zu dem bereits gegebenen Fehlen von einem der fünf Sinne, in einem noch größeren Maß zu Einschränkungen des Wohlbefindens sowie der sozialen und beruflichen Funktionsfähigkeit führen kann.</p> <p>Ein besonderer therapeutischer Bedarf in der Zielpopulation ist dahingehend nicht nur aufgrund der mit Non-24 verbundenen individuellen Krankheitslast anzunehmen, sondern muss auch vor dem Hintergrund der Förderung der gleichberechtigten Teilhabe von vollblinden Menschen am sozialen Leben in der Gesellschaft durch eine Verbesserung der Gesundheit und damit der Selbstbestimmung betrachtet werden. Der Begriff der Teilhabe wurde durch das SGB IX geschaffen und löste den im Schwerbehindertengesetz verwendeten Begriff der Eingliederung ab. Die mit dem Begriff der</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Teilhabe verbundene politische Zielsetzung sieht die aktive Gestaltung des Lebens von behinderten Menschen durch größtmögliche Autonomie und Selbstbestimmung vor.</p> <p>Non-24 kann aufgrund der dem Krankheitsbild zugrundeliegenden Schlaf-Wach-Störungen, der daraus potentiell entstehenden beeinträchtigten kognitiven Leistungsfähigkeit sowie aufgrund der möglichen schweren gesundheitlichen Folgen die Teilhabe von vollblinden Patienten am sozialen, gesellschaftlichen und beruflichen Leben in einem erheblichen Maße einschränken, woraus sich gleichsam aus individueller und gesellschaftlicher Sicht ein Bedarf für eine wirksame therapeutische Intervention ergibt.</p> <p>Aufgrund der beschriebenen Krankheitslast, der möglichen gesundheitlichen Folgen von Non-24 und der besonderen Verantwortung bezüglich der Unterstützung von blinden Menschen zur größtmöglichen Sicherstellung einer weitgehend selbstständigen/ selbstbestimmten Lebensführung und der Teilhabe am sozialen Leben besteht ein signifikanter therapeutischer Bedarf an einer zielgerichteten Behandlungsoption in der Zielgruppe, welche den der Krankheit zugrundeliegenden Mechanismus adressiert und somit die innere Uhr der Non-24 Patienten synchronisiert.</p>	
<p>Mit der Zulassung von Tasimelteon steht in Deutschland nun erstmals eine pharmakologische Therapie für die Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Non-24 zur Verfügung. Tasimelteon ist das einzige in Deutschland zugelassene Arzneimittel für die Behandlung der Schlaf-Wach-Störung bei Abweichung vom 24-Stunden-Rhythmus (Non-24) bei völlig blinden Personen.</p> <p>Zu berücksichtigen ist hierbei, dass Hypnotika/Hypnogene bzw. Sedativa nach Anlage III Nr. 32 der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL), mit Aus-</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nahme der Kurzzeittherapie bis zu 4 Wochen sowie in medizinisch begründeten Einzelfällen, regelhaft von der Verordnung für die Behandlung von Non-24 zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung ausgeschlossen sind. Ihr langfristiger Einsatz wäre auch unabhängig davon aus medizinischer Sicht wegen der Gewöhnungseffekte nicht zu rechtfertigen.</p> <p>Hingegen wurde vor dem Hintergrund der erstmaligen Zulassung eines Arzneimittels zur Anwendung bei völlig blinden Erwachsenen zur Behandlung des Nicht-24-StundenSchlaf-Wach-Syndroms (Non-24) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III Nummer 32 – Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa ein neuer Ausnahmetatbestand hinzugefügt, welcher eine länger als 4 Wochen andauernde (chronische) Therapie von Non-24 bei vollständig blinden Personen mit einem für die Indikation zugelassenen Arzneimittel zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung ermöglicht.</p> <p>Tasimelteon ist somit derzeit die einzige zugelassene Therapieoption zur langfristigen Therapie der betroffenen Patienten.</p>	
<p><u>Berücksichtigung der Endpunkte Veränderung von LQ-nTST sowie Veränderung von TST in der Nutzenbewertung</u></p> <p>Dem Kapitel 2.5.1 der vorliegenden Dossierbewertung ist zu entnehmen, dass nahezu keiner der vorliegenden Endpunkte als bewertungsrelevant eingestuft wurde, diese aber ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt wurden.</p> <p>Die Einschätzung, dass die vorliegenden Endpunkte in ihrer Mehrzahl nicht bewertungsrelevant seien, kann der BPI nicht folgen.</p> <p>In der Dossierbewertung wird in Bezug auf die Endpunkte Veränderung</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von LQ-nTST sowie Veränderung von TST auf Seite 23 folgende Bewertung abgegeben: „Grundsätzlich sind Schlafdauer und Schlafqualität als patientenrelevante Endpunkte anzusehen. Angaben über die Dauer des Schlafes der Patienten sollten um Angaben zur Qualität des Schlafes ergänzt werden. Laut Angaben des pU im Dossier und den Studienunterlagen, wurde für den Endpunkt (LQ-)nTST lediglich die Dauer des Schlafes erfasst. Aufgrund der Nichtberücksichtigung der Schlafqualität wird der Endpunkt (LQ-)nTST nicht als patientenrelevant eingeschätzt. Dennoch wird (LQ-)nTST in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt, da die Ergebnisse zu den Schlafzeiten am Tag und in der Nacht Hinweise auf den Nutzen von Tasimelteon liefern können.“</p> <p>Auch wenn grundsätzlich zu begrüßen ist, dass in der Dossierbewertung anerkannt wird, dass (LQ-)nTST „Hinweise auf den Nutzen von Tasimelteon liefern können“, sollte der Endpunkt als bewertungsrelevant eingestuft werden.</p> <p>Der G-BA stellt selbst dar, dass Schlafdauer und Schlafqualität als patientenrelevante Endpunkte anzusehen sind. Diese Formulierung macht deutlich, dass es sich um zwei unterschiedliche Endpunkte handelt, die auch unabhängig voneinander betrachtet werden können und aus denen daher auch unabhängig voneinander ein Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Allein die Verbesserung der Schlafdauer kann für sich genommen schon die Erkrankungssituation bei Non-24 verbessern, handelt es sich doch um eine Erkrankung, die auf einer gestörten Schlaf-Wachregulation beruht.</p> <p>Es mag dem G-BA wünschenswert erscheinen, dass aus den Studiendaten auch bessere Informationen zur Schlafqualität vorgelegen hätten, dies kann aber nicht dazu führen, dass (LQ-)nTST deswegen als nicht patientenrelevant eingestuft wird. Dies wäre insofern nicht zulässig, als eine Verbesserung der Schlafdauer bereits für sich allein betrachtet</p>	<p>Grundsätzlich ist die Schlafdauer nur in Verbindung mit der Schlafqualität als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen. Da der Endpunkt (LQ-)nTST keine Rückschlüsse zur Schlafqualität ermöglicht, wird dieser alleine als nicht patientenrelevant eingeschätzt. Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens sind demzufolge nicht ableitbar.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>positive Effekte auf die Grunderkrankung hat. Ergänzend ist zu berücksichtigen, dass – wie der G-BA in der Dossierbewertung auf Seite 22 auch selbst feststellt – der verwendete <i>Post-Sleep Questionnaire (PSQ)</i> Frageanteile umfasst, die direkt und teilweise indirekt auch die Schlafqualität miteinbeziehen. So geht Frage 8 „Wie würden Sie die Qualität des Schlafs von letzter Nacht beschreiben“ dezidiert auf die Schlafqualität ein, während bspw. Frage 4 „Wie oft sind Sie während der Nacht aufgewacht?“ die Schlafqualität indirekt erfasst, da davon auszugehen ist, dass Durchschlafstörungen diese negativ beeinträchtigen würden.</p> <p>Da also zum einen die Schlafdauer bei der zugrundeliegenden Grunderkrankung für sich allein betrachtet – und daher auch unabhängig von der Schlafqualität – als patientenrelevant einzustufen ist und zudem ergänzend auch Aspekte der Schlafqualität abgebildet werden, sollte (LQ-)nTST als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt werden.</p>	<p>Der (LQ)-nTST basiert auf den PSQ Fragen 7 und 1. Die Frage 4 fand somit in der Berechnung keine Berücksichtigung.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nach 5. Kapitel § 19 VerFO reichte der pharmazeutische Unternehmer mit seiner Stellungnahme ausschließlich Daten zur Frage 8 aus dem PSQ-Fragebogen ein. Auf dieser Basis ist eine umfassende Beurteilung der Schlafqualität nicht möglich. In der Nutzenbewertung konnten diese Daten zudem nicht berücksichtigt werden, da diese dem pharmazeutischen Unternehmer bereits seit November 2013 zur Verfügung standen. Zu diesem Zeitpunkt sind die Daten der FDA vorgelegt worden. Eine zusätzliche Bewertung von im Stellungnahmeverfahren eingereichten Daten ist gemäß der Verfahrensordnung nur dann vorgesehen, wenn es sich um Gesichtspunkte der Nutzenbewertung, insbesondere neuere wissenschaftliche Erkenntnisse, handelt, die sich zeitlich nach Einreichen des Dossiers ergeben haben (5. Kapitel § 19 Abs. 2 S. 4 Nr. 1 VerFO).</p>
<p><u>Berücksichtigung der Endpunkte Veränderung von UQ-dTSD und dTSD in der Nutzenbewertung</u></p> <p>Zu den Endpunkten Veränderung von UQ-dTSD und dTSD wird in der Dossierbewertung auf Seite 24 ausgeführt: <i>„Tagesmüdigkeit ist ein häufiges Symptom bei Patienten mit Non-24. Naps können ein Zeichen von Tagesmüdigkeit sein, müssen aber nicht zwangsläufig eine Auswirkung von Tagesmüdigkeit der Patienten sein. Daten zur Lebens-</i></p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>qualität wären zusätzlich erforderlich, um die Belastung durch Naps am Tage einzuschätzen. Aus diesem Grund wird der Endpunkt (UQ-)dTSD nicht als patientenrelevant eingeschätzt. Dennoch wird (UQ-)dTSD in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt, da die Ergebnisse zu den Schlafzeiten am Tag und in der Nacht Hinweise auf den Nutzen von Tasimelteon liefern können.“</i></p> <p>Auch wenn grundsätzlich zu begrüßen ist, dass in der Dossierbewertung anerkannt wird, dass (UQ-)dTSD „Hinweise auf den Nutzen von Tasimelteon liefern können“, sollte die Endpunkte als bewertungsrelevant eingestuft werden.</p> <p>Kurzschlafphasen („Naps“) am Tage im Rahmen von Non-24 sollten primär nicht als (teils erwünschte) „Nickerchen“ aufgrund von Tagesmüdigkeit betrachtet werden sondern als unmittelbare Folge der Phasenverschiebung bei fehlender Synchronisierung der inneren Uhr mit dem exogenen Tagesrhythmus. Damit haben diese Kurzschlafphasen einen Krankheitswert, wie sie die „Naps“ des Gesunden nicht aufweisen. Da sie wegen der Phasenverschiebung häufiger auftreten als das gelegentliche „Nickerchen“ des Gesunden, führen sie zu einer stärkeren Beeinträchtigung von Beruf und Privatleben.</p> <p>Es mag dem G-BA zudem wünschenswert erscheinen, dass aus den Studiendaten auch bessere Informationen zur Lebensqualität vorgelegen hätten, dies kann aber nicht dazu führen, dass (UQ-)dTSD deswegen als nicht patientenrelevant eingestuft wird. Dies wäre insofern nicht zulässig, als eine Verminderung der Tagesmüdigkeit bereits für sich allein betrachtet positive Effekte auf die Grunderkrankung hat.</p> <p>Es ist allerdings hierbei zu berücksichtigen, dass die fehlende Synchronisierung die zugrunde liegende Störung ist, mit deren kausaler Behandlung dann auch patientenrelevante Symptome wie Tagesmüdig-</p>	<p>Tagesmüdigkeit ist ein häufiges Symptom bei Patienten mit Non-24. Naps (Schlafereignis, das länger als 5 Minuten andauert) können ein Zeichen von Tagesmüdigkeit sein, müssen aber nicht zwangsläufig eine Auswirkung von Tagesmüdigkeit der Patienten sein. Um die Belastung der betroffenen Patienten durch Naps am Tage einzuschätzen zu können, wären zusätzlich Daten zur Lebensqualität erforderlich gewesen. Aus diesem Grund kann die Patientenrelevanz des Endpunktes (UQ-)dTSD nicht beurteilt werden.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>keit/Naps gebessert werden können. Umgekehrt führt eine Reduzierung der Tagesmüdigkeit nicht zwangsläufig zu einer Re-Synchronisierung des Schlaf-Wach-Rhythmus.</p> <p>Die Verminderung der Tagesmüdigkeit bei der zugrundeliegenden Grunderkrankung ist für sich allein betrachtet – und daher auch unabhängig von der Lebensqualität – als patientenrelevant einzustufen, da sie zusammen mit häufiger auftretenden Kurzschlafphasen während der Tageszeit zu erheblichen Beeinträchtigungen des Arbeits- und Familienlebens führen kann. Daher sollte (UQ-)dTSD als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt werden.</p>	
<p>Berücksichtigung des Endpunkts Veränderung im CGI-C</p> <p>In Bezug auf den Endpunkt CGI-C enthält die Dossierbewertung auf Seite 25 die folgende Aussage: <i>„Der Endpunkt CGI-C ist als patientenrelevanter Endpunkt ungeeignet, da der Gesundheitszustand der Patienten von diesen selbst besser eingeschätzt werden kann, als durch den Arzt. Dennoch wird der Endpunkt als Anhaltspunkt für die Entwicklung des Gesundheitszustandes der Patienten in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.“</i></p> <p>Auch wenn grundsätzlich zu begrüßen ist, dass in der Dossierbewertung CGI-C <i>„als Anhaltspunkt für die Entwicklung des Gesundheitszustands“</i> bewertet und ergänzend dargestellt wird, ist die Begründung nicht nachvollziehbar.</p> <p>Die Ansicht, dass der Gesundheitszustand vom Patienten möglicherweise „besser“ selbst eingeschätzt werden könne, führt im Umkehrschluss nicht dazu, dass dieser gar nicht vom Arzt eingeschätzt werden kann. Nur dann wäre es aber zulässig, den Endpunkt CGI-C – so wie</p>	<p>Mit dem CGI-C wird die Veränderung des klinischen Gesamteindrucks des Patienten durch einen Prüfarzt bewertet. In der Indikation Non-24 ist eine Einschätzung der Veränderung des Gesundheitszustandes im Rahmen eines Patient-Reported-Outcomes durch den Patienten selbst möglich und wird als geeigneter erachtet. Eine Beurteilung durch den Prüfarzt wird hier nicht als ausreichend und patientenrelevant angesehen. Dies gilt umso mehr, da in den Studienprotokollen nicht festgelegt wurde, wie die Beurteilung durch den Prüfarzt standardisiert zu erfolgen hat.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geschehen – als nicht patientenrelevant abzulehnen.</p> <p>Es mag aus Sicht des G-BA eine andere Operationalisierung hinsichtlich der Erhebung von Aspekten zum Gesundheitszustand wünschenswert sein, dies kann aber nicht dazu führen, dass ein Endpunkt, der diese Aspekte auf andere Weise objektiv erhebt, als nicht patientenrelevant abgelehnt wird. Der Endpunkt bleibt auch dann patientenrelevant, wenn die Beurteilung wie im vorliegenden Fall nicht vom Patienten selbst, sondern von dessen behandelndem Arzt erfolgt ist. Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass die Beurteilung durch den Arzt kaum vorstellbar ist, ohne vorher mit dem Patienten gesprochen zu haben. Dies wiegt im vorliegenden Fall umso schwerer als die Erkrankungssymptome wie Tagesmüdigkeit und Schlafdauer bzw- qualität ohne Mit-tun des Patienten vom Arzt gar nicht berichtet und bewertet werden können.</p> <p>Da also der Gesundheitszustand in der Operationalisierung des CGI-C objektiv und verwertbar erhoben worden ist, sollte CGI-C als patientenrelevant eingestuft werden – unabhängig von der Frage, ob eine Operationalisierung der Erhebung des Gesundheitszustands über eine direkte Patienteneinschätzung möglicherweise aus Sicht des G-BA noch besser geeignet gewesen wäre.</p>	

