

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Tasimelteon (Hetlioz<sup>®</sup>)*

Vanda Pharmaceutical Inc.

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 15.07.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	21

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-9: Endpunkt-basierter Zusatznutzen von Tasimelton.....	14
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	19
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	19
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	20
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
ALT	Alanin-Aminotransferase
aMT6s	6-Sulfatoxy-Melatonin
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
CGI-C	<i>Clinical Global Impression-Change</i>
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CYP1A2	Cytochrom P450 1A2
CYP2C19	Cytochrom P450 2C19
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DMRA	Dualer Melatoninrezeptor-Agonist
dTSD	<i>Daytime Total Sleep Duration</i> (Tag-Gesamtschlafdauer)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EU	Europäische Union
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	<i>Hazard Ratio</i>
Inc.	<i>incorporated</i>
Inf.	<i>infeasible</i> (nicht schätzbar)
KI	Konfidenzintervall
LQ-nTST	<i>Lower Quartile of Nighttime Total Sleep Time</i> (unteres Quartil der Nacht-Gesamtschlafzeit)
mg	Milligramm
min	Minute
MoST	<i>Midpoint of Sleep Time</i> (Mittelpunkt des Schlafes)
MT <sub>1</sub> -Rezeptor	Melatoninrezeptor 1

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MT <sub>2</sub> -Rezeptor	Melatoninrezeptor 2
MWD	Mittelwertdifferenz
N. E.	<i>not estimable</i> (nicht erreicht)
Non-24	<i>Non-24 Hour Sleep-Wake Disorder</i> (Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom)
Nr.	Nummer
nTST	<i>Nighttime Total Sleep Time</i> (Nacht-Gesamtschlafzeit)
OR	<i>Odds Ratio</i>
RESET	<i>Randomized-withdrawal study of the Efficacy and Safety of Tasimelteon to treat Non-24-Hour Disorder</i>
RMP	<i>Risk Management Plan</i> (Risikomanagementplan)
SCN	suprachiasmatischer Nucleus
SD	<i>Standard Deviation</i> (Standardabweichung)
SET	<i>Safety and Efficacy of Tasimelteon</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UE	unerwünschte Ereignisse
UQ-dTSD	<i>Upper Quartile of Daytime Total Sleep Duration</i> (oberes Quartil der Tag-Gesamtschlafdauer)
τ	Tau
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 1.1 Administrative Informationen

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Vanda Pharmaceuticals Inc.
<b>Anschrift:</b>	2200 Pennsylvania Ave NW Suite 300E Washington, DC 20037

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Angela Williams
<b>Position:</b>	Head of Pricing & Reimbursement Europe
<b>Adresse:</b>	2200 Pennsylvania Ave NW Suite 300E Washington, DC 20037
<b>Telefon:</b>	+44 7930 924 546
<b>Fax:</b>	Nicht vorhanden
<b>E-Mail:</b>	<a href="mailto:Angela.Williams@vandapharma.com">Angela.Williams@vandapharma.com</a>

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Vanda Pharmaceuticals Ltd.
<b>Anschrift:</b>	Liberty House 222 Regent Street London W1B 5TR United Kingdom

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Tasimelteon</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Hetlioz®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>N05CH03</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Tasimelteon ist ein Melatoninrezeptor-Agonist, der zur Behandlung des Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms (Non-24, *Non-24-Hours Sleep-Wake Disorder*.) bei völlig blinden Erwachsenen zugelassen ist und eingesetzt wird. Bei völlig blinden Patienten mit Non-24 bewirkt Tasimelteon eine Synchronisierung der zirkadianen Rhythmen, einschließlich des endokrinen Hormonrhythmus von Melatonin und Cortisol sowie des Schlaf-Wach-Rhythmus mit dem externen 24 Stunden-Rhythmus.

Die Fähigkeit der Melatoninrezeptor-Aktivierung eine Phasenverschiebung zu bewirken und die zirkadiane Uhr zu stabilisieren, liefert ein überzeugendes pharmakologisches Grundprinzip für das therapeutische Potenzial in der Behandlung von Non-24.

