

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35 a SGB V

Tasimelteon (Hetlioz®)

Vanda Pharmaceuticals Inc.

Modul 3 A

*Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom (Non-24) bei
völlig blinden Erwachsenen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 15.07.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	52
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	57
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	58
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	60
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	62
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	63
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	63
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	68
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	69
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	69
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	70
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	71
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	71

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1 Einteilung von Blindheit und hochgradiger Sehbehinderung beider Augen gemäß ICD-10 GM.....	19
Tabelle 3-2: Fünfjahres-Prävalenz blinder und hochgradig sehbehinderter Menschen gemäß ICD-10-GM Code H54.0	29
Tabelle 3-3: Indikatoren zur Bestimmung der Anzahl blinder und hochgradig sehbehinderter Menschen mit Lichtempfinden	30
Tabelle 3-4: Kategorienverknüpfung pro Szenario	31
Tabelle 3-5: Anzahl völlig blinder Menschen in der HRI-Forschungsdatenbank	32
Tabelle 3-6: Anzahl völlig blinder Menschen in Deutschland.....	32
Tabelle 3-7: Alters- und Geschlechtsverteilung völlig blinder Menschen in Deutschland gemäß Szenario A	33
Tabelle 3-8: Anzahl völlig blinder Menschen in Deutschland gemäß Szenario A unter Berücksichtigung verschiedener Schätzfehler (25 %, 50 % und 75 %).....	34
Tabelle 3-9: Anzahl und Prävalenz völlig blinder Menschen mit Non-24 in Deutschland	35
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-11: Anzahl völlig blinder Menschen in der GKV gemäß Szenario A	39
Tabelle 3-12 Anzahl völlig blinder Menschen in der GKV sowie Anzahl völlig blinder Menschen mit Non-24 in der GKV gemäß Szenario A	39
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	55
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	56
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	57

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Nebenwirkungen..... 68

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk-
Management-Plan) 69

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Raster Plot des Schlafes (schwarz – Länge der Schlafepisoden; rote Sterne: aMT6 Akrophasen)	14
Abbildung 3-2 Wahrnehmung von Licht und nachfolgende Reizweiterleitung	18
Abbildung 3-3: Strategie zur Bestimmung der Zielpopulation mittels GKV-Datenanalyse ...	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ALT	Alanin-Aminotransferase
aMT6s	6-Sulfatoxy-Melatonin
ASP	<i>Advanced Sleep Phase</i> (Frühzeitige Schlafphase)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC _{0-inf}	<i>Area Under the Curve from Time Zero to Infinity</i> (Fläche unter der Kurve vom Zeitpunkt 0 bis unendlich)
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
C _{max}	maximale Konzentration
CYP1A2	Cytochrom P450 1A2
CYP2C19	Cytochrom P450 2C19
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
d. h.	das heißt
DBSV	Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e. V.
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DSM-V	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V</i> (Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen V)
DSP	<i>Delayed Sleep Phase</i> (verspätete Schlafphase)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union

FI	Fachinformation
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GIT	Gastrointestinaltrakt
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
h	Stunde
Halbs.	Halbsatz
HPPE	<i>High Density Polyethylene</i> (Polyethylen hoher Dichte)
HRI	<i>Health Risk Institute</i>
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, <i>German Modification</i> (GM)
Inc.	<i>Incorporated</i>
iPRGc	<i>Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells</i> (intrinsische photosensitive retinale Ganglienzellen)
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mg	Milligramm
MT ₁ -Rezeptor	Melatoninrezeptor 1
MT ₂ -Rezeptor	Melatoninrezeptor 2
n. n. bez.	nicht näher bezeichnet
Non-24	<i>Non-24 Hour Sleep-Wake Disorder</i> (Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom)
Nr.	Nummer
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
RHT	retinohypothalamischer Trakt
RMP	<i>Risk-Management Plan</i>
SCN	suprachiasmatischer Nukleus

SGB	Sozialgesetzbuch
Stk.	Stück
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschte Ereignisse
vs.	versus
WHO	<i>World Health Organization</i> (Weltgesundheitsorganisation)
τ	Tau
z. B	zum Beispiel

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Tasimelton ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug). 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 (1). Nach der Zulassung von Hetlioz[®] durch die *European Medicines Agency* (EMA), wurde der Orphan Drug Status zur selben Zeit durch das *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) erneut bestätigt. Aufgrund dessen ist laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, geregelt in § 12 Absatz 1 Satz 1 dieser Teil von Modul 3 nicht auszufüllen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Nicht zutreffend.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Nicht zutreffend.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). *Public Summary of Opinion on Orphan Designation. Tasimelteon for the Treatment of Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder in Blind People With no Light Perception*. 2014.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zusammenfassung