5.3 Stellungnahme Professor Fietze

Datum	21.11.2016
Stellungnahme zu	Tasimelteon / Hetlioz®
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Ingo Fietze Interdisziplinäres Schlafmedizinisches Zentrum Charité Zentrum Medizinischen Klinik für Kardiologie und Angiologie Luisenstraße 13, 10117 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ingo Fietze

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ich bin Internist und Schlafmediziner/Somnologe und leite seit 1990 das Schlafzentrum in der Charité – Universitätsmedizin Berlin, welches 2005 zu einem Interdisziplinären Schlafzentrum erweitert wurde. Alle Mitarbeiter beschäftigen sich zu 100% der Arbeitszeit mit dem Schlaf im Rahmen einer Institutsambulanz (ca. 5-6000 Patienten/Jahr) und eines ambulanten und stationären Schlaflabors (ca. 1200/Jahr). Seit vielen Jahren nehmen wir auch an klinischen Arzneimittelstudien teil, mit dem Schwerpunkt ZNS/Schlaf-Wach-Medizin. Die häufigste Schlafstörung in der klinischen Praxis ist die Insomnie, danach erst folgen die schlafbezogenen Atmungsstörungen.</p> <p>Hintergrund meines aktuellen Engagements ist, dass es für Patienten mit Schlafstörungen, insbesondere die Insomnie in Deutschland nur wenige primäre Anlaufpunkte gibt und wenn eine Schlafstörung diagnostiziert wurde, auch nur ein begrenztes Therapie-Angebot zur Verfügung steht.</p> <p>Daher begrüße ich neue Therapieoptionen, insbesondere die gezielte spezifische Therapie (mit Tasimelteon) des Non-24, einer seltenen Schlafstörung bei einer kleinen Gruppe von Patienten, die bisher nur symptomatisch therapiert werden konnten.</p> <p>Hintergrund zum Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom</p> <p>Das „Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom“ („Non-24“) ist ein seltenes Leiden (<i>Orphan Disease</i>) und beschreibt eine chronische Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus. Die Seltenheit, das auch unter Schlafmedizinern nicht vorhandene Bewusstsein über dieses Syndrom und die Zyklizität der Beschwerden können zu spezifischen Herausforderungen</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ingo Fietze

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bezüglich der Diagnose und Behandlung führen. (9,11,12,14,15)</p> <p>Es ist darauf hinzuweisen, dass es sich bei Non-24 nicht primär um eine Schlaf-, sondern um eine Rhythmusstörung handelt. Es kommt zu einer fehlenden Synchronisation der inneren Uhr mit dem äußeren 24-Stunden (Licht/Dunkel) Regime. Insomnische Beschwerden und/oder Tagesmüdigkeit sind Folge der zugrundeliegenden De-Synchronisation.</p> <p>Der intrinsische zirkadiane Rhythmus („innere Uhr“), das bedeutet der Wechsel zwischen Wach- und Schlafphasen, folgt einer individuellen, genetisch bedingten wiederkehrenden Periodik. Bekanntermaßen weicht die Periodenlänge der inneren Uhr beim Menschen vom täglichen, durch Sonnenauf- und untergang festgelegten, 24-Stunden-Rhythmus ab. Die Periodenlänge schwankt individuell zwischen 23,8 und 25,1 Stunden. (1, 2, 3). Normalerweise erfolgt die Synchronisation der inneren Uhr an den 24-Stunden Tag durch den Licht-Dunkel-Takt. Das Licht ist dabei primärer „Zeitgeber“ der zirkadianen Rhythmik. (4)</p> <p>Vollblindheit und Non-24</p> <p>Non-24 kann sowohl bei Sehenden (Prävalenz unbekannt) als auch bei vollblinden Menschen, d.h. blinden Menschen ohne Lichtwahrnehmung, auftreten, wobei letztere ein deutlich höheres Risiko aufweisen. (5, 6). Völlige Blindheit gilt als zentraler prädisponierender Faktor. Die innere Uhr der Betroffenen orientiert sich nicht am Licht-Dunkel-Wechsel sondern am intrinsischen, genetisch vorgegebenen individuellen Rhythmus. Dadurch kommt es zu einer periodischen Desynchronisation, bei der sich die Melatoninausschüttung und damit der Schlaf-Wach-Rhythmus Tag-für-Tag um einigen Minuten verschiebt. Non-24 kann auch bei erst spät erblindeten Personen auftreten.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Symptome und gesundheitliche Folgen von Non-24</p> <p>Die Symptome von Non-24 treten zyklisch auf und manifestieren sich in Perioden von Schlaflosigkeit in der Nacht und/oder Schläfrigkeit am Tage (8, 9), im Wechsel mit asymptomatischen Perioden, in denen die zirkadiane Uhr mit dem Hell-Dunkel-Zyklus übereinstimmt. In dieser Zeit sind kaum Symptome vorhanden. (7). Das Bemühen, zur „sozialen“ Nachtzeit zu schlafen, bei intrinsisch niedrigem Melatoninspiegel, kann zu einer verkürzten Schlafdauer und/oder eingeschränkter Schlafqualität führen.</p> <p>Warum sind Schlafstörung und/oder Tagesmüdigkeit ein medizinisches und gesellschaftliches Problem?</p> <p>Eine Insomnie führt akut oder chronisch zur Beeinträchtigung der kognitiven und letztlich auch physischen Leistungsfähigkeit (8, 16, 20, 21, 23). Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Geschicklichkeit, Genauigkeit und Schnelligkeit sind beeinträchtigt. Langzeitfolgen können die Entwicklung eines Hypertonus oder D.mellitus sein (20, 22). Auch die Lebenserwartung leidet unter chronischer Insomnie. Tagesmüdigkeit wiederum birgt zusätzlich das Problem der Unachtsamkeit (20) und damit von Verletzungen/Unfällen etc.</p> <p>Weitere Folgen können affektive Störungen, wie Depression (8,10), Infektionsanfälligkeit, vermehrt auftretende Stimmungsschwankungen und das Auslösen einer Krebserkrankung sein.</p>	
<p>Therapeutischer Bedarf</p> <p>Aufgrund des Fehlens einer zugelassenen spezifischen Therapie für die Behandlung von Non-24 waren bis zuletzt die zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen sehr eingeschränkt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ingo Fietze

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Primäres Ziel der Behandlung von zirkadianen Schlaf-Rhythmus-Störungen ist es, den zirkadianen Rhythmus mit dem 24-Stunden-Tag zu synchronisieren, um somit die nächtliche Schlafqualität und die Tagesaktivität zu verbessern. Dem dient u.a. die Lichttherapie, die keine Option für Vollblindheit darstellt (17).</p> <p>Die Behandlung von nächtlichen Ein- und Durchschlafstörungen umfasste bislang die Gabe von Phytopharmaka, Melatonin, Tryptophan, Antihistaminika, Psychopharmaka oder Hypnotika/Sedativa. Zur Therapie der Tagesschläfrigkeit konnte gegebenenfalls auf Coffein oder wenige andere Stimulanzien zurückgegriffen werden. (9, 18) Diese genannten Behandlungsansätze erfolgen z.T. off-label, führen eher nicht zu einer Synchronisation des Schlaf-Wach-Rhythmus und sind i.d.R. nicht für eine langfristige Behandlung von Non-24 im deutschen Versorgungskontext etabliert. Zudem hat die Amerikanische Akademie für Schlafmedizin (AASM) erst kürzlich eine Stellungnahme zur medikamentösen Therapie von Schlafstörungen verfasst und festgestellt, dass es nur für Zolpidem, Eszopiclon, Zaleplon, Ramelteon, Doxepin, Trazodone und Termazepam mehr Vor- als Nachteile gibt.</p> <p>Ob auch andere Melatonin-Präparate Einfluß auf den intrinsischen zirkadianen Rhythmus haben können ist bisher nicht ausreichend untersucht. (19) Daher ergibt sich für das Non-24 keine alternative Therapieoption.</p> <p>Mit Tasimelteon steht nun erstmalig ein zugelassener Wirkstoff zur kausalen Behandlung von Non-24 zur Verfügung, dessen Sicherheit und Wirksamkeit im Rahmen von Phase-III-Studien gezeigt wurde. (13) Ich selbst konnte bereits Erfahrungen mit Tasimelteon im Rahmen dieser Studien sammeln. Daher begrüße ich die Verfügbarkeit von Tasimelteon als neue Therapieoption für Patienten mit Non-24.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ingo Fietze