Es existieren mindestens zwei Melatoninrezeptoren (MT<sub>1</sub>- und MT<sub>2</sub>-Rezeptor), die sich im zentralen Nervensystem (insbesondere im suprachiasmatischen Nucleus (SCN), in der *Pars Tuberalis* sowie in der Netzhaut) und in der Peripherie befinden. Es wird vermutet, dass MT<sub>1</sub>-Rezeptoren für die Auslösung des Schlafbeginns und MT<sub>2</sub>-Rezeptoren für die Regulierung der zirkadianen Oszillation des SCN verantwortlich sind.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tasimelteon ist ein starker und selektiver Agonist für den MT<sub>1</sub>- und den MT<sub>2</sub>-Rezeptor. Zusätzlich weist Tasimelteon ein einzigartiges pharmakodynamisches Profil mit einer 4,4-fach höheren Affinität zum MT<sub>2</sub>-Rezeptor als zum MT<sub>1</sub>-Rezeptor auf und stellt aufgrund seiner Wirkung als Melatoninrezeptor-Agonist sowie seiner pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften eine optimale Behandlungsmöglichkeit für Non-24 dar. Diese Eigenschaften ermöglichen eine zeitlich präzise und zielgerichtete Synchronisierung des zentralen Schrittmachers und demzufolge eine Anpassung des endogenen zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus mit der 24-Stunden-Umgebung. Dafür ist es notwendig, dass Tasimelteon täglich zur selben Zeit eingenommen wird.

Non-24 ist eine zirkadiane Rhythmus-Störung, die bei fehlender Synchronisierung des endogenen zentralen Schrittmachers mit dem externen 24-Stunden-Rhythmus auftritt. Daher kann Non-24 sowohl bei sehenden als auch bei völlig blinden Menschen ohne Lichtwahrnehmung auftreten, wobei letztere ein höheres Risiko aufweisen, an Non-24 zu erkranken.

Aufgrund der fehlenden Licht-Dunkel-Stimuli sind völlig blinde Menschen unfähig den zentralen Schrittmacher und seine *Outputs* zu synchronisieren und der Schrittmacher kehrt wieder zu seiner endogenen und nicht exakten 24-Stunden-Periode zurück. Folglich sind der Zeitpunkt der Physiologie und das Verhalten, die durch das zirkadiane System (z. B. Zeitpunkt der Melatonin und Cortisol Produktion, Rhythmus der Körpertemperatur, metabolische Prozesse, Schlaf-Wach-Rhythmus, Aufmerksamkeit- und Leistungsmuster) kontrolliert werden, vom 24-Stunden-Rhythmus der Umgebung verschoben. Dies hat erhebliche Auswirkungen auf die täglichen Aktivitäten des Patienten. Bei einem progressiven täglichen *Shift* der internen zirkadianen Rhythmen zu einem späteren Zeitpunkt relativ zum 24-Stunden Rhythmus treten normale Schlafenszeiten einzig für wenige Tage oder Wochen mit Unterbrechungen auf und das zu einer Zeit, die von der individuellen, freilaufenden zirkadianen Dauer ( $\tau$ , Tau) abhängt.

Non-24 ist eine komplexe Erkrankung, die verschiedenste physiologische Signalwege beeinflusst, einschließlich die kardiovaskuläre und metabolische Homöostase. Besondere Kennzeichen und Symptome sind die zyklische nächtliche Insomnie und exzessive Tages-schläfrigkeit sowie Konzentrationsschwierigkeiten und Probleme beim Ausüben alltäglicher Aktivitäten bis hin zur sozialen Isolation. Non-24 ist eine seltene Erkrankung mit schwerwiegenden gesundheitlichen Konsequenzen bei bereits eingeschränkten (behinderten) Menschen.

In den Studien zeigten Tasimelteon-behandelte Non-24 Patienten eine signifikante klinische Verbesserung in multiplen Schlaf- und Wachmessungen sowie im allgemeinen Gesamtverhalten. Ein Abbruch der Tasimelteon-Therapie nach Erreichen der Synchronisierung führte zu einem Verlust der Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus in 80 % der Patienten innerhalb von acht Wochen. Das Ziel der Behandlung der zirkadianen Schlaf-Rhythmus-Störungen ist die Angleichung bzw. Synchronisierung des zirkadianen Schrittmachers mit dem 24-Stunden-Rhythmus, um die Schlafqualität und die tägliche Aktivität zu verbessern.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom (Non-24) bei völlig blinden Erwachsenen	03.07.2015	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Non-24 bei völlig blinden Erwachsenen	Keine

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Aufgrund des Orphan Drug Status‘ zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung von Tasimelteon bereits als **belegt** (35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V). Die Anerkennung des Orphan Drug Status‘ in der EU erfolgte am 23.02.2011 (EU/3/10/841) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Nach der Zulassung von Hetlioz<sup>®</sup> durch die *European Medicines Agency* (EMA), wurde der Orphan Drug Status zur selben Zeit durch das *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) erneut bestätigt.

#### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Bewertung zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Tasimelteon erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte der Nutzendimensionen *Morbidität* (anhand der Kategorien Synchronisierung und Schlafparameter) und *Verträglichkeit*.

**Morbidität****Synchronisierung**

In der SET-Studie war der Anteil synchronisierter Studienteilnehmer im Tasimelteon-Behandlungsarm gegenüber dem Placebo-Behandlungsarm signifikant erhöht (Synchronisierung (aMT6s): 20,0 % vs. 2,6 %; OR [95 %-KI] 9,25 ([1,1; 421,28],  $p = 0,0171$ ; Synchronisierung (Cortisol): 17,5 % vs. 2,6 %; OR [95 %-KI] 7,85 [0,91; 363,06];  $p = 0,0313$ ). In der RESET-Studie war der Anteil nicht-synchronisierter Studienteilnehmer im Placebo-Behandlungsarm signifikant größer als im Tasimelteon-Behandlungsarm und zeigte, dass eine kontinuierliche Gabe von Tasimelteon wichtig für die Aufrechterhaltung des Behandlungseffektes ist (Nicht-Synchronisierung (aMT6s): 10,0 % vs. 80,0 %; OR [95 %-KI] 0,03 [0,00; 0,49];  $p = 0,003$ ; Nicht-Synchronisierung (Cortisol): 20,0 % vs. 80,0 %; OR [95 %-KI] 0,06 [0,00; 0,76];  $p = 0,012$ ). Die  $\tau$ -Länge, der zirkadiane Zeitraum in Abwesenheit eines Lichtsignals, wurde anhand der Exkretionsraten des Melatonin-Metaboliten aMT6s (6-Sulfatoxymelatonin) oder des Hormons Cortisol berechnet.

Eine Auswertung einer Teilpopulation der SET Studienteilnehmer nach sieben Monaten ergab, dass zehn von 17 Studienteilnehmern (59 %) der Tasimelteon-behandelten Studienteilnehmer nach sieben Monaten (mittlere Dauer 221 Tage; Standardabweichung (SD) 36,2 Tage) synchronisiert waren. In dieser Teilpopulation ( $n = 17$ ) blieben vier von vier Studienteilnehmern, die im ersten Monat synchronisiert waren auch im siebten Monat synchronisiert. Zusätzlich erreichten sechs von 13 Studienteilnehmern (46 %), die nicht synchronisiert waren oder deren Status der Synchronisierung im ersten Monat nicht bekannt war, im siebten Monat eine Synchronisierung. Damit ergibt sich insgesamt eine Synchronisierungsrate von 59 %, d. h. zehn von 17 Studienteilnehmern, im siebten Monat, dies zeigt, dass ein Ansprechen auf die Tasimelteon-Behandlung bei einigen Studienteilnehmern Wochen oder Monate dauert.

In der RESET-Studie ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Rückfall (zirkadiane Zeit bis zum ersten Rückfall ( $p = 0,091$ ) und Ist-Zeit bis zum ersten Rückfall ( $p = 0,148$ )) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tasimelteon und Placebo. Die Kaplan-Meier-Kurven zeigten jedoch, dass mit zunehmender Beobachtungszeit die Kurvenverläufe der Studienteilnehmer, die einen Rückfall erlitten zwischen den Behandlungsgruppen auseinandergingen, was für die Behandlung mit Tasimelteon spricht.

## Schlafparameter

Durch die Behandlung mit Tasimelton konnte bei den Studienteilnehmern sowohl in der SET- als auch RESET-Studie eine signifikante Verbesserung der Tag-Gesamtschlafdauer (UQ-dTSD, *Upper Quartile of Daytime Total Sleep Duration*) und der Nacht-Gesamtschlafzeit (LQ-nTST; *Lower Quartile of Nighttime Total Sleep Time*) erzielt werden. Die MWD für die UQ-dTSD betrug in der SET-Studie -33,51 min ([-55,34; -11,68];  $p = 0,0031$ ) und in der RESET-Studie -59,25 min ([-110,74; -7,77];  $p = 0,027$ ), mit statistisch signifikantem Effekt zugunsten von Tasimelton. Die MWD für die LQ-nTST hatte in der SET-Studie einen Wert von 35,81 min ([5,04; 66,58];  $p = 0,0232$ ) und in der RESET-Studie von 67 min ([10,26; 123,73];  $p = 0,023$ ). Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren statistisch signifikant.

Des Weiteren wurden in der SET-Studie Responder-Analysen für Studienteilnehmer mit UQ-dTSD bzw. LQ-nTST  $\geq 45$  min und für synchronisierte Studienteilnehmer (aMT6s) mit UQ-dTSD bzw. LQ-nTST  $\geq 45$  min durchgeführt. Diese belegten einen signifikanten Vorteil zugunsten von Tasimelton. (UQ-dTSD: 47,6 % vs. 23,8 %; OR [95 %-KI]: 2,91 [1,05; 8,32];  $p = 0,0241$ ; synchronisiert (aMT6s) und UQ-dTSD: 27,5 % vs. 0 %; OR [95 %-KI]: N. E. [3,78; Inf.];  $p = 0,0004$ ; LQ-nTST: 54,8 % vs. 23,8 %; OR [95 %-KI]: 3,87 [1,39; 11,08];  $p = 0,0038$ ; synchronisiert (aMT6s) und LQ-nTST: 27,5 % vs. 0 %; OR [95 %-KI]: N. E. [3,78; Inf.];  $p = 0,0004$ ).

Untersuchungen zum Schlafmittelpunkt (MoST; *Midpoint of Sleep Time*) zeigten sowohl in der SET- als auch in der RESET-Studie, dass im Studienverlauf eine signifikante Verbesserung des MoST bei Studienteilnehmern im Tasimelton-Behandlungsarm im Vergleich zum Placebo-Behandlungsarm auftrat (SET: MWD [95 %-KI]: 20,78 min [2,96; 38,59];  $p = 0,0229$ ; RESET: MWD [95 %-KI]: 36,04 [9,47; 62,61];  $p = 0,011$ ). In der SET-Studie zeigten Responder-Analysen, dass der Anteil synchronisierter Studienteilnehmer (aMT6s) und einer Veränderung des MoST  $\geq 30$  min (SD  $\leq 2$  Stunden) signifikant größer in der Tasimelton-Behandlungsgruppe als in der Placebo-Behandlungsgruppe war (20,0 % vs. 0 %; OR [95 %-KI]: N. E. [2,39; Inf.];  $p = 0,0043$ ).

In der SET-Studie wurde mit Hilfe des *Clinical Global Impression-Change* (CGI-C) der klinische Gesamteindruck der Studienteilnehmer zu Post-Baseline erfasst und Responder-Analysen durchgeführt. Im Studienverlauf konnte eine signifikante Verbesserung des CGI-C zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Tasimelton beobachtet werden (MWD [95 %-KI]: -0,78 Punkte [-1,36; -0,21];  $p = 0,0086$ ).

Sowohl der Anteil synchronisierter Studienteilnehmer (aMT6s) mit einem CGI-C  $\leq 2$  Punkte als auch mit einer Verbesserung/keine Verbesserung des CGI-C war im Tasimelton-Behandlungsarm signifikant größer als im Placebo-Behandlungsarm (Synchronisiert und CGI-C  $\leq 2$  Punkte 19,4 % vs. 0 %; OR [95 %-KI]: N. E. [2,05; Inf.];  $p = 0,0064$ ; Verbesserung/keine Verbesserung des CGI-C: 69,4 % vs. 45,7 %; OR [95 %-KI]: 2,76 [0,92; 8,30];  $p = 0,0296$ ).

### Verträglichkeit

In der SET- und RESET-Studie war die Gesamtzahl UE (unerwünschter Ereignisse) bei Tasimelton behandelten größer als bei Placebo behandelten Studienteilnehmern.

Für die Endpunkte SUE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), UE, die zum Therapieabbruch führten und UE nach Schweregrad *severe* gab es keine signifikanten Unterschiede in der Gesamtzahl zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt weder ein Zusatznutzen noch ein Nachteil von Tasimelton gegenüber Placebo für diese Endpunkte vor.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Non-24 bei völlig blinden Erwachsenen	Ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Im Dossier erfolgte die Bewertung des Zusatznutzens anhand der patientenrelevanten Nutzendimensionen *Morbidität* und *Verträglichkeit* für die SET- und RESET-Studie.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Endpunkt-basierter Zusatznutzen von Tasimelteon