Non-24 (*Non-24 Hour Sleep-Wake Disorder*, Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom) ist eine chronische, zirkadiane Rhythmusstörung, die entsteht, wenn der endogene Schlaf-Wach-Rhythmus eines Menschen von dem externen 24-Stunden-Rhythmus abweicht (2, 3, 37). Diese Abweichung manifestiert sich in einem konstanten, sukzessiven *Shift* des Schlaf-Wach-Zyklus und der dazugehörigen zyklisch-periodischen Neuausrichtung. Der Licht-Dunkel-Zyklus ist der primäre externe Zeitgeber, welcher den endogenen zirkadianen Rhythmus mit dem 24-Stunden-Rhythmus synchronisiert (81). Non-24 tritt sowohl bei sehenden als auch bei völlig blinden Menschen, d. h. blinde Menschen ohne Lichtwahrnehmung auf, wobei letztere ein höheres Risiko aufweisen, an Non-24 zu erkranken (50, 62). Non-24 kann bei völlig blinden Menschen jederzeit nach der Erblindung auftreten (63, 65). Die Länge des endogenen zirkadianen Rhythmus, der durch den inneren Taktgeber (*Master Body Clock*), der sich im suprachiasmatischen Nukleus befindet, kontrolliert wird, ist typischerweise zwischen 23,8 Stunden bis 25,1 Stunden. Circa 50 % aller blinder Menschen ohne Lichtwahrnehmung leiden an Non-24 (3, 26, 27, 42, 51, 65).

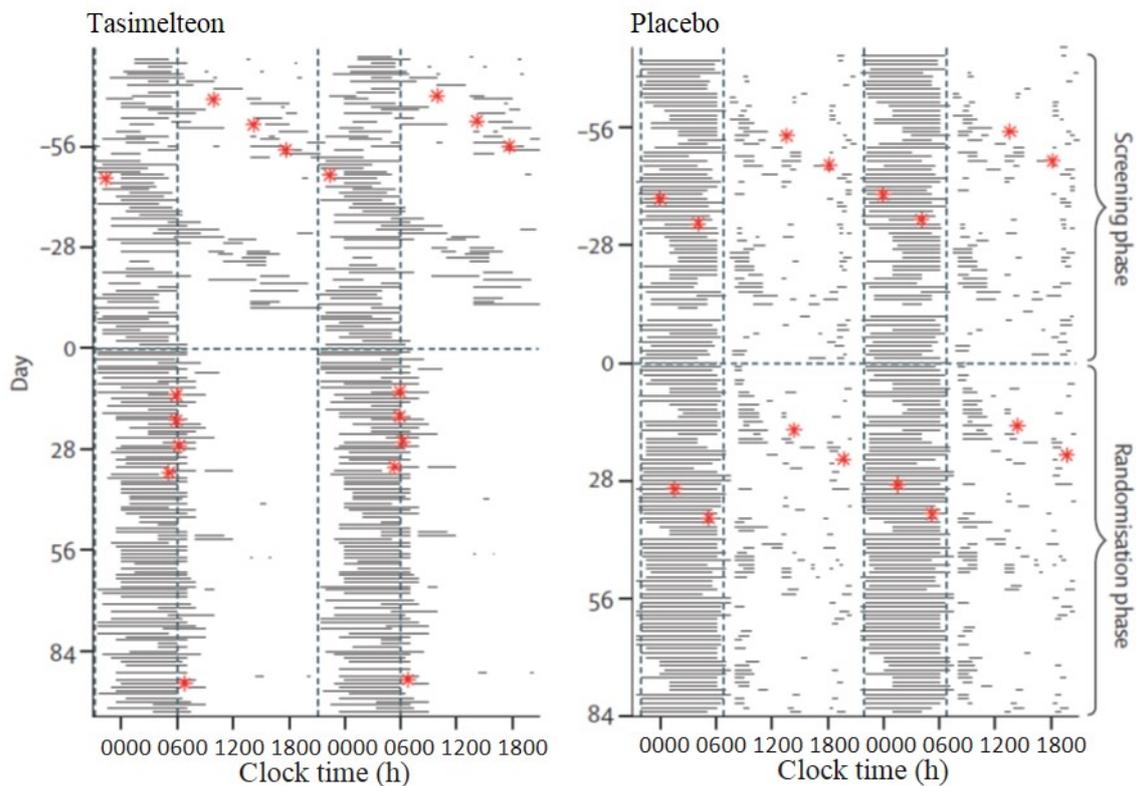
Non-24 eine zirkadiane Rhythmusstörung. Dies hat für Individuen neben dem *Shift* des Schlaf-Wach-Zyklus umfangreichere physiologische Konsequenzen, diese umfassen u. a. Problemen mit der endokrinen, kardiovaskulären und metabolischen Homöostase (28, 60, 65, 77). Zu den Krankheitsanzeichen und Symptomen von Non-24 gehören nächtliche Durchschlafstörungen, extreme Tagesmüdigkeit sowie Schwierigkeiten bei der Konzentration und der Durchführung alltäglicher Funktionen. In Abhängigkeit von der Schwere der Symptome können sich Betroffene aus dem sozialen Leben zurückziehen, was in extremen Fällen zu sozialer Isolation führen kann (48). Gemäß DSM-V verursacht die Schlafstörung klinisch signifikanten Distress oder eine Beeinträchtigung in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen funktionalen Bereichen (3).

Hetlioz[®] (Tasimelteon) ist das einzige Medikament, das von der EMA zur Behandlung von Non-24 zugelassen wurde. Bei Tasimelteon handelt es sich um einen oralen Melatoninrezeptor-Agonisten, der regulierend auf den inneren Taktgeber wirkt. Tasimelteon führt bei völlig blinden Erwachsenen mit Non-24 zu einer Synchronisation des endogenen zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus mit dem externen 24-Stunden-Rhythmus.

Beschreibung der Erkrankung Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom (Non-24)

Das Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom, nachfolgend Non-24 genannt, ist eine chronische, zirkadiane Rhythmus-Störung, die auftritt, wenn der Rhythmus des inneren Taktgebers eines Menschen nicht mit dem externen 24-Stunden-Rhythmus übereinstimmt, d. h. nicht synchronisiert ist (61). Diese Abweichung äußert sich in einer konstanten, sukzessiven Verlagerung des Schlaf-Wach-Zyklus und einer damit verbundenen, zyklisch-periodischen Neuausrichtung (Abbildung 3-1). Zu den Reizen, die den endogenen zirkadianen Rhythmus mit dem 24-Stunden Rhythmus synchronisieren, gehören der Licht-Dunkel-Zyklus, körperliche Betätigungen, Temperatur, Essenszeiten und das Hormon Melatonin. Licht ist jedoch der bedeutendste von diesen Reizen (62, 69, 81).

Die Länge (τ) des endogenen zirkadianen Rhythmus bei blinden Menschen ohne Lichtwahrnehmung, d. h. ohne einen Einfluss äußerer Reize, beträgt zwischen 23,8 bis 25,1 Stunden (65). Völlig blinde Menschen mit einer Durchschnittsdauer der „inneren Uhr“ von 24,5 Stunden, sind nur alle 48 Tage mit dem natürlichen 24-Stunden Rhythmus der Umgebung synchronisiert.



Quelle: modifiziert nach Lockley et al., 2015 (49)

Abbildung 3-1: Raster Plot des Schlafes (schwarz – Länge der Schlafepisoden; rote Sterne: aMT6 Akrophasen)

Aufgrund der Desynchronisation leiden völlig blinde Menschen mit Non-24 unter Schlafmangel und/oder extremer Tagesschläfrigkeit (50). Non-24 kann sich jederzeit bei völlig blinden Menschen manifestieren (65). Geschlechterspezifische Unterschiede bei Inzidenz und Prävalenz von Non-24 sind nicht ersichtlich (62).

Des Weiteren fand eine Studie mit 49 blinden Patienten heraus, dass 57 % der Patienten mit Non-24 diagnostiziert wurden (51). Aus den Daten der SET-Studie mit Hetlioz[®] geht zudem hervor, dass von 143 der völlig blinden Patienten mit Schlafbeschwerden 70 % Non-24 hatten (18, 27).

Klinische Charakteristika von Non-24

Bei blinden Menschen ohne Lichtwahrnehmung kann aufgrund der Abweichung des endogenen zirkadianen Rhythmus vom natürlichen Licht-Dunkel-Zyklus der Umwelt Non-24 auftreten. Dabei tritt eine sukzessive Verschiebung des Schlaf-Wach-Rhythmus ein, welche zu einer unzureichenden Konsolidierung der Schlafepisoden führt (44). Daher unterscheidet sich das Schlafmuster von Patienten mit Non-24 von denen nicht betroffener Menschen.

Zu den Symptomen von Non-24 gehören eine ausgeprägte periodische Tagesmüdigkeit und nächtliche Durchschlafstörungen (48). Zu den Schlafschwierigkeiten von Non-24 gehören auch ein verzögertes Einschlafen, eine verkürzte Schlafdauer, ein häufiges Aufwachen und eine erhöhte, spontane Erregung (*Arousal*) (50, 81). Die Symptome von Non-24 verlaufen zyklisch und bestehen aus Perioden exzessiver Schläfrigkeit und Insomnie in Abwechslung mit vorübergehenden, asymptotischen Perioden, in denen die zirkadiane, innere Uhr mit dem Licht-Dunkel-Zyklus übereinstimmt (53). Zusätzlich ist die Schlafneigung (*Napping*) tagsüber erhöht, wenn aufgrund der Desynchronisation die Ausschüttung von Melatonin am Tag und nicht während der Nacht erfolgt (41). Weiterhin führt das Bedürfnis tagsüber und damit zu einer Phase geringer Melatoninausschüttung zu schlafen, zu einer verkürzten Schlafdauer oder zu einer verschlechterten Schlafqualität (61).