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Sack RL, Lewy AJ, Blood ML, Keith LD, Nakagawa H. Circadian Rhythm Abnormalities in Totally Blind People: Incidence and Clinical Significance. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1992. 75, 127-134
2. Okawa M, Uchiyama M. Circadian Rhythm Sleep Disorders: Characteristics and Entrainment Pathology in Delayed Sleep Phase and Non-24-h Sleep-Wake Syndrome. *Sleep Medicine Reviews*. 2007. 11, 485-496
3. Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP, Jr., Vitiello MV, et al. Circadian Rhythm Sleep Disorders: Part I, Basic Principles, Shift Work and Jet Lag Disorders. *An American Academy of Sleep Medicine Review*. *Sleep*. 2007. 30, 1460-1483
4. Waller EA, Bendel RE, Kaplan J. Sleep Disorders and the Eye. *Mayo Clinic Proceedings*. 2008. 83, 1251-1261
5. Lockley SW, Skene DJ, Arendt J. Comparison Between Subjective and Actigraphic Measurement of Sleep and Sleep Rhythms. *Journal of Sleep Research*. 1999. 8, 175-183
6. Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP, Jr., Vitiello MV, et al. Circadian Rhythm Sleep Disorders: Part II, Advanced Sleep Phase Disorder, Delayed Sleep Phase Disorder, Free-Running Disorder and Irregular Sleep-Wake Rhythm. *An American Academy of Sleep Medicine Review*. *Sleep*. 2007. 30, 1484-1501
7. Lu BS, Zee PC. Circadian Rhythm Sleep Disorders. *Chest*. 2006. 130, 1915-1923
8. Lockley SW, Dijk DJ, Kosti O, Skene DJ, Arendt J. Alertness, Mood and Performance Rhythm Disturbances Associated With Circadian Sleep Disorders in the Blind. *Journal of Sleep Research*. 2008. 17, 207-216
9. Fietze I, Young P, Niessen C, Erler T. Non-24: Eine unterschätzte zirkadiane Schlafstörung bei Blinden. 2016
10. Wirz-Justice A. Biological Rhythm Disturbances in Mood Disorders. *International Clinical Psychopharmacology*. 2006. 21 Suppl 1, 11-15
11. Flynn-Evans EE, Lockley SW. A Pre-Screening Questionnaire to Predict Non-24 Hour Sleep Wake Rhythm Disorder (N24HSWD) Among the Blind. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2016
12. Flynn-Evans EE, Tabandeh H, Skene DJ, Lockley SW. Circadian Rhythm Disorders and Melatonin Production in 127 Blind Women With and Without Light Perception. *Journal of Biological Rhythms*. 2014. 29, 214-220
13. Lockley SW, Dressman MA, Licamele L, Xiao C, D, Fisher DM, et al. Tasimelteon for Non-24-Sleep-Wake Disorder in Totally Blind People (SET and RESET): Two Multicentre, Randomised, Double-Masked, Placebo-Controlled Phase 3 Trials. *The Lancet*. 2015. 386, 1754–1764
14. Leger D, Guilleminault C, Defrance R, Domont A, Paillard M. Prevalence of Sleep/Wake Disorders in Persons with Blindness. *Clinical Science (London)*. 1999. 97, 193-199
15. Tabandeh H, Lockley SW, Buttery R, Skene DJ, Defrance R, Arendt J, et al. Disturbance of Sleep in Blindness. *American Journal of Ophthalmology*. 1998. 126, 707-712
16. American Psychiatric Association. Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorder. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)*, 5th Edition. 2013
17. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin D. Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin. S3-Leitlinie - Nichterholsamer Schlaf/Schlafstörung. 2009
18. Dubocovich ML, Markowska M. Functional MT1 and MT2 Melatonin Receptors in Mammals. *Endocrine*. 2005. 27, 101-110

19. Williams WP, McLin DE, Dressman MA, Neubauer DN. Comparative Review of Approved Melatonin Agonists for the Treatment of Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders. *Pharmacotherapy*. 2016 Sep;36(9):1028-41
20. Czeisler CA. Duration, timing and quality of sleep are each vital for health, performance and safety. *Sleep Health – Journal of the National Sleep Foundation*. *Sleep Health* 1. 2015. 5-8
21. Committee on Sleep Medicine Research Board on Health Sciences Policy. Sleep disorders and sleep deprivation. An Unmet Public Health Problem. Washington, D.C.: Institute of Medicine of the National Academies; The National Academies Press; 2006
22. Buxton OM et al. Restriction Combined with Circadian Disruption Adverse Metabolic Consequences in Humans of Prolonged Sleep. *Sci Transl Med* 4. 2012. 129ra43
23. Wright Jr. KP, Hull JT, Hughes RJ, Ronda JM, Czeisler CA. Sleep and Wakefulness Out of Phase with Internal Biological Time Impairs Learning in Humans. *Journal of Cognitive Neuroscience* 18:4. 2006. 508-521.

5.4 Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte

Datum	15.11.2016
Stellungnahme zu	<i>Tasimelton - 2016-08-01-D-242</i>
Stellungnahme von	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)-Mitglied der AWMF, Berufsverband der Augenärzte (BVA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verkürzung des zirkadianen Rhythmus nicht jede/r Betroffene/r in gleicher Weise profitiert.</p> <p>3. Vor der Verordnung von Tasimelteon muss im Einzelfall sichergestellt sein, dass eine Behandlungsnotwendigkeit vorliegt und – auch angesichts der besonders hohen Jahrestherapiekosten – die Aussicht auf einen Nutzen bestehen.</p> <p>a) Eine sichere und verlässliche Beurteilung der aufgehobenen Lichtwahrnehmung kann nur eine augenärztliche Untersuchung gewährleisten. Die Feststellung der Blindheit im Sinne des Gesetzgebers ist definitiv nicht ausreichend, weil in der Mehrzahl der Fälle eine Restsehfunktion erhalten bleibt.⁶ Somit stellt die Untersuchung und Feststellung der vollständigen Erblindung durch einen Augenarzt eine notwendige Untersuchung im Rahmen der Indikationsstellung dar. Die Diagnose muss entsprechend bescheinigt werden.</p> <p>b) Nach der Überprüfung der Sehfunktion ist eine differentialdiagnostische Bewertung der vermuteten Schlafstörung sinnvoll. Es sollte sichergestellt werden, dass auch Kosten für Kontrolluntersuchungen angesichts des variablen Ansprechens für die kalkulierten Behandlungskosten berücksichtigt werden.⁷</p> <p>4. Für die Erfassung der blinden Menschen in Deutschland müssen Abweichungen berücksichtigt werden, die zu einer Unter- oder Über-Schätzung der Zahlen führen.</p> <p>Was die Häufigkeit der vollständigen Erblindung betrifft, muss der Ansatz des Szenario A (Abzug der Operationen und Sehbehinderten von der Gruppe der Blinden) kritisiert werden. Eine operative Prozedur wird in einigen Situationen auch trotz voll-</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Retinologische Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ständiger Erblindung erfolgen. Als Beispiel sei hier das Ziel des anatomischen Augenerhalts oder die Schmerzfreiheit im Rahmen einer Glaukomerkrankung genannt.</p> <p>Für Deutschland liegen nur ungenaue Schätzungen der Gesamtzahl der blinden und sehbehinderten Menschen vor, die auf Hochrechnungen aus verschiedenen Datensätzen von Landschaftsverbänden beruhen. Diese Daten beruhen auf der Definition von Blindheit im Sinne des Gesetzgebers, die nicht einer vollständigen Blindheit (d.h. keine Lichtscheinwahrnehmung an beiden Augen) entspricht. Die Hauptursache der Erblindung in Deutschland ist beispielsweise die altersabhängige Makuldegeneration, bei der es nicht zu einer vollständigen Erblindung kommt.⁸ Daher ist davon auszugehen, dass die Datengrundlage, auf der die Nutzenbewertung basiert, unzureichend ist. Insgesamt ist nur eine Untergruppe der Menschen mit Blindheit im Sinne des Gesetzgebers von der selteneren vollständigen Blindheit betroffen (d.h. keine Lichtscheinwahrnehmung an beiden Augen).</p> <p>Weil zudem der Anteil Betroffener mit Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms ungenau definiert ist, ergibt sich insgesamt eine große Unsicherheit in der Abschätzung der Patientenzahlen.</p>	<p>Die Angabe zu den Patientenzahlen (ca. 7000 Patienten) folgt den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers und der darauf basierenden Berechnung des IQWiG. Aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz und Prävalenz der völligen Blindheit und der unsicheren Literaturangaben weist die Berechnung der Patientenzahlen methodische Schwächen auf, die zur Unsicherheit der Ergebnisse führen. Insgesamt ist von einer Überschätzung der Patientenzahlen auszugehen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Flynn-Evans EE, Tabandeh H, Skene DJ, Lockley SW. Circadian rhythm disorders and melatonin production in 127 blind women with and without light perception. *J Biol Rhythms* 2014; 29(3): 215-224.
2. Lockley SW, Skene DJ, Arendt J, Tabandeh H, Bird AC, DeFrance R. Relationship between melatonin rhythms and visual loss in the blind. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(11): 3763-3770.
3. Sack RL, Lewy AJ, Blood ML, Keith LD, Nakagawa H. Circadian rhythm abnormalities in totally blind people: incidence and clinical significance. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(1): 127-134.
4. Emens JS, Laurie AL, Songer JB, Lewy AJ. Non-24-Hour Disorder in Blind Individuals Revisited: Variability and the Influence of Environmental Time Cues. *Sleep*. 2013;36(7):1091-1100.
5. Lockley SW, Dressman MA, Licamele L, Xiao C, Fisher DM, Flynn-Evans EE, Hull JT, Torres R, Lavedan C, Polymeropoulos MH. Tasimelteon for non-24-hour sleep-wake disorder in totally blind people (SET and RESET): two multicentre, randomised, double-masked, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2015 Oct 31;386(10005):1754-64
6. Finger RP. Blindness in Germany: dimensions and perspectives. *Ophthalmologe*. 2007 Oct;104(10):839-44.
7. Finger RP, Bertram B, Wolfram C, Holz FG. Blindheit und Sehbehinderung in Deutschland: leichter Rückgang der Prävalenz. *Dtsch Arztebl* 2012; 109(27-28): 484-489.
8. Finger RP, Fimmers R, Holz FG, Scholl HP. Prevalence and causes of registered blindness in the largest federal state of Germany. *Br J Ophthalmol*. 2011 Aug;95(8):1061-7.

5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin

Datum	21 Nov 2016
Stellungnahme zu	Tasimelteon
Stellungnahme von	DGSM

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGSM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Schlafstörungen, die durch einen freilaufenden Rhythmus (Non-24) bei Blinden verursacht werden, sind ein schlafmedizinisch bekanntes Leiden. Die Betroffenen leiden unter wiederkehrenden Phasen Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen und Früherwachen. Der durch diese Störung ausgelöste Leidensdruck ist vergleichbar mit dem anderer Insomnien bei sehenden Menschen. In der Regel ist die Störung chronisch.</p> <p>Bisherige Therapiestrategien haben sich in erster Linie auf die Anwendung von unretardiertem Melatonin gestützt. Zur Wirksamkeit von unretardiertem Melatonin gibt es keine klinischen Daten aus klinischen Studien.</p> <p>Für Tasimelteon konnte eine Wirksamkeit in einer randomisierten klinischen Studie gezeigt werden. Die DGSM sieht in der Indikation Non-24 bei Blinden für Tasimelteon ein nützliches Präparat, wenn die Schlafstörung diagnostiziert wurde und ein nachgewiesener Leidensdruck für die Betroffenen besteht. Die DGSM weist darauf dahin, dass im klinischen Gebrauch ein Therapieversuch mit dem Ernährungsergänzungstoff</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: DGSM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
unretardiertem Melatonin aus klinischer Erfahrung durchgeführt werden kann.	

5.6 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.11.2016
Stellungnahme zu	Tasimelton (Hetlioz®)
Stellungnahme von	<p><i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</i></p> <p><i>Hausvogteiplatz 13</i></p> <p><i>10117 Berlin</i></p> <p><i>Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch</i></p>

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 1. November 2016 die von der Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung für das Orphan Drug Tasimelteon (Hetlioz®) von Vanda Pharmaceuticals Inc. veröffentlicht.</p> <p>Tasimelteon ist zugelassen zur Behandlung des Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms (Non-24) bei völlig blinden Erwachsenen.</p> <p>Die Nutzenbewertung wurde auf Basis der randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studien SET und RESET durchgeführt. In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse beider Studien sieht der G-BA jeweils statistisch signifikante Verbesserungen der LQ-nTST sowie der UQ-dTSD, jeweils mit niedrigem Verzerrungspotenzial. Dabei beschreibt die LQ-nTST die durchschnittliche Nacht-Gesamtschlafzeit an den 25% schlechtesten Nächten in Bezug auf die Nacht-Gesamtschlafzeit. Die UQ-dTSD beschreibt die durchschnittliche Tag-Gesamtschlafdauer an den 25% schlechtesten Tagen in Bezug auf die Tag-Gesamtschlafzeit.</p> <p>Der G-BA stellt fest, dass keiner der untersuchten Wirksamkeitsendpunkte der Studien als patientenrelevant eingeschätzt werden könne. Die Schlafzeiten am Tag und in der Nacht könnten jedoch Hinweise auf den Nutzen von Tasimelteon liefern. Der primäre</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endpunkt zur Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus wurde aus der Bewertung ausgeschlossen.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	
<p>Patientenrelevanz der Endpunkte zu Schlafzeiten und Aussagen zum Nutzen</p> <p>Der G-BA schätzt keine der in den klinischen Studien untersuchten Endpunkte als patientenrelevant ein. Gleichwohl wird erklärt, dass die Schlafzeiten am Tag und in der Nacht dennoch Hinweise auf den Nutzen von Tasimelteon liefern könnten.</p> <p>Konkret führt der G-BA aus:</p> <p><i>„In den primären Endpunkten beider Studien wurde die Synchronisierung der Patienten der Tasimelteon-Gruppe und der Placebo-Gruppe an einen 24-Stunden-Schlaf-Wach-Rhythmus verglichen. Die mittels Melatonin oder Cortisol berechnete τ-Länge ist ein Biomarker, der in der Diagnostik von Non-24 und anderen mit dem zirkadianen Rhythmus in Verbindung stehenden Schlafstörungen angewendet wird [3,4]. Er ist jedoch <u>nicht als patientenrelevanter Endpunkt validiert</u>. Weitere Endpunkte waren Veränderungen in der Tag-Gesamtschlafdauer (dTSD) und der Nacht-Gesamtschlafzeit (nTST) sowie durch den Prüfarzt dokumentierte Veränderungen des Clinical Global Impression-Change (CGI-C) (nur in Studie SET). <u>Keiner der untersuchten Wirksamkeitsendpunkte wird als patientenrelevant eingeschätzt, die Schlafzeiten am Tag und in der Nacht können jedoch Hinweise auf den Nutzen von Tasimelteon liefern.</u> (S. 41/42)“</i></p> <p><i>„Keiner der in den Studien SET und RESET berichteten Endpunkte wird als <u>patientenrelevant erachtet</u>. Die Endpunkte Synchronisierung, Veränderung der (UQ-)dTSD, der (LQ-)nTST und die Veränderung im CGI-C werden dennoch in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt, da sie eventuell Hinweise auf</i></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Veränderungen patientenrelevanter Endpunkte geben können.“</i></p> <p>Die Aussagen des G-BA sind nicht nachvollziehbar. Zunächst werden alle untersuchten Endpunkte als „nicht patientenrelevant“ ausgewiesen. Ausnahmslos <u>alle Endpunkte zu Schlafzeiten</u> wurden als „nicht bewertungsrelevant“ eingestuft und nur „ergänzend“ dargestellt. Dennoch wird argumentiert, dass Aussagen zum Nutzen von Tasimelteon auf Grundlage der Endpunkte zu Schlafzeiten möglich seien. Eine solche Darstellung erscheint widersprüchlich. Der G-BA begründet die Aussage damit, dass diese Endpunkte eventuell Hinweise auf Veränderungen patientenrelevanter Endpunkte zulassen würden, lässt dabei allerdings offen, welche Endpunkte das sein sollten. Implizit werden so seitens des G-BA Schlafzeiten als „eventuell“ valider Surrogatparameter angesehen.</p> <p>Die Vorgehensweise des G-BA ist nicht sinnvoll. Aus der Sicht des vfa sollten Endpunkte zu Schlafzeiten grundsätzlich als „patientenrelevant“ akzeptiert werden und in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Schlaf, als physiologisches Grundbedürfnis, ist eine so grundlegende und lebenswichtige Voraussetzung zur Erhaltung der Funktionsfähigkeit des Organismus, dass eine Diskussion um dessen „fehlende Patientenrelevanz“ vernunftwidrig erscheint.</p> <p>Die vom G-BA gewählte Betrachtungsweise „Schlaf als Surrogat für andere patientenrelevante Endpunkte“ ist aus Sicht des vfa nicht praktikabel. Eine solche Betrachtungsweise ist zwar grundsätzlich nachvollziehbar, greift aber hinsichtlich der Erfas-</p>	<p>Die Einschätzung der Relevanz der Wirkung von Tasimelteon hätte eine Betrachtung der Schlafqualität bzw. der Lebensqualität der betroffenen Patienten erfordert. Die alleinige Betrachtung der Schlafzeiten in Form von Nacht- und Tagschlafdauer erlaubt keinen unmittelbaren Rückschluss im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sung der Bedeutsamkeit des Endpunkts zu kurz. Die mit Schlafentzug assoziierten Symptome wie Erschöpfung, Konzentrations-schwierigkeiten, Gedächtnisprobleme bis hin zu Depressionen stellen nur eine kleine Auswahl von möglichen Auswirkungen dar. Surrogatvalidierungsstudien für solche o.ä. Symptome würden nur einen kleinen Teilaspekt der tatsächlich bestehenden Einschränkungen erfassen. Schlafentzug kann zwar als Surrogat für andere Symptome betrachtet werden, ist aber augenscheinlich in erster Linie bereits für sich selbst einen patientenrelevanten Endpunkt.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sollte der G-BA die Patientenrelevanz der Endpunkte zu Schlafzeiten nicht in Frage stellen. Vielmehr erscheint es in der Bewertung notwendig, über einen geeigneten Schwellenwert zu diskutieren, den die Patienten als Verbesserung empfinden. Responderanalysen auf Grundlage einer solchen Schwelle wären die sinnvollste Art der Auswertung.</p>	
<p>Keine Darstellung bzw. Berücksichtigung von Responderanalysen von Endpunkten zu Schlafzeiten</p> <p>Der G-BA berücksichtigt mehrere Auswertungen zu Endpunkten zu Schlafzeiten nicht, die Response-Schwellen betrachten. U.a. wurden die folgenden Responderanalysen ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil Responder mit LQ-nTST \geq 45 min ▪ Anteil Responder mit UQ-dTSD \geq 45 min ▪ Anteil Responder mit MoST \geq 30 min (SD \leq 2 h) ▪ Sleep-/Wake-Response (gleichzeitige Verbesserung des UQ- 	<p>Aus den Ergebnissen zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen der vorgelegten Studien lassen sich Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tasimelteon nicht ableiten. Zudem wurden Daten zur Lebensqualität im Rahmen der Studien nicht erhoben. Somit kann nicht eingeschätzt werden, wie groß die Belastung durch die Nicht-Synchronisierung für den Patienten ist.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dTSD \geq 45 min und des LQ-nTST \geq 45 min oder des UQ-dTSD \geq 90 min und des LQ-nTST \geq 90 min im Vergleich zu Baseline)</p> <p>Die Endpunkte wurden u.a. mit der Begründung ausgeschlossen, dass eine Rationale für diese Grenzwerte seitens des pU nicht angegeben wurde. Des Weiteren argumentiert der G-BA, dass diese Endpunkte keine zusätzlichen Informationen über den Nutzen von Tasimelteon liefern würden.</p> <p>Das Vorgehen ist nicht nachvollziehbar.</p> <p>Der pU hat Responderanalysen der Endpunkte zu Schlafzeiten vorgelegt, die im Rahmen der Zulassung zur Anwendung kamen. Die entsprechenden Grenzwerte der Responderanalysen sind im „European Public assessment report (EPAR) Hetlioz“ beschrieben. Die Auswertungen wurden von den Behörden berücksichtigt (z. B.: „Table 12: Non-24 Clinical Response Scale Components“ im „European Public assessment report (EPAR) Hetlioz“, s. 42 ff.). Es ist nicht nachvollziehbar, warum diese Responderanalysen ignoriert und nicht dargestellt wurden, insb. da der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR) zur Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen hat.</p> <p>Des Weiteren kann die Behauptung des G-BA nicht nachvollzogen werden, wonach diese Endpunkte keine zusätzlichen Informationen über den Nutzen von Tasimelteon liefern würden. Die Responderanalysen mit entsprechenden Grenzwerten liefern einen Mehrwert gegenüber den vom G-BA dargestellten Mittelwertsdifferenzen. Sie zeigen den Vorteil von Tasimelteon im Ansprechen</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
von Patienten für die definierte Relevanzschwelle. Die Mittelwertdifferenzen beantworten die Frage der klinischen Relevanz nicht unmittelbar. Die Responderanalysen sollten unter allen Umständen dargestellt werden.	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Tasimelteon

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 5. Dezember 2016
von 13.15 Uhr bis 14.34 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Vanda Pharmaceuticals Inc.:**

Herr Dr. Baroldi

Herr Prof. Dr. Czeisler

Herr Prof. Dr. Roenneberg

Herr Dr. Zachmann

Angemeldete **Dolmetscher:**

Frau Chisholm

Frau Trilling

Angemeldeter Teilnehmer vom **Schlafmedizinischen Zentrum Charité Berlin:**

Herr Prof. Dr. Fietze

Angemeldeter Teilnehmer von der **Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM):**

Herr Prof. Dr. Young

Angemeldete Teilnehmer vom **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Prof. Dr. Schönermark

Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13.15 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zunächst einmal Entschuldigung für die Verspätung von 15 Minuten, aber die vorangegangene Anhörung hat etwas länger gedauert. Wir befinden uns hier im Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Es geht heute um Tasimelteon, ein Orphan zur Behandlung des Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms bei völlig blinden Erwachsenen. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. November 2016, die Ihnen bekannt ist und zu der Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer, von der Firma Vanda Pharmaceuticals, dann von der DGSM, von der DOG und vom Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, BVA, abgegeben wurden. Dann hat sich als Sachverständiger aus der Praxis Herr Professor Fietze geäußert, und für die Verbände haben sich der vfa und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie geäußert.

Ich muss hier zunächst für das Protokoll die Teilnehmer an der heutigen Anhörung feststellen. Wir haben für Vanda Herrn Dr. Baroldi, Herrn Professor Czeisler, Herrn Professor Roenneberg und Herrn Dr. Zachmann, dann Herrn Professor Schönermark und Herrn Dr. Wilken für BPI, Herrn Dr. Werner für vfa, Herrn Professor Dr. Young vom DGSM, Herrn Professor Fietze vom Schlafmedizinischen Zentrum der Charité, Frau Chisholm und Frau Trilling als Dolmetscher. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? Das ist nicht der Fall. Dann begrüße ich Sie ganz herzlich.

Zum Ablauf ein kurzer Hinweis: Wir führen ein Wortprotokoll. Deshalb bitte, bevor Sie das Wort ergreifen, jeweils Ihren Namen, entsendendes Unternehmen oder Institution nennen. Wir würden zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einige einleitende Bemerkungen zur Dossierbewertung zu machen.

Für uns ist heute insbesondere interessant, wie der Stellenwert des hier zu beurteilenden Wirkstoffs im Verhältnis zu anderen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet eingeschätzt wird, wie die erhobenen Endpunkte in Bezug auf die Patientenrelevanz eingeschätzt sind; dann würde uns die Patientenpopulation der völlig blinden Patienten interessieren – dazu gab es an der einen oder anderen Stelle noch Fragezeichen –, dann eine Frage eher formaler Natur: Mit der Stellungnahme wurden Auswertungen zu der Frage: „Wie würden Sie Ihre Schlafqualität in der vergangenen Nacht beschreiben?“ nachgereicht. Für uns wäre es formal wichtig zu wissen, warum diese Daten nicht bereits mit dem Dossier eingereicht worden sind. Das ist immer eine Frage der formalen Vollständigkeit der Dossiereinreichung und der gegebenenfalls noch zu veranlassenden Nachbewertung.

Das ist jetzt aber natürlich keine abschließende Aufzählung der Themen gewesen, die wir heute erörtern können. Ich würde jetzt vorschlagen, der pU bekommt Gelegenheit zu einem einleitenden Statement. – Wer macht das? Bitte schön.

Herr Dr. Zachmann (Vanda Pharmaceuticals): Guten Tag. Mein Name ist Andreas Zachmann. Ich bin der Geschäftsführer für Vanda Pharmaceuticals in Deutschland. Ich möchte Ihnen ganz kurz die drei weiteren Personen aus dem Vanda-Team vorstellen. Zu meiner Rechten hinter Professor Czeisler, Dr. Paolo Baroldi. Er ist der Chief Medical Officer von

Vanda Pharmaceuticals. Rechts neben mir sitzt Herr Dr. Charles Czeisler. Er ist Professor für Schlafmedizin an der Harvard Medical School und Leiter der Abteilung für Schlafmedizin am Brigham Women's Hospital in Boston. Er ist einer der international renommiertesten Experten auf dem Gebiet der Schlaf- und zirkadianen Störungen. Links neben mir außerdem Herr Dr. Till Roenneberg, Professor für Chronobiologie und Schlafforschung am Institut für medizinische Psychologie an der LMU in München und gleichzeitig Leiter des Zentrums für humane Chronobiologie. Professor Roenneberg ist einer der bekanntesten Wissenschaftler in der Welt zum Thema innere Uhr beim Menschen von der Genetik bis zur Epidemiologie und zum Einfluss der inneren Uhr auf Schlafaktivität, Leistungsfähigkeit und Lernen.

In der noch jungen Firmengeschichte für Vanda Pharmaceuticals ist es heute die erste Anhörung einer Nutzenbewertung des G-BA. Vanda Pharmaceuticals ist ein innovatives pharmazeutisches Unternehmen aus Washington D.C.; es wurde erst 2003 vom jetzigen Vorstandsvorsitzenden, Dr. Mihael Polymeropoulos, einem Arzt und Genforscher, gegründet. Vanda hat sich auf die Entwicklung und die Vermarktung neuer Therapien spezialisiert, um das Leben von speziellen Patientengruppen zu verbessern. Eine solche spezielle Patientengruppe, nämlich völlig blinde Menschen, mit dem Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom, kurz: NON-24 genannt, steht hier heute im Mittelpunkt der Anhörung.

Herr Professor Roenneberg und ich möchten ganz kurz den Rahmen für die Diskussion über die Bewertung des Zusatznutzens von Tasimelteon für die Behandlung von NON-24 bei völlig blinden Erwachsenen spannen. Wir sprechen ja hier über eine sehr kleine Gruppe von Menschen, deren Leben durch die Blindheit bereits extrem eingeschränkt ist und für die NON-24 sozusagen eine zusätzliche Belastung darstellt, die manche Betroffene als schwerwiegender als ihre Blindheit empfinden. Dabei möchte ich hier drei Punkte besonders betonen:

Erstens. NON-24 ist eine Störung der Physiologie der inneren Uhr; es ist keine Schlafstörung. Zweitens. Die Synchronisierung des inneren zirkadianen Rhythmus mit dem exogenen 24-Stunden-Tag-Nacht-Wechsel ist das primäre Behandlungsziel bei NON-24. Drittens. Tasimelteon kann die innere Uhr von völlig blinden Menschen mit der 24-Stunden-Welt synchronisieren. Als Folge dieser Synchronisierung verbessern sich unter anderem die Quantität und die Qualität verschiedener Schlafparameter, was einen direkten und relevanten Nutzen für blinde Menschen, die an NON-24 leiden, darstellt. –Professor Roenneberg möchte ganz kurz zu den ersten beiden Punkten eine Erläuterung geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Professor Roenneberg.