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert; Anteil Responder (Tasimelteon vs. Placebo)		Ausmaß des Zusatznutzens
	SET	RESET	
<b>Morbidität</b>			
<b>Synchronisierung (Anteil synchronisierter/nicht-synchronisierter Studienteilnehmer sowie Zeit bis zum ersten Rückfall)</b>			
Synchronisierung	<u>aMT6s</u> OR: 9,25 [1,11; 421,28]; p = 0,0171 20,0 % vs 2,6 % <u>Cortisol</u> OR: 7,85 [0,91; 363,06]; p = 0,0313 17,5 % vs. 2,6 %	-	<b>nicht quantifizierbar</b>
Synchronisierung nach 7 Monaten <sup>a</sup>	59 % (mittlere Dauer 221 Tage; SD 36,2 Tage)		
Nicht-Synchronisierung (Verlust der Synchroni- sierung)	-	<u>aMT6s</u> OR: 0,03 [0,00; 0,49]; p = 0,003 10,0 % vs 80,0 % <u>Cortisol</u> OR: 0,06 [0,00; 0,76]; p = 0,012 20,0 % vs. 80,0 %	
Zirkadiane Zeit bis zum ersten Rückfall	-	HR: 2,732 (0,814; 9,173); p = 0,091	
Ist-Zeit bis zum ersten Rückfall	-	HR: 2,234 (0,668; 7,469); p = 0,148	
<b>Schlafparameter (UQ-dTSD/dTSD, LQnTST/nTST, Sleep/Wake-Response, MoST, CGI-C)</b>			
<b>UQ-dTSD und dTSD</b>			
Veränderung der UQ- dTSD	MWD: -33,51 min [-55,34; -11,68]; p = 0,0031	MWD: -59,25 min [-110,74; -7,77]; p = 0,027	<b>nicht quantifizierbar</b>
Responder-Analyse UQ-dTSD ≥45 min	OR: 2,91 [1,05; 8,32]; p = 0,0241 47,6 % vs. 23,8 %	-	
Responder-Analyse synchronisiert (aMT6s) und UQ-dTSD ≥45 min	OR: N. E. [3,78; Inf.]; p = 0,0004 27,5 % vs. 0 %	-	
Veränderung der dTSD	-	MWD: -20,97 min [-42,41; 0,47]; p = 0,055	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert; Anteil Responder (Tasimelteon vs. Placebo)		Ausmaß des Zusatznutzens
	SET	RESET	
<b>LQ-nTST und nTST</b>			
Veränderung der LQ-nTST	MWD: 35,81 min [5,04; 66,58]; p = 0,0232	MWD: 67 min [10,26; 123,73]; p = 0,023	<b>nicht quantifizierbar</b>
Responder-Analyse LQ-nTST $\geq$ 45 min	OR: 3,87 [1,39; 11,08]; p = 0,0038 54,8 % vs. 23,8 %	-	
Responder-Analyse synchronisiert (aMT6s) und LQ-nTST $\geq$ 45 min	OR: N. E. [3,78; Inf.]; p = 0,0004 27,5 % vs. 0 %	-	
Veränderung der nTST	-	MWD: 32,26 min [-10,69; 75,22]; p = 0,132	
Responder-Analyse nicht-synchronisiert (aMT6s) und nTST $\geq$ 30 min	-	OR: 0,11 [0,00; 1,57]; p = 0,062 10,0 % vs. 50,0 %	
<b>Sleep/Wake-Response</b>			
Responder Analyse LQ-nTST/ UQ-dTSD $\geq$ 45 min <sup>b</sup>	OR: 2,96 [0,84; 11,81]; p = 0,063 28,6 % vs. 11,9 %	-	<b>nicht quantifizierbar</b>
Responder Analyse LQ-nTST/UQ-dTSD $\geq$ 90 min	OR: 2,70 [0,41; 29,68]; p = 0,2718 11,9 % vs. 4,8 %	-	
<b>MoST</b>			
Veränderung des MoST	MWD: 20,78 min [2,96; 38,59]; p = 0,0229	MWD: 36,04 min [9,47; 62,61]; p = 0,011	<b>nicht quantifizierbar</b>
Responder-Analyse MoST $\geq$ 30 min	OR: 3,37 [0,87; 15,75 ]; p = 0,0513 26,2 % vs. 9,5 %	-	
Responder-Analyse synchronisiert (aMT6s) und MoST $\geq$ 30 min	OR: N. E. [2,39; Inf.]; p = 0,0043 20,0 % vs. 0 %	-	
<b>CGI-C</b>			
Veränderung CGI-C	MWD: -0,78 Punkte [-1,36; -0,21]; p = 0,0086	-	<b>nicht quantifizierbar</b>
Responder-Analyse synchronisiert (aMT6s) und CGI-C $\leq$ 2 Punkte	OR: N. E. [2,05; Inf.]; p = 0,0064 19,4 % vs. 0 %	-	
Responder-Analyse Verbesserung/keine Verbesserung des CGI-C	OR: 2,76 [0,92; 8,30]; p = 0,0296 69,4 % vs. 45,7 %	-	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert; Anteil Responder (Tasimelteon vs. Placebo)		Ausmaß des Zusatznutzens
	SET	RESET	
<b>Verträglichkeit</b>			
Gesamtzahl UE	OR: 3,19 [1,09; 9,82]; p = 0,0326 81,0 % vs. 57,1 %	OR: 2,25 [0,28; 19,15]; p = 0,5235 60,0 % vs. 40,0 %	<b>kein zusätzlicher Schaden belegt</b>
Gesamtzahl SUE	OR: N. E. [0,29; Inf.] p = 0,494 4,8 % vs. 0 %	OR: N. E. 0 % vs. 0 %	
UE, die zum Therapieabbruch führten	OR: 1,54 [0,17; 19,26] p = 1 7,1 % vs. 4,8 %	OR: N. E. 0 % vs. 0 %	
UE, die zum Tod führten	OR: N. E. 0 % vs. 0 %	OR: N. E. 0 % vs. 0 %	
Gesamtzahl UE nach Schweregrad <i>severe</i>	OR: 1,74 [0,45; 7,41]; p = 0,5477 19,0 % vs. 11,9 %	OR: N. E. [0,05; Inf.]; p = 0,5221 10,0 % vs. 0 %	
a: Informationen entstammen der Fachinformation von Hetlioz sowie der Publikation Lockley et al. 2015 b: <i>Post-hoc</i> Analyse aMT6s: 6-Sulfatoxy-Melatonin; CGI-C: <i>Clinical Global Impression-Change</i> ; dTSD: <i>Daytime Total Sleep Duration</i> (Tag-Gesamtschlafdauer); Inf.: <i>infeasible</i> (nicht schätzbar); LQ-nTST: <i>Lower Quartile of Nighttime Total Sleep Time</i> (unteres Quartil der Nacht-Gesamtschlafzeit); MoST: <i>Midpoint of Sleep</i> (Mittelpunkt des Schlafes); N. E.: <i>not estimable</i> (nicht bestimmbar); nTST: <i>Nighttime Total Sleep Time</i> (Nacht-Gesamtschlafzeit); SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; UQ-dTSD: <i>Upper Quartile of Daytime Total Sleep Duration</i> (oberes Quartil der Tag-Gesamtschlafdauer)			

### 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die Zielpopulation beinhaltet völlig blinde Erwachsene  $\geq 18$  Jahre, die an Non-24, Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom, leiden. Patienten, welche eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Tasimelteon oder einer der sonstigen Bestandteile haben, werden von der Behandlung ausgeschlossen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Für völlig blinde Menschen mit Non-24 sind die therapeutischen Möglichkeiten sehr eingeschränkt. In Deutschland gibt es keine zugelassene Behandlung für Non-24. Die derzeit verfügbaren Optionen sind rein symptomatisch und daher unzureichend. Es existieren keine klinischen Studien zu derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen in völlig blinden Non-24-Patienten. Der therapeutische Bedarf für eine kausale Behandlungsoption von Non-24 ist daher erheblich.

Ein zusätzlicher therapeutischer Bedarf erwächst aus klinischer Sicht dadurch, dass eine Verschiebung des Schlaf-Wach-Rhythmus mit einer hohen individuellen Krankheitslast verbunden ist und somit auch sozioökonomische Auswirkungen hat wie ein erhöhtes Risiko den Job zu verlieren, die Unfähigkeit einen Job auszuüben und verfrüht in Rente zu gehen, was aufgrund des Produktivitätsverlustes von einem sozialen Gesichtspunkt aus gesehen indirekt mit Kosten verbunden ist.

Tasimelteon trägt durch die spezifische Wirkweise maßgeblich zu einer Deckung des therapeutischen Bedarfs in Bezug auf eine kausale Behandlung bei. Zudem kann angenommen werden, dass Tasimelteon die Lebensqualität von Non-24 betroffener Menschen verbessert.

Des Weiteren sind betroffene Patienten in einem bedeutenden Maß in ihrer Teilnahme am sozialen, gesellschaftlichen und beruflichen Leben eingeschränkt, demzufolge erwächst aus gesellschaftlicher Sicht ein erheblicher Bedarf für eine wirksame Behandlungsoption. Es sollte berücksichtigt werden, dass viele Menschen, die von Geburt oder seit der frühen Kindheit blind sind, gelernt haben mit Ihrer Blindheit umzugehen als eine Art „Normalität“, während Non-24 als eine höchst belastende Situation wahrgenommen wird.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Non-24 bei völlig blinden Erwachsenen	6.911

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Die Unsicherheit spiegelt den Anteil falsch positiv kategorisierter völlig blinder Menschen unter Berücksichtigung der verschiedenen Schätzfehler (25 %: 13,822, 50 %: 20,733) wider.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Non-24 bei völlig blinden Erwachsenen	Non-24 bei völlig blinden Erwachsenen	nicht quantifizierbar	6.911

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Die Unsicherheit spiegelt den Anteil falsch positiv kategorisierter völlig blinder Menschen unter Berücksichtigung der verschiedenen Schätzfehler (25 %: 13,822, 50 %: 20,733) wider.

Der Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wurden die pivotalen Studien SET und RESET zugrunde gelegt. Dabei handelt es sich um multi-zentrische, randomisierte, doppelt-maskierte, Placebo-kontrollierte, klinische Phase III-Studien mit hoher Ergebnissicherheit und Evidenz ohne Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotential auf Studienebene.