Blinde Patienten mit Non-24, die während der Nacht, d. h. zu dem Zeitpunkt an dem die Melatoninproduktion am stärksten ist (Peak des Melatonins; Modul 2.1.2), wach sind, leiden tagsüber oft unter *Fatigue* und haben Probleme wachzubleiben (48). Zudem ist während des Tages die Aufmerksamkeit und Ausgeglichenheit bei Patienten mit Non-24 in Phasen, in denen ihre innere Uhr nicht mit dem exogenen Rhythmus synchronisiert ist, vermindert.

Es gibt beträchtliche Hinweise bezüglich des Einflusses einer zirkadianen Dysfunktion auf viele zusätzliche physiologische Systeme, einschließlich der endokrinen, kardiovaskulären und metabolischen Homöostase (27, 28, 33).

Es wurde gezeigt, dass eine verlängerte Schlafrestriktion mit gleichzeitiger zirkadianer Störung die Regulierung und den Metabolismus von Glukose beeinträchtigt und das Risiko an Fettleibigkeit oder Diabetes zu erkranken, erhöhen kann (8, 66). Ferner ist bekannt, dass eine zirkadiane Störung das Risiko auf Fettleibigkeit sowie auf ein metabolisches Syndrom erhöht (87).

Alle unterschiedlichen Stoffwechsel-bezogenen Aktivitäten des zirkadianen Systems, wie die Regulierung des Lipid- und Glukosestoffwechsels oder die Insulinausschüttung, welche durch die zirkadiane Störung beeinträchtigt sind, können zur Pathophysiologie von Fettleibigkeit beitragen (28). Zu den Komplikationen der Fettleibigkeit gehören u. a. kardiovaskuläre Erkrankungen, Bluthochdruck, Dyslipidämie, endotheliale Dysfunktion, Diabetes Typ 2 und eine beeinträchtigte Glukosetoleranz (28).

Viele Immunparameter im menschlichen Blut zeigen systematische Fluktuationen über den 24-Stunden Tag, bedingt durch den kombinierten Einfluss des zirkadianen Systems und des Schlafes. Folglich rufen das zirkadiane System und der Schlaf gemeinsam eine endokrine Konstellation hervor, die sehr effektiv die Veränderungen im Leukozytenverkehr und einen *Shift* in Richtung proinflammatorischer Typ 1-Zytokine während der nächtlichen Schlafperiode induziert. Dies hat starke klinische Implikationen (38).

Eine zirkadiane Störung steht auch in Zusammenhang mit einer erhöhten Frequenz von affektiven Störungen, wie jahreszeitlich bedingter Depression, schwerer Depression und Insomnie (82).

Pathophysiologie

Viele Prozesse der menschlichen Physiologie und des menschlichen Verhaltens sind durch 24-Stunden-Rhythmen gekennzeichnet. Zu diesen Rhythmen zählen die Regulierung der Körpertemperatur, die metabolische Regulation und die Produktion von Hormonen wie Melatonin und Cortisol sowie der Schlaf-Wach-Rhythmus (53, 81).

Zusätzlich zum Schlaf-Wach-Rhythmus kontrolliert der suprachiasmatische Nucleus (SCN)-Taktgeber viele andere periphere Systeme einschließlich des kardiovaskulären Systems, des Immunsystems und der Esszyklen (65, 87).

Folglich können Abweichungen vom zirkadianen Rhythmus einen Einfluss auf verschiedene physiologische Systeme ausüben:

- Die endogenen Melatonin-vermittelten Effekte von zirkadianen Rhythmus-Störungen können in mehreren, verschiedenen physiologischen Systemen einschließlich der kardiovaskulären und metabolischen Homöostase gesehen werden.
- Blutdruck folgt einem zirkadianen Rhythmus mit höheren Messwerten. Tagsüber werden höhere Messwerte als nachts berichtet (9).
- Koronare Ereignisse sind bei Patienten mit zirkadianen Schlaf-Rhythmus-Störungen erhöht. Eine Meta-Analyse von kardiovaskulären Ergebnissen in Patienten mit zirkadianen Schlaf-Rhythmus-Störungen aufgrund von Schichtarbeit bewertete 34 Studien mit 2.011.935 Patienten. Die Analyse zeigte ein signifikant erhöhtes Risiko für allgemeine koