

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: 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 dieser 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 Blinder 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 Standardschlaftablette 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 Kategorieneinteilung 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 Pa-

tient 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 Fragebogens 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. Gehrig:** 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 Symptomatik 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 Tagesschläfrigkeit 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 extrapolieren. 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 betrachten, 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 ausstrahlen; 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