Bei Tasimelteon handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung. Daher gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als **belegt**. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens muss für die Anzahl der Patienten, für die dieser Zusatznutzen besteht, auf Grundlage der Zulassungsstudien nachgewiesen werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der therapeutische Bedarf für die Behandlung von Non-24 ist erheblich, da es bislang in Deutschland kein zugelassenes Medikament und kaum Therapieoptionen für diese Erkrankung gibt. Bei Tasimelteon handelt es sich um einen effektiven Wirkstoff zur Behandlung der Non-24 bei völlig blinden Erwachsenen mit einem guten Verträglichkeitsprofil. Es ist der einzige in Europa zugelassene Wirkstoff für die Therapie von Non-24.

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Non-24 bei völlig blinden Erwachsenen	115.976,20	801.511.483,65

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.*

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
801.511.483,65

*Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Non-24 bei völlig blinden Erwachsenen	Non-24 bei völlig blinden Erwachsenen	115.976,20	801.511.483,65

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
801.511.483,65

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Non-24 bei völlig blinden Erwachsenen	keine	Non-24 bei völlig blinden Erwachsenen	-	-

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tasimelteon ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Bestätigung des Orphan Drug-Status in der EU am 23.02.2011 (EU/3/10/841)) nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie liegt für dieses Dossier nicht vor. Es sind an dieser Stelle keine weiteren Kosten zu benennen.

### 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die empfohlene Dosis von Hetlioz<sup>®</sup> beträgt 20 mg täglich. Die Kapseln sind jeden Tag zur gleichen Zeit, eine Stunde vor dem Schlafengehen, einzunehmen und im Ganzen zu schlucken. Die Einnahme von Hetlioz<sup>®</sup> sollte ohne Nahrung erfolgen. Falls Patienten eine fettreiche Mahlzeit eingenommen haben, wird empfohlen, mindestens zwei Stunden mit der Einnahme von Hetlioz<sup>®</sup> zu warten.

Nach der Einnahme von Hetlioz<sup>®</sup> sollten die Patienten ihre Aktivitäten auf die Vorbereitung des Zubettgehens beschränken.

Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Tasimelteon oder einer der sonstigen Bestandteile ist eine Behandlung mit Tasimelteon nicht angezeigt.

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Tasimelteon und anderen Medikamenten, da diese möglicherweise zu einer höheren Tasimelteon-Exposition führen können (CYP1A2-Inhibitoren z. B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin und Enoxacin; CYP3A4-Inhibitoren z. B. Ketoconazol), zu einer geringeren Tasimelteon-Exposition führen können (Betablocker; CYP3A4-Induktoren z. B. Rifampin) bzw. die Auswirkungen bei gleichzeitiger Anwendung nicht untersucht wurden (CYP2C19-Inhibitoren z. B. Omeprazol, Fluvoxamin und Moclobemid).

Es wird keine Dosisanpassung bei Patienten über 65 Jahre und bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung empfohlen. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Hetlioz<sup>®</sup> wurde nicht an Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (*Child-Pugh-Grad C*) untersucht; deshalb ist bei Verordnung von Hetlioz<sup>®</sup> an Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung Vorsicht geboten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tasimelteon bei Kindern und Jugendlichen von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Tasimelteon während der Schwangerschaft vermieden werden. Es ist nicht bekannt, ob Tasimelteon/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau sind zu berücksichtigen, wenn eine Entscheidung bezüglich einer Unterbrechung des Stillens oder auf den Verzicht von Tasimelteon bzw. die Unterbrechung der Behandlung mit Tasimelteon getroffen wird.

Ausführlichere Informationen sind der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen.

Aus dem RMP ergeben sich folgende Risikohinweise:

Identifiziertes Risiko:

- Erhöhte Leberenzymwerte (ALT)

Potenzielles Risiko:

- Alpträume und abnormale Träume
- Veränderungen des Prolactin-Spiegels