Herr Prof. Roenneberg (Vanda Pharmaceuticals): Danke schön. – Ich möchte Ihnen die Situation von NON-24-Patienten anhand der Situation von Schichtarbeitern erläutern. Bezüglich der Tagesrhythmik müssen wir immer zwei Zeitebenen unterscheiden: die Außenzeit und die von der inneren Uhr vorgegebene Innenzeit. Die Außenzeit bezieht sich auf die Ortszeit, die soziale Zeit, die Arbeitszeit usw. Die Innenzeit hingegen wird von der inneren Uhr gemacht. Unter normalen Bedingungen haben sowohl die Außen- als auch die Innenzeit eine Tageslänge von 24 Stunden. Während bei Schichtarbeitern die Innenzeit relativ stabil bleibt, verschiebt sich bei diesen Menschen die Außenzeit ständig. Bei Blinden ist es genau umgekehrt. Während die Außenzeit stabil bleibt, verschiebt sich die Innenzeit ständig – im Durchschnitt um etwa eine halbe Stunde pro Tag. Beide Situationen führen zu Diskrepanzen zwischen Innen- und Außenzeit. Die Schichtarbeitsforschung hat die gravierenden Folgen die-

ser Diskrepanzen auf Gesundheit und Lebensqualität zweifelsfrei nachgewiesen. Sie reichen von Schlafproblemen, metabolischen und kardiovaskulären Pathologien bis hin zu erhöhten Risiken für bestimmte Krebserkrankungen. Die innere Uhr gibt ein zeitliches Fenster für den optimalen Schlaf vor. Man kann also für Tagarbeiter, für Schichtarbeiter und für NON-24-Patienten abschätzen, welchen Prozentsatz sie in diesem biologischen Fenster schlafen können. Menschen, die ihre eigenen Arbeitszeiten bestimmen können – leider sind das die wenigsten –, können potenziell 100 Prozent in diesem Fenster schlafen. Tagesarbeiter, die etwa einen Nine-to-Five-Job haben, können abschätzungsweise ungefähr 86 Prozent in diesem Fenster schlafen. Bei der Population der Schichtarbeiter erniedrigt sich die Chance auf 78 Prozent. Bei NON-24-Patienten erniedrigt sich die Chance im Durchschnitt auf 33 Prozent. Das heißt, die NON-24-Patienten sind in diesem Punkt mehr als doppelt so belastet wie Schichtarbeiter. Dieses Szenario lässt sich durch Resynchronisation vollkommen aus der Welt schaffen. Dieser therapeutische Ansatz ist das Mittel der Wahl und ohne Alternative wie zum Beispiel Schlafmittel oder Wachmacher; denn die kompensieren nur, reparieren aber nicht das System. Für NON-24-Patienten bedeutet Synchronisation in diesem Punkt schlicht Heilung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Zachmann, bitte.

Herr Dr. Zachmann (Vanda Pharmaceuticals): In diesem Zusammenhang möchte ich erwähnen, dass Tasimelteon die erste für das Anwendungsgebiet zugelassene Substanz ist, die die Synchronisation effektiv wiederherstellen kann. Aufgrund seiner spezifischen pharmakologischen und pharmakodynamischen Eigenschaften einschließlich der höheren Affinität an dem sogenannten MT2-Rezeptor wird die zirkadiane Rhythmik auf eine selektive Art und Weise beeinflusst. Damit wird der völlig Blinde mit dem 24-Stunden-Tag synchronisiert. Diese Synchronisation ermöglicht den Patienten, bezüglich ihrer zirkadianen inneren Zeit wie sehende Menschen zu leben, und typische Zeiten für Ausbildung, Arbeit und soziale Interaktionen einzuhalten.

Die Mehrheit der gesammelten klinischen Daten wurde direkt von den Patienten berichtet und bezieht sich auf das Zeitverhalten ihres Schlaf-Wach-Rhythmus. Diese Daten ermöglichen es uns, die Auslegung der Synchronisation als direkten Patientennutzen zu quantifizieren. Für die Patienten, die von Tasimelteon profitieren, ist dieser Nutzen direkt und eindeutig, da sie endlich wieder nachts schlafen und tagsüber wach sein können. Blinde Menschen gehen häufig einem Beruf nach, besuchen eine Schule oder eine Universität und nehmen am sozialen Leben teil, genauso wie es sehende Menschen ohne NON-24 auch tun.

Zusammengefasst haben unsere Studien gezeigt, dass die Behandlung völlig Blinden mit Tasimelteon nach sieben Monaten in fast 60 Prozent aller Fälle an den 24-Stunden-Rhythmus synchronisiert werden, die Störung also vollständig behoben werden kann. – Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit; das Team von Vanda Pharmaceuticals freut sich auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese einleitenden Bemerkungen. – Herr Dr. Heckemann hat dazu Fragen.

Herr Dr. Heckemann: Auch wenn Melatonin als Medikament in Deutschland nicht erstattungsfähig ist, ist es ja zugelassen. Meine Frage generell wäre: Warum hat man nicht auch in einem Studienarm gegen Melatonin verglichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Zachmann.

Herr Dr. Zachmann (Vanda Pharmaceuticals): Melatonin ist erstens nicht zugelassen. Das ist ein Grund. Es ist ein retardiertes Melatonin zugelassen. Das ist aber nicht für NON-24 indiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist das okay, Herr Dr. Heckemann?

Herr Dr. Heckemann: Warum ist das so? Warum kommt das retardierte Melatonin nicht infrage?

Herr Prof. Czeisler (Vanda Pharmaceuticals) antwortet auf Englisch.

Herr Dr. Zachmann (Vanda Pharmaceuticals): Herr Professor Czeisler hat ausgeführt, dass die retardierte Formulierung vom pharmakologischen Wirkprinzip her am ungeeignetsten überhaupt ist, eine Synchronisierung in diesen Patienten zu induzieren. Deswegen ist diese Substanz nicht geeignet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Bitte schön, Frau Passon.

Frau Passon: Ich habe einige Fragen zu den nachgereichten Daten zur Schlafqualität. Dazu hatten Sie im Stellungnahmeverfahren eine Tabelle nachgereicht, wo mir einige Fragen offengeblieben sind. Und zwar sind in dieser Tabelle die Veränderungen im Vergleich zu der Zeit vor der Randomisierung zu nach der Randomisierung angegeben. Allerdings fehlen hier Angaben zu der tatsächlichen Schlafqualität der Befragten im Median und an den 25 Prozent schlechtesten Tagen. Wie war die Schlafqualität tatsächlich? Was haben die Patienten in den beiden Gruppen angegeben?

Dann würde ich gerne wissen, wie sich der Wert für die Schlafqualität ergeben hat. Wie haben Sie ihn berechnet, war das ein Durchschnitt aus allen Werten, die sich vor der Randomisierung und nach der Randomisierung ergeben haben, oder wurde das anders berechnet, und wie hoch waren die Missings?

Meine dritte Frage: Die Veränderung hat sich in der Stellungnahme in den Tabellen, die Sie uns mitgeliefert haben, als augenscheinlich relativ gering gezeigt – minus 0,2 bzw. minus 0,3 in der ITT-Population der Studie SET für alle Schlaftage und für die 25 Prozent schlechtesten Schlaftage. Ich hätte gerne von Ihnen eine Einschätzung darüber, ob Sie diesen Unterschied für klinisch relevant halten oder ab wann Sie dort einen klinisch relevanten Unterschied sehen. – Danke.

Herr Prof. Czeisler (Vanda Pharmaceuticals) antwortet auf Englisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Zachmann, bitte.

Herr Dr. Zachmann (Vanda Pharmaceuticals): Ich fasse gerade einmal kurz zusammen: Herr Czeisler hat bemerkt, dass die Werte, die dort erreicht wurden, die Sie angesprochen haben, zwar relativ gering aussehen, es aber Werte sind, die so in der Schlafmedizin in diesem Bereich noch nie in dieser Stärke erzielt wurden. 82 Minuten Erhöhung der nächtlichen Gesamtschlafzeit ist in diesem Bereich als außergewöhnlich gut zu bewerten; eine Stan-

dardschlaf-tablette erreicht eine Verbesserung auf circa 20 Minuten. – Das ist sein Kommentar dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Passon, Nachfrage.

Frau Passon: Mir ging es eigentlich eher um die Qualität, um die nachgereichten Daten zur Schlafqualität, nicht zur Schlafzeit. Das ist ja den Studienunterlagen ausführlich zu entnehmen. Aber die Daten zur Schlafqualität haben wir direkt den Studienunterlagen nicht entnehmen können – sie wurden ja nachberechnet –, und da sind eben die genannten Fragen offengeblieben, vor allem, wie tatsächlich die Schlafqualität war. Das war in vier Kategorien von exzellent bis sehr schlecht oder so ähnlich eingeteilt. Das habe ich jetzt gerade nicht im Kopf. Wie ist dieser Unterschied minus 0,2 zu bewerten, was bedeutet das? Wie war die Kategorieinteilung von diesem Endpunkt? Also, mir ist die Berechnung aus der Stellungnahme nicht so ganz klar geworden.

Herr Dr. Baroldi (Vanda Pharmaceuticals) antwortet auf Englisch.

Herr Dr. Zachmann (Vanda Pharmaceuticals): Ganz kurz zusammengefasst: Wir haben in der offenen französischen Studie eben Daten zur Schlafqualität nachgeliefert. Das bezieht sich auf diesen Patient Global Impression Change; darauf spielen Sie an. Da wurden die entsprechenden Verbesserungen nach, wie man hier sehen kann, bereits über 200 Wochen nachgewiesen, dass eine signifikante Verbesserung im gesamten Nachtschlaf gegenüber dem Ausgangswert da ist und dass dieser patientenberichtete Endpunkt auch signifikant mit dem Clinical Global Impression Scale, das vom Arzt erhoben wird, korreliert. Ich glaube, Sie haben dann auch noch die Frage Nummer 8 angesprochen. Die Frage Nummer 8 ist in der Tat eine Frage nach der Qualität. Es wird ganz simpel gefragt: Wie empfinden Sie die Qualität Ihres Schlafes in der letzten Nacht? Da sind vier Stufen angegeben. Das geht von exzellent, gut, in Ordnung bis nicht so gut – ich habe es jetzt nicht ganz auswendig im Kopf. Diese Dimension ist in der Tat direkt eine Patient-Reported Aussage zur Qualität; so empfinden wir das. Auch die Unterschiede mögen Ihnen in absoluten Zahlen zwar nicht so groß erschienen sein, aber sie waren statistisch signifikant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Passon, Nachfrage. – Dann müssen Sie vielleicht das mit den 200 Wochen präzisieren. Die erscheinen mir ein bisschen klippig.

Frau Passon: Genau. Mir ging es um diese Frage 8 im PSQ. Das waren ja die nachgelieferten Daten. Das war genau meine Frage. Das ist gering, und halten Sie das für patientenrelevant, oder ab wann würden Sie das sagen?

Weil Sie CGI-C angesprochen haben, möchte ich direkt jetzt noch einmal darauf zu sprechen kommen. Da hatten Sie auch in der Stellungnahme erwähnt, dass dieser Fragebogen, der ja von den Ärzten beantwortet wurde, nach klar definierten und strukturierten Parametern durchgeführt wurde, also für die Ärzte lagen klar definierte und strukturierte Parameter vor. Das wurde in der Stellungnahme gesagt. Da würde ich ganz gerne noch einmal ausgeführt haben, was das bedeutet. Gab es wirklich so einen Fragebogen, mit dem die Ärzte den Patienten Fragen gestellt haben, an denen sich der CGI-C abgeleitet hat, oder wie sahen diese Parameter aus?

Herr Dr. Baroldi (Vanda Pharmaceuticals) antwortet auf Englisch.

Herr Dr. Zachmann (Vanda Pharmaceuticals): Herr Baroldi hat noch einmal betont, dass der CGI vom Arzt direkt an den Patienten gerichtete Fragen sind – diese vier Fragen – und dass diese Befragung strukturiert und in regelmäßigen Abständen gemacht wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich nehme an, statt vier Fragen haben Sie die vier Antwortoptionen gemeint.

Herr Dr. Zachmann (Vanda Pharmaceuticals): Ja.

Frau Passon: Ach so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist okay.

Herr Dr. Zachmann (Vanda Pharmaceuticals): Sorry, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Ich würde jetzt gerne zwei oder drei Punkte ansprechen. Dann haben wir Frau Teupen und Frau Müller. Wir haben eingangs gefragt – dazu bitte ich um Antwort –, wieso die Daten zur Schlafqualität erst jetzt mit der neuen Stellungnahme zum Dossier eingereicht worden sind. Dann habe ich eingangs die Patientenpopulation angesprochen, und zwar nicht ohne Grund, weil die DOG in ihrer Stellungnahme ausgeführt hat, dass zur Häufigkeit der hier in Rede stehenden Erkrankung unter vollblinden Patienten keine repräsentativen Daten vorlägen. Die Hypothese, bis zur Hälfte der vollblinden Patienten sei betroffen, wird von der DOG als nicht belegt angesehen, und vor diesem Hintergrund wird auch die Datengrundlage im Dossier als unzureichend angesehen. Man glaubt, dass hier eine nur kleine Untergruppe von der vollständigen Blindheit, das heißt, keine Lichtscheinwahrnehmung an beiden Augen, betroffen sei. Dann werden – das ist ganz wichtig; auch das hatte ich eingangs adressiert –, seitens der DOG ebenfalls die Endpunkte kritisch gesehen, die Sie eben hier abbilden. Man stellt die Frage nach der Patientenrelevanz und sagt, die Relevanz wäre eher aus einer wirklich sauberen Befragung zur Lebensqualität der Patienten ableitbar gewesen, statt alleine den Schlafzeiten- und Melatonin-Spiegel hier zugrunde zu legen. Vor diesem Hintergrund bitte ich auf diese Punkte, also der Endpunktqualität, noch einmal einzugehen und auch auf die Frage der Patientenpopulation einzugehen. Also, wie viele tatsächlich vollblinde Patienten, die dem eingangs sehr eindrucksvoll beschriebenen Mechanismus unterliegen, sind tatsächlich betroffen? Danach würde ich Frau Teupen und Frau Müller das Wort geben. – Bitte schön.

Herr Prof. Czeisler (Vanda Pharmaceuticals) antwortet auf Englisch.

Herr Dr. Zachmann (Vanda Pharmaceuticals): Herr Czeisler hat ausgeführt, dass unter den vollblinden betroffenen Personen 25 Prozent sind, die trotzdem noch eine gewisse Lichtwahrnehmung haben, die das zirkadiane System beeinflussen können, und dass das Auge sozusagen noch zwei Funktionen hat – so wie das Ohr Gleichgewicht und Hören –, einmal Sehen und einmal die Steuerung der inneren Uhr.

Von diesen Patienten, die noch wirklich intakte Augäpfel haben, die also nicht enukleiert sind, haben 25 Prozent diese Photorezeption, die das zirkadiane System steuern kann. – Sorry. Von diesen 25 haben 50 Prozent noch die Möglichkeit.

75 Prozent, wie er schon gesagt hat, haben sowohl eine zirkadiane als auch eine visuelle Rezeption. 30 Prozent davon haben nach seinen neuesten Erkenntnissen NON-24.

Sorry, es wären genau diese 40 Prozent aus diesen 75, die die Zielpopulation für NON-24 darstellen. – Ich möchte hier noch einmal ganz kurz auf Ihre Frage eingehen. Ich habe sie so verstanden: Sie möchten wissen, ungefähr wie viele vollblinde Menschen in Deutschland vorkommen. Habe ich Ihre Frage richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein. Ich hatte lediglich auf die Stellungnahme der DOG reagiert, die ja heute nicht vertreten ist, und die DOG hat eben gesagt, dass die Häufigkeit unter vollblinden Patienten eben nicht durch repräsentative Daten belegt sei. Dazu haben wir ja gerade etwas gehört. Die DOG hat dann gesagt, dass die Datengrundlage im Dossier unzureichend sei. Dazu haben wir gerade auch ein paar Anmerkungen gehört. Was mich noch interessieren würde, wären die Endpunkte, weil hier eben gesagt wurde, dieser Melatonin-Spiegel allein wäre wahrscheinlich weniger aussagekräftig als eine breit aufgestellte und ausbalancierte Befragung nach der Lebensqualität der Patienten, und wieso die Daten zur Schlafqualität erst jetzt vorgelegt worden sind. Das sind die beiden Fragen, die offen waren.

Herr Prof. Roenneberg (Vanda Pharmaceuticals): Der wichtige Endpunkt ist Synchronisation. Diese lässt sich am akkuratesten mit Melatonin-Messungen feststellen. Das ist nicht einfach nur der Melatonin-Spiegel, sondern man muss messen, wann das Melatonin hochkommt. Das ist also ein zeitlicher Punkt und nicht ein Niveau. Mit dieser Messung kann man sehr gut feststellen, ob jemand synchronisiert ist oder nicht. Es ist im Klinischen als auch im Alltag unpraktisch, diese Melatonin-Messungen zu machen. Daher gibt es andere Mittel wie Fragebögen, auf die meine Kollegen noch eingehen können. Es gibt Aktimetrie- und es gibt Schlaftagebücher. Das Wichtige ist, dass man verstehen muss, dass schlechter Schlaf nur ein winzig kleiner Teil der Folgen ist, wenn man nicht synchronisiert ist. Der gesamte Metabolismus ist davon betroffen. Das heißt, die Feststellung, ob jemand vom Schlafen gut oder schlecht berichtet, ist nicht alleine wichtig, sondern wichtig ist, dass die gesamte Physiologie inklusive Metabolismus synchronisiert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Roenneberg. – Jetzt Rückfrage, Herr Müller. Dann Rückfrage vom themenspezifischen Patientenvertreter, Herrn Gehrig, dann Frau Müller und Frau Teupen.

Herr Müller: Ich habe noch eine Rückfrage an die beiden Darstellungen. Was Sie da präsentiert haben, ist ja im Prinzip eine Art Versuch einer kausalen Herleitung. Die DOG spricht von einer Hypothese, und auch Ihre Synchronisation ist ja zunächst einmal eine Hypothese. Wir reden hier von Krankheiten, das heißt, welche empirischen Daten können Sie denn vorlegen? Bei wie vielen Patienten mit dieser Vollblindheit führt tatsächlich diese zirkadiane Störung zu einer Erkrankungssymptomatik? Das ist mir noch nicht so klar geworden, dass Sie jetzt sagen, das Auge ist nicht da, dann ist die Funktion des Auges auch nicht da. Das ist aber letztendlich eine hypothetische Darstellung. Aber wenn wir jetzt hier von einer Erkrankung sprechen, dann wollen wir wissen, bei wie vielen Patienten, die diese Voraussetzung volle Blindheit haben, diese Störung dann zur Erkrankungssymptomatik führt. Das würde ich gerne noch ein bisschen präziser hören, weil es, soweit ich es verstehe, auch die Kritik der DOG ist, dass Sie das nicht dargelegt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Professor Czeisler.

Herr Prof. Czeisler (Vanda Pharmaceuticals) antwortet auf Englisch.

Herr Dr. Zachmann (Vanda Pharmaceuticals): Einer von drei vollblinden Betroffenen hat NON-24. In diesem Zusammenhang möchte Herr Professor Czeisler darauf hinweisen, dass es einen neu oder jüngst publizierten einfachen Fragebogen mit 8 Fragen gibt, der von ursprünglich 40 auf 8 Fragen kondensiert wurde.

In diesem Zusammenhang erwähnt Herr Czeisler, dass der prädiktive positive Wert dieses Fragebogens bei 88 Prozent liegt, validiert anhand der Melatonin-Synchronisierung in diesen Patienten. Der negative prädiktive Wert war 79 Prozent. Dieses Instrument ist sehr praktikabel für hochspezialisierte Ärzte, die Diagnosen zu stellen. Die Aussage von Herrn Czeisler ist, dass jeder, der mit dieser Methode diagnostiziert wird, auch die Symptomatik zeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, Sie dazu? Dann würde ich Frau Müller vor Herrn Gehrig nehmen und dann Herrn Gehrig. Dann Frau Teupen und Herrn Kulig.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Nachfrage, eine Verständnisfrage zu dem, was Sie eben erläutert haben. Sie haben eben von „positive and negative predictive Value“ dieses kondensierten validierten Fragenbogens gesprochen, den Sie vorgestellt haben. Für was genau? Das habe ich jetzt nicht verstanden. Für den Rhythmus von 6-Sulfatoxymelatonin oder für was eigentlich? Für eine klinische Symptomatik mit Krankheitswert? Das ist mir nicht klar.

Herr Dr. Zachmann (Vanda Pharmaceuticals): Für die Nicht-Synchronisierung.

Herr Czeisler sagt, dass dieser prädiktive Wert von 88 Prozent für das Entrainment steht, und das Non-Entrainment ist für ihn die Erkrankung schlechthin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt der themenbezogene Patientenvertreter, bitte schön.

Herr Dr. Gehrig: Meine Frage bezieht sich noch einmal auf die Population der vollblinden Menschen. Welche Untersuchungen sind erforderlich, um die Patienten zu charakterisieren, die als vollblind gelten und möglicherweise unter NON-24 leiden und eventuell für Tasimelteon in Betracht kommen? Meine zweite Frage: Es gibt ja unterschiedliche Ursachen für eine vollständige Erblindung. Gibt es da Hinweise darauf, ob diese unterschiedlichen Ursachen der Vollerblindung sich auch auf das Auftreten von NON-24 bzw. auf das Ansprechen auf Tasimelteon auswirken?

Konkrete Frage: Sind überwiegend geburtsblinde Menschen von diesem Syndrom betroffen oder leiden unter diesem NON-24 auch Späterblindete, zum Beispiel Patienten mit erblichen Netzhautdystrophien wie Retinitis Pigmentosa und Ähnlichem?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Gehrig. – Bitte schön.

Herr Dr. Zachmann (Vanda Pharmaceuticals): Die erste Frage möchte ich beantworten. Für die Feststellung der Blindheit muss im juristischen Sinne in Deutschland eine gutachterliche ärztliche Untersuchung gemacht werden. Die Blindheit wird als, soweit ich richtig informiert bin, ein Visus von 2 Prozent oder darunter im Vergleich zum normal Sehenden definiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das weiß Herr Gehrig im Zweifelsfall, weil er davon betroffen ist. Aber, Herr Gehrig, fragen Sie bitte nach.

Herr Dr. Gehring: Gerade darauf bezieht sich meine Rückfrage. Jemand mit einem Visus von unter 0,02 kann durchaus noch Handbewegungen wahrnehmen und auch jemand, der keine Handbewegungen mehr wahrnimmt, keine Finger mehr zählen kann – Stufe 5 nach der WHO-Klassifikation – kann durchaus noch eine Lichtscheinwahrnehmung haben. Der Schwellenwert von 0,02, der hier in Deutschland sogar eher niedriger als in anderen Ländern liegt, würde nach meinem persönlichen Empfinden jetzt nicht ausreichen, um diesen Personenkreis zu charakterisieren; denn es geht ja offensichtlich um das Vorhandensein oder Fehlen jeglicher Lichtwahrnehmung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Czeisler.

Herr Prof. Czeisler (Vanda Pharmaceuticals) antwortet auf Englisch.

Herr Dr. Zachmann (Vanda Pharmaceuticals): Sollte es tatsächlich – das haben wir ja auch schon ausgeführt – unter dieser Schwelle von 0,02 Menschen mit Lichtperzeptionen geben, dann haben diese aber auch höchstwahrscheinlich, wenn sie Lichtperzeptionen haben, kein NON-24. Es gibt aber in der Tat auch welche – und das sind 27 Prozent, wie ich gerade mitgeteilt bekomme –, die haben auch, selbst wenn sie unter dieser Schwelle liegen, NON-24. Es gibt auch einige, wenn auch ein kleiner Prozentsatz, unter den juristisch definierten Vollblinden, die NON-24 haben können, obwohl sie noch ein bisschen Lichtwahrnehmung haben. Aber die meisten, die Lichtwahrnehmungen unter dieser Schwelle haben, werden auch keine NON-24-Symptome zeigen, weil sie eben nicht synchronisiert werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Darf ich an der Stelle noch einmal unterbrechen, bevor Sie die zweite Frage beantworten? Vielleicht kann Herr Professor Young uns dazu zwei, drei Takte sagen, weil ich bei ihm eine gewisse Unruhe verspüre.

Herr Prof. Young (DGSM): Das Krankheitssymptom der Erkrankung selber ist unabhängig von der Art der Erblindung, also für die Grundlage der Erblindung. Es zählt tatsächlich, wie Herr Professor Roenneberg schon vorgestellt hat, dass die fehlende Synchronisation von innerer und äußerer Uhr ganz wichtig ist. Die Ursache der Erblindung ist unerheblich. Der andere Aspekt, der klar sein muss: Es wird nach Symptomen der Erkrankung gefragt. Wir haben, glaube ich, alle verstanden, dass die Synchronisation der inneren und äußeren Uhr hier ein ganz wichtiges Therapieprinzip ist. Zur Frage der Erkrankung müssen Sie sich vorstellen, das sind Patienten, die diese Synchronisation nicht mehr haben, dieses Drittel, das, wie Herr Czeisler ausgeführt hat, das Symptom dann wiederum einer immer wieder auftretenden schweren Schlaflosigkeit in der Nacht oder Tagesschläfrigkeit hat. Das hängt immer davon ab, wie sozusagen der Shift ist, und das heißt in dem Fall, auch wenn die eigentliche Erkrankung keine Schlafstörung im eigenen Sinne ist, macht es die Symptome einer Schlafstörung und – mit Verlaub –, das kann ein Augenarzt nicht beurteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Der zweite Teil ist damit eigentlich beantwortet. Die Ursache der Blindheit ist unerheblich. Entscheidend ist, dass eben dann diese Wirkung eintritt. Okay. – Dann haben wir Frau Teupen und Herrn Kulig.

Frau Teupen: Noch einmal: Die Frage der Morbiditätslast ist ja so ein bisschen unklar. Sie sagen ja auch, dass die Patienten wieder am sozialen Leben teilnehmen können. Die Frage ist auch schon einmal angeklungen. Wieso haben Sie nicht einfach auch Lebensqualitätsfragebögen eingesetzt, SF-36 zum Beispiel? Gab es dafür eine Rationale? – Weil man davon ausgehen kann, dass sich dann der Alltag für die Patienten bei guter Schlafqualität verbessert.

Herr Dr. Baroldi (Vanda Pharmaceuticals) antwortet auf Englisch.

Herr Dr. Zachmann (Vanda Pharmaceuticals): Es scheint auf dem ersten Blick einfach, Lebensqualität zu messen. Aber es war uns dann doch nicht so einfach möglich. Wir haben angefangen, NON-24 zu erforschen, und da war uns vieles auch noch unbekannt. Die Last für die Patienten, an den Studien teilzunehmen, war nach Meinung von Herrn Baroldi, der an der Studie maßgeblich beteiligt war, immens belastend und schwer, und es grenzte an Heroismus, dass sie das auch durchgehalten haben.

Wir waren zu dem Zeitpunkt, weil wir über die Erkrankung noch nicht so viel wussten, in ständiger Diskussion auch mit den Gesundheitsbehörden, wie die Studien zu designen sind.

Wir haben es ja hier mit einer chronischen Erkrankung zu tun, und haben die Studie am Anfang nur auf einen Monat Beobachtungszeit für den primären Endpunkt gelegt. Weil es eben eine chronische Studie ist, die natürlich langfristig da ist, war dieser Beobachtungszeitraum von einem Monat für uns unserer Meinung nach auch zu kurz, um gute Daten zur Lebensqualität zu bekommen, wo man auch in der Regel oft Hunderte von Patienten benötigt, um über einen langen Zeitraum hinweg gute Lebensqualitätsdaten zu bekommen. Deswegen waren bei Vanda keine speziellen Fragen zur Lebensqualität vorhanden.

Herr Baroldi führt aus, dass die extensive Erhebung der Schlafparameter an sich eine Lebensqualität bedeutet, und sie waren davon überzeugt, dass das damals die Methode war, die uns genügend Daten liefert, um indirekte Lebensqualität in dem Sinne darzustellen.

Um das noch abzuschließen: Schlaf ist eine Hauptkomponente im Quality of Life Questionnaire der WHO.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das hat ja gerade zu der Frage veranlasst. Ich möchte nur noch einmal nachfragen. Sie haben jetzt eben von einem Monat Studiendauer gesprochen. Bei mir sind es sechs Monate in den Unterlagen. Das müsste noch einmal präzisiert werden.

Dann ist gesagt worden, es sei Heroismus derjenigen, die sich hier an der Zulassungsstudie beteiligt hätten. Jetzt mag der eine Heroismus so definieren, der andere so. Aber ich bin jetzt nur Jurist und kein Arzt und stelle mir einfach folgende Frage: Sie haben eben das Leiden der Patienten beschrieben, für die es jedenfalls, was die NON-24-Systematik angeht, keine auf Dauer zugelassene Therapieoption gibt. Sie hatten im Prinzip nur die Alternative, abends nach der Tagesschau, die dann eben verbal angehört worden ist, eine Schlaftablette einzuwerfen, um dann künstlich diesen Rhythmus herzustellen, ohne dass sich die körperliche Mechanik entsprechend umgestellt hat. Da ist die Frage, wie angesichts dieses sehr eingeschränkten Therapieumfeldes Heroismus erforderlich ist, um jetzt hier Patienten für eine Studie zu rekrutieren, in der dann eben auch Lebensqualität abgefragt wird, eine Frage, die sich mir aufdrängt. Wenn man hier 15 andere Therapieoptionen hätte, die an der Symptoma-

tik und an der Ursache der Symptomatik ansetzen würden, würde ich sagen, okay. Aber hier gab es ja keine andere. Das ist ja eingangs dargestellt worden. Vor diesem Hintergrund verwundert mich das. Wenn bei der WHO Schlaf und Schlafqualität eine hohe Bedeutung haben, dann hätte man es eigentlich abfragen können. Wichtig wäre mir nur noch einmal, dass Sie klar eine Aussage machen: Einen Monat oder sechs Monate Studiendauer. Ich habe hier in meinen Unterlagen sechs Monate stehen.

Herr Dr. Zachmann (Vanda Pharmaceuticals): Ich korrigiere mich in dem Sinne. Sie haben vollkommen Recht. Nach einem Monat war die Messung des primären Endpunktes, aber die Dauer war sechs Monate.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Der Monat wäre ein bisschen kurz. Danke. – Bitte schön, Herr Professor Roenneberg.

Herr Prof. Roenneberg (Vanda Pharmaceuticals): Ich glaube, sie haben es gemeint, aber ich möchte es noch einmal explizit sagen: Wenn Sie einen Downer oder einen Upper zu sich nehmen, damit Sie mit dem Nicht-Synchronisiert-Sein zurechtkommen, schläfrig und tagsüber, dann ändert das natürlich nichts an der Maschinerie, denn Sie hatten gesagt, kurze Zeit Entrainment. Das macht kein Entrainment, sondern einfach nur müde, und wir kennen alle die Konsequenzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein. Deshalb war ja die große Frage für mich, wo jetzt hier der Heroismus war. Aber das ist eher eine philosophische Frage. Das brauchen wir an der Stelle auch nicht zu diskutieren. Ich nehme an, dass das Wort einfach so gewählt wurde und nicht mit Bedacht, denn ich kenne andere Studien, die wesentlich mehr Heroismus verlangen, um daran teilzunehmen. – Herr Kulig und Herr Nell, dann Herr Young.

Herr Kulig: Ich habe drei Fragen zum Studiendesign und zur Durchführung. Zum einen sind wir hier bei einem Orphan Disease, und für den zirkadianen Rhythmus hatten Sie als Einschlusskriterium definiert, dass die Patienten mindestens 24,25 Rhythmus haben sollten bzw. ihr Konfidenzintervall bei den Vormessungen nicht kleiner als 24 oder nicht größer als 24,9 Stunden sein soll. Sie haben aber im Modul auch ausgeführt, dass eigentlich bei blinden Menschen dieser Rhythmus zwischen 23,8 und über 25 Stunden schwanken kann. Wieso haben Sie diese Breite, diese Patienten, nicht eingeschlossen. Wie gesagt: Wir sind bei einem Orphan Disease. Warum werden bei einer seltenen Erkrankung Patienten ausgeschlossen? Das ist die erste Frage.

Herr Prof. Czeisler (Vanda Pharmaceuticals) antwortet auf Englisch.

Herr Prof. Young (DGSM): Die untere Grenze ist ganz klar, weil wenn Sie zu nah am 24-Stunden-Rhythmus sind, dann können Sie sich entweder durch ganz minimales Essen, Trinken und Bewegen synchronisieren oder die Abweichungen, bis Sie einen Zyklus durchwandern, dauern für solch eine Studie viel zu lange. Das ist also die Begründung für die untere Grenze und warum zum Beispiel keine Patienten kürzer als 24 Stunden miteingeschlossen worden sind. Oberste Grenze?

Herr Prof. Czeisler (Vanda Pharmaceuticals) antwortet auf Englisch.

Herr Dr. Zachmann (Vanda Pharmaceuticals): Herr Czeisler hat gesagt: Die sind sowieso sehr selten. Also, die haben sich praktisch selber ausgeschlossen.

Herr Kulig: Eine andere Frage zur Studiendurchführung! Es gab mehrmals Änderungen im Studienprotokoll, der primäre Endpunkt wurde geändert, zuerst war es die Nachtschlafenszeit, dann wurde der über Laborparameter gemessene Synchronisationsrhythmus gewählt. Aber auch beim sekundären Endpunkt wurde einmal das Response-Kriterium von 90 auf 45 Minuten vermindert. Die Änderungen fanden entweder einmal für den primären Endpunkt kurz vor Abschluss der Studie statt. Diese Änderung des Response-Kriteriums von 90 auf 45 Minuten fand sogar nach Einschluss des letzten Patienten in der Studie, also post hoc, statt. Da wäre auch die Frage: Können Sie noch ein bisschen erläutern, wieso das gemacht wurde, wieso so spät, als eigentlich schon alle Daten erhoben wurden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Baroldi.

Herr Dr. Baroldi (Vanda Pharmaceuticals) antwortet auf Englisch.

Herr Dr. Zachmann (Vanda Pharmaceuticals): Herr Baroldi hat erklärt, dass im Verlauf der Studie die Firma in ständigem Kontakt mit der FDA war und dass kurz vor Ende der Studien – einen Tag vor Ende der Studien, wenn ich das richtig verstanden habe – auch noch eine finale Konferenz mit der FDA über die finalen Studien in bestimmten Punkten stattgefunden hat.

Zusammengefasst war die Studie deswegen so herausfordernd, weil man eben über die Erkrankung zu wenig wusste, deswegen auch ständig der Austausch mit der FDA. Wir mussten im Prinzip während der Studie viel dazulernen, und deswegen kam es auch in Übereinstimmung mit der FDA zu diesen Amendments.

Was ich noch dazu sagen möchte, ist, dass es während der Studie keinerlei Interim-Analysen gegeben hat, und es sind auch keine Post-hoc-Analysen gemacht worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig.

Herr Kulig: Letzte Frage zum Umgang mit fehlenden Werten in der Studie: Die Patienten – darüber haben wir vorhin gesprochen – hatten acht Fragen zu beantworten. Das wurde über einen Voice-Recorder gemacht, wenn ich das richtig mitbekommen habe, weil das blinde Patienten sind. Ich habe dazu noch kein so rechtes Gefühl, wie aufwendig das für die Patienten ist. Sie mussten das ja wohl jeden Tag machen. Wie leicht war das? Wie viele Missings sind da wirklich aufgetreten? Sie haben dann einen Cut-off gesetzt, Sie haben gesagt, okay, Sie wählen dann Daten aus, wenn mindestens 70 Prozent der Daten da sind. Man kann sich vorstellen, dass es vielleicht aufwendig ist, das zu beantworten. Vielleicht antworten Patienten weniger, bei denen es jetzt zu keinen sehr großen Schlafbeeinträchtigungen gekommen ist. Dann machen das die Patienten vielleicht ein paar Tage am Stück. Wenn sie sich aber sehr beeinträchtigt oder vielleicht sehr gut fühlen, dann beantworten sie es. Da ist mir noch nicht so ganz klar, wie diese Cut-off-Missing-Grenze von 30 Prozent bzw. 70 Prozent der Daten zustande kommt, weil ich mir schon vorstellen kann, denn je nachdem, wie die Schlafqualität oder überhaupt der Zustand der Patienten ist, dass sich das schon auf das Antwortverhalten der Patienten auswirkt. 30 Prozent Missing finde ich nicht wenig bei solch einer Umfrage.

Herr Dr. Zachmann (Vanda Pharmaceuticals): Das ist in der Tat für die Patienten eine Herausforderung gewesen. Sie mussten jeden Tag diese Maschine anrufen. Meiner Erinnerung nach zweimal am Tag, einmal innerhalb einer Stunde nach dem Aufwachen und innerhalb einer Viertelstunde, nachdem sie die Kapsel abends eingenommen haben. Das ist in der Tat eine Herausforderung, das muss man schon sagen.

Ich möchte dazu noch anfügen, dass die Symptomatik, was eine zusätzliche Herausforderung ist, auch, wie wir gelernt haben, periodisch fluktuiert, das heißt, sie haben nicht jeden Tag die gleiche Symptomatik, sondern im Verlauf – je nachdem wie ihre Taulänge ist – haben sie Phasen von größeren Problemen oder auch kleineren Schlafproblemen.

Warum genau dieser Cut-off bei 70 Prozent gemacht wurde, müsste ich meinen Kollegen, Herrn Baroldi, fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Baroldi.

Herr Dr. Baroldi (Vanda Pharmaceuticals): antwortet auf Englisch.

Herr Dr. Zachmann (Vanda Pharmaceuticals): Herr Baroldi führt aus, es waren arbiträre Festlegungen. Man war der Meinung, dass 70 Prozent eine solide Qualität lieferte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber nur, damit es klar ist, weil das auch gesagt worden ist: Die Grenze ist dann von der FDA gesetzt worden?

Herr Dr. Zachmann (Vanda Pharmaceuticals): Bitte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Grenze 70 ist dann von der FDA gesetzt worden?

Herr Dr. Baroldi (Vanda Pharmaceuticals): antwortet auf Englisch.

Herr Dr. Zachmann (Vanda Pharmaceuticals): Sie wurde vorgeschlagen, und dem wurde so zugestimmt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Nell, dann Herr Professor Young, und dann würde ich Schluss machen.

Herr Dr. Nell: Ich habe eine kurze Verständnisfrage, eine Rückfrage, zu den Ausführungen von Herrn Young eben. Ich habe also verstanden, dass bei NON-24 die Symptome Tages-schläfrigkeit und Schlaflosigkeit sind. Meine Frage: Ist belegt, dass das auch zu einer Verbesserung der Symptomatik bei den Patienten führt, zum Beispiel weniger Depressionen oder Verbesserung bei Depressionen oder Verbesserung bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen? Letztlich ist meine Frage die, dass das heißt, wenn die Patienten Tasimelteon bekommen, gibt es Besserungen bei der Depression? Das ist meine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Professor Young.

Herr Prof. Young (DGSM): Es schließt auch an den Aspekt an, auf den ich antworten wollte. Zum einen haben wir diese Langzeitdaten bei diesen Patienten ja nicht. Wir wissen mittlerweile zum Beispiel auch aus der wissenschaftlichen Literatur, dass bei Patienten mit chronischen Insomnien, doch ein relevantes Herz-Kreislauf-Erkrankungsrisiko für diese Patienten mit einem höheren Risiko besteht. Es wäre also für diese Erkrankungsgruppe nur zu extra-

polieren. Es gibt dazu keine strukturierten Untersuchungen in der Welt, ob diese Patientengruppe zufällig ein häufigeres Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen hat. Dazu ist die Beobachtung zu kurz, und in der Studie natürlich viel zu kurz. Zur Frage der Depressivität bei diesen Patienten gibt es einige anekdotische Untersuchungen. Es wird davon ausgegangen, dass sie etwas erhöht ist.

Jetzt komme ich zurück zu der Frage des SF-36. Der SF-36 als Parameter – ich vertrete ja hier die Fachgesellschaft der Schlafforscher und Schlafmediziner – ist leider für Schlafstudien ungeeignet, weil er einerseits den Schlaf in der Wirkung auf die Lebensqualität nicht bewertet, und zum anderen ist es so, dass wir keinen extra Unterpunkt in SF-36 haben, der dies vorsieht. Deswegen werden Sie nur wenige Studien überhaupt sehen, die sich mit der Schläfrigkeit oder der Verbesserung von Schläfrigkeit, der Verbesserung von Schlaf wiederum, mit dem SF-36 abgeben. Zudem kommt bei dieser Störung, dieser Erkrankung, noch dazu, dass sie ja sozusagen diesen Wechsel haben, das heißt, sie haben auch eine Phase, wo sie „in phase“ sind, und es wäre zum Beispiel über den SF-36 sicherlich methodisch gar nicht abzudecken. Dies wäre dazu auszuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Nell, ist das okay, oder brauchen Sie noch etwas? – Ist okay. – Dann schaue ich einmal in die Runde. Hier sehe ich keine Fragen. BPI, vfa, haben Sie noch etwas anzumerken? – Das sehe ich nicht. – Der themenbezogene Patientenvertreter, Herr Gehrig, bitte.

Herr Dr. Gehrig: Nachdem Sie, Herr Vorsitzender, schon die Stellungnahme der DOG teilweise zitiert hatten, würde ich gerne noch die Frage an den Vertreter der DGSM richten – vielleicht habe ich es auch überhört, vielleicht haben Sie es schon erwähnt –, wie die Fachgesellschaft die in dieser Studie gemessenen Endpunkte bezüglich ihrer Patientenrelevanz einschätzt. Also, sind diese gemessenen Werte für die Synchronisation und für die Schlafzeiten aus Ihrer Sicht patientenrelevant?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Young.

Herr Prof. Young (DGSM): Die Endpunkte sind für uns klinisch relevant. Das zu der einen Frage. Zur anderen Frage: Die Melatonin-Messung ist natürlich keine Relevanz für den eigentlichen Krankheitswert, zeigt uns aber insbesondere beim Melatonin an, dass wir tatsächlich einen sozusagen ursächlichen Effekt bei diesen Patienten erreichen können. Die klinischen Verbesserungsparameter, das heißt, in der Phase des Schlafens, sind für uns relevante klinische Parameter, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Fietze, ich nehme an, zu den Endpunkten. – Nein? – Er hat sich nicht gemeldet?

Herr Prof. Fietze (Schlafmedizinisches Zentrum Charité Berlin): Ja, doch. Ich hatte mich so halb zögerlich gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte. Dann nicht zögerlich, weil wir über die Zeit sind. Für Verzögerungen ist keine Zeit.

Herr Prof. Fietze (Schlafmedizinisches Zentrum Charité Berlin): Ganz kurz noch eine Berechtigung, dass ich hier sitze. Ich bin als Vertreter der Kliniker hier. Ich komme aus der

Charité. Wir haben eine interdisziplinäre Schlafambulanz und im Jahr circa 6.000 Patienten in der Ambulanz. Von denen schlafen circa 1.500 Patienten schlecht, die haben also eine Insomnie. Wir sehen etwa zehn blinde Patienten im Jahr, mehr sieht man gar nicht. Von den Blinden, die dann vollblind sind und tatsächlich unter dem NON-24 leiden, haben wir geschätzt – von denen, die wir jetzt gesehen haben, wir waren kein aktives Anlaufzentrum – vielleicht ein oder zwei im Jahr gesehen. Was wir selber gelernt haben: Das NON-24 ist seit Jahren als Schlafstörung bekannt. Selber haben wir es letztendlich nicht vermittelt und auch nicht daran gedacht und deswegen sicherlich auch über die Jahre solche Patienten falsch behandelt.

Wenn ich jeden Monat oder alle zwei Monate am Tage müde werden und nachts nicht schlafen kann und auf der anderen Seite im folgenden Monat oder jeden dritten Monat wieder gut schlafen kann und am Tage nicht müde bin, weist diese Periodik tatsächlich zu 90 oder 100 Prozent auf so ein Symptom hin, und was haben wir bisher gemacht? Wir haben versucht, abends und nachts ein Schlafmittel zu geben. Melatonin-zugelassen, wissen Sie, darf man über 55 nur vier Wochen geben. Melatonin beim absoluten Melatonin-Mangel wird auch vollkommen überschätzt – das kann ich Ihnen aus der klinischen Praxis sagen. Geben Sie einem Schichtarbeiter, der morgens nach Hause kommt, wenn sein Melatonin-Spiegel null ist – er war ja nachts hoch – auf diesen Null-Melatonin-Spiegel ein oder zwei Milligramm Circadin, das bei uns zugelassene Melatonin, dann kann er, wenn er Glück hat, einschlafen. Aber er kann nicht vier oder sechs oder sieben Stunden qualitativ gut schlafen. Was haben wir noch gemacht? Der Patient hat ja nicht nur Schlafstörungen, sondern war am Tage müde. Gegen Müdigkeit fragen wir: Kennen Sie Coffee, kennen Sie Koffein, Red Bull, Teein, was wir alles so zur Verfügung haben. Dann sagen die Betroffenen: kenne ich, wirkt nicht, bekomme ich Kopfschmerzen. Dann sagen wir: Wir können ja mal Modafinil probieren. Das ist so ein zugelassener Wachmacher in Deutschland, aber eben nicht für diese Indikation. Und geben Sie mal einem müden Menschen Modafinil, bei dem jetzt gerade – und das ist ja der Blinde – der Melatonin-Wert am Tage hoch ist. Der hat einen hohen Melatonin-Spiegel, ist müde und jetzt gebe ich diesen Wachmacher Modafinil, den ich ja eh nicht verschreiben kann, also nur einmal, um zu lernen oder zu sehen, ob der Patient davon profitiert. Das ist das, was man praktisch hätte machen können, und das machen in Deutschland – das muss man auch einmal sagen – ganz, ganz wenige Praktiker, ganz, ganz wenige Schlafmediziner. Sie wissen wahrscheinlich, dass die Schlafmedizin in Deutschland Schlafapnoe-geprägt ist. Es gibt viele Schlafmediziner, die sich vordringlich um die Symptomatik des Schnarchens, aber weniger um die Symptomatik des Schlafes kümmern. Letztendlich gilt es jetzt in der klinischen Praxis, diese wenigen Patienten heraus zu selektieren, und das kann man mit dem Fragebogen ganz gut – das habe ich gelernt – oder mit der Aktigraphie. Die profitieren jetzt tatsächlich davon. Da gibt es eine Therapie, die wirklich einmal nicht nachts versucht, ihn schläfrig zu machen und am Tage wach zu machen, sondern wenn er im Rhythmus bleibt, dann braucht er kein Schlafmittel und keinen Wachmacher am Tage mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Fietze.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Roenneberg, bitte.

Herr Prof. Roenneberg (Vanda Pharmaceuticals): Ich möchte noch einmal auf die wirklich wichtige Frage, die Herr Müller gestellt hat, eingehen. Woher wissen wir denn, dass die krank werden? Bei dieser geringen Anzahl von Patienten muss man diese ganz lange be-

trachten, damit man das herausfindet. Aber zumindest eine Sache ist schon einmal klar: Die Schlafschwierigkeiten werden natürlich besser. Wir können zeigen, dass in der normalen Bevölkerung jede Stunde des sozialen Jetlags – das ist die Diskrepanz zwischen Innen- und Außenzeit – dazu führt, dass sie mit einer 30 Prozent höheren Wahrscheinlichkeit Übergewichtig oder sogar fettleibig werden.

Jetzt möchte ich Herrn Czeisler noch einmal fragen, der nämlich die Zahlen von den ursprünglich als Ziele festgelegten BMIs der Populationen, die untersucht wurden, kennt, und was für einen Endeffekt sie dann hatten. Das ist kein Beweis, aber es ist ein sehr starker Hinweis darauf, dass das, was für sehende Menschen gilt, auch für blinde Menschen gilt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich mache mir dann Ihre Frage zu Eigen und richte sie an Herrn Professor Czeisler, weil Sie keine Fragen stellen dürfen. Aber wir sind ja generös. Deshalb korrigieren wir auch gerne sprachliche Ungenauigkeiten. – Herr Professor Czeisler, beantworten Sie bitte meine Frage zum Bodymaßindex.

Herr Prof. Czeisler (Vanda Pharmaceuticals) antwortet auf Englisch.

Herr Prof. Roenneberg (Vanda Pharmaceuticals): Ich übersetze für Czeisler. Wie schon erwähnt, wurden viele Einschluss- und Ausschlusskriterien verändert, jedenfalls einige, und eine davon war der BMI, der ständig erhöht werden musste, weil man sonst die Population von NON-24-Blinden nicht zusammenbekommen hätte.

Herr Prof. Czeisler (Vanda Pharmaceuticals) fährt auf Englisch fort.

Herr Prof. Roenneberg (Vanda Pharmaceuticals): Herr Czeisler hat ausgeführt, dass eine der Studien, die überhaupt wichtig waren, schon 1948 in Bonn von Herrn Professor Remler durchgeführt worden ist, der eben durch Langzeitaufzeichnungen in Deutschland zeigen konnte, dass es bei diesen NON-24-Leuten, die er damals natürlich nicht so genannt hat, eine über Wochen hinweg oszillierende Schlaflänge und Schlafqualität vorherrschte. Er war also praktisch der Entdecker, der erkannt hatte, dass diese Langzeitrhythmen, die immer mit dem Rhythmus des In-Phase-Seins und des Aus-der-Phase-Seins zusammenhängen, auch auf alle Parameter der kardiovaskulären Physiologie und des Metabolismus ausstrahlten; er hat das 1948 schon als solches erkannt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Keine weiteren Anmerkungen, keine weiteren Fragen. Dann würde ich Ihnen noch einmal kurz die Gelegenheit geben, wenn Sie es wünschen, die letzten 75 Minuten zusammenzufassen. Wer macht das? – Herr Zachmann?

Herr Dr. Zachmann (Vanda Pharmaceuticals): Ja. Ich möchte das auch kurz und bündig machen. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Mitglieder des Plenums, im Namen von Vanda Pharmaceuticals danke ich für die Diskussion, die meines Erachtens gezeigt hat, dass Tasimelteon bisher die einzige Therapiemöglichkeit für die kleine, aber schwer betroffene Patientengruppe der völlig Blinden mit NON-24 darstellt. Diese Patienten leiden an zwei Störungen: Einmal die Blindheit und on top noch an NON-24. Bei der Mehrheit der Patienten kann Tasimelteon eine der beiden Störungen, nämlich NON-24, vollständig beseitigen. Tasimelteon ist eine Orphan Drug, was auch bedeutet, dass unsere Datenlage aufgrund der viel kleineren Patientenpopulation beispielsweise gegenüber Volkskrankheiten wie Diabetes

und COPD natürlich reduzierter sein muss. Die Diagnose der Erkrankung ist nicht invasiv einfach und eindeutig. Die Wirksamkeit der Behandlung ist hoch. Ein Nichtansprechen ist auch nach wenigen Monaten bereits feststellbar.

Wir sind deshalb davon überzeugt, dass Tasimelteon für die betroffenen Patienten, für die es bislang keine wirksame ursächliche und kurative Therapie existierte, einen relevanten Zusatznutzen bedeutet. – Ich danke Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Zachmann. – Meine sehr verehrten Damen und Herren. Danke, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben. Wir werden das selbstverständlich zusätzlich zum vorgelegten Dossier zu wägen haben. Dann können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen einen guten Heimweg, und wir machen in zwei Minuten mit der Festbetragsgruppenbildung Efavirenz weiter. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 14.34 Uhr