



# Beschluss

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

*Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse  
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.*

## **Tasimelton**

Beschluss vom: 19. Januar 2017  
In Kraft getreten am: 19. Januar 2017  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **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
<b>Mortalität</b>					
Es traten keine Todesfälle auf.					
<b>Morbidität</b>					
<b>Veränderung von LQ-nTST und nTST (Nacht-Gesamtschlafdauer)</b>					
<b>SET</b>					
<b>LQ-nTST (in Minuten)<sup>a)</sup></b>					
Baseline, MW (SD) <sup>b)</sup>	42	194,79 (96,42)	42	194,69 (71,41)	ITT-Population <sup>b)</sup> 35,81 (15,43) [5,04; 66,58] 0,0232
Post-Baseline, MW (SD) <sup>b)</sup>		216,90 (113,34)		244,66 (84,94)	
Veränderung zu Baseline, LS MW (SE) <sup>b)</sup>		17,35 (10,75)		53,16 (10,70)	
<b>nTST (in Minuten)<sup>c)</sup></b>					
Baseline Analysis-Population, MW (SD) <sup>d)</sup>	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) <sup>d)</sup>		346,48 (55,59)		357,59 (61,02)	
Veränderung zu Baseline Analysis-Population, LS MW (SE) <sup>d)</sup>		24,21 (7,13)		42,45 (6,84)	
<b>RESET</b>					
<b>LQ-nTST (in Minuten)<sup>a),e)</sup></b>					
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)	
<b>nTST (in Minuten)<sup>e)</sup></b>					
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
<b>Veränderung von UQ-dTSD und dTSD (Tag-Gesamtschlafdauer)</b>					
<b>SET</b>					
<b>UQ-dTSD (in Minuten)<sup>f)</sup></b>					
Baseline, MW (SD) <sup>b)</sup>	42	151,97 (102,50)	42	137,38 (99,35)	ITT-Population <sup>b)</sup> -33,51 (10,95) [-55,34; -11,68] 0,0031
Post-Baseline, MW (SD) <sup>b)</sup>		128,47 (93,95)		91,08 (78,07)	
Veränderung zu Baseline, LS MW (SE) <sup>b)</sup>		-16,94 (7,64)		-50,45 (7,58)	
<b>RESET</b>					
<b>UQ-dTSD (in Minuten)<sup>e),f)</sup></b>					
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)	
<b>dTSD (in Minuten)<sup>f)</sup></b>					
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)	
<b>Veränderung im CGI-C (Gesundheitszustand)</b>					
<b>SET</b>					
<b>CGI-C</b>					
ITT-Population, LS MW (SE) <sup>b)</sup>	35	3,37 (0,20)	36	2,59 (0,20)	-0,78 (0,29) [-1,36; -0,21] 0,0086
<b>Lebensqualität</b>					
Es wurden keine Daten erhoben.					

Nebenwirkungen							
		Placebo		Tasimelton		Tasimelton vs. Placebo	
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI], p-Wert <sup>g)</sup> , AD [%]	
<b>SET</b>							
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 <sup>g)</sup> , AD [%]
<b>RESET</b>							
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](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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 19. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

*Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.  
Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.*