

Tasimelton

Beschluss vom: 19. Januar 2017 / 16. März 2017 gültig bis: unbefristet
In Kraft getreten am: 19. Januar 2017 / 16. März 2017
BAnz AT 14.02.2017 B3 / BAnz AT 16.05.2017 B5

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 Gemeinsame Bundesausschuss (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)}					
<i>Baseline</i> , 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
<i>Post-Baseline</i> , MW (SD) ^{b)}		216,90 (113,34)		244,66 (84,94)	
<i>Veränderung zu Baseline</i> , LS MW (SE) ^{b)}		17,35 (10,75)		53,16 (10,70)	
nTST (in Minuten)^{c)}					
<i>Baseline</i> 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
<i>Post-Baseline</i> Analysis-Population, MW (SD) ^{d)}		346,48 (55,59)		357,59 (61,02)	
<i>Veränderung zu Baseline</i> Analysis-Population, LS MW (SE) ^{d)}		24,21 (7,13)		42,45 (6,84)	
RESET					
LQ-nTST (in Minuten)^{a),e)}					
<i>Baseline</i> , MW (SD)	10	320,63 (81,65)	10	330,69 (56,34)	ITT-Population 67,00 (26,89) [10,26; 123,73] 0,0233
<i>Post-Baseline</i> , MW (SD)		248,11 (74,47)		322,73 (82,95)	
<i>Veränderung zu Baseline</i> , LS MW (SE)		-73,74 (18,99)		-6,74 (18,99)	
nTST (in Minuten)^{e)}					
<i>Baseline</i> , MW (SD)	10	408,06 (61,60)	10	408,69 (51,63)	ITT-Population 32,26 (20,36) [-10,69; 75,22] 0,1315
<i>Post-Baseline</i> , MW (SD)		363,61 (63,23)		396,43 (70,74)	
<i>Veränderung zu Baseline</i> , 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		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. 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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Tasimelteon	115.976,20 €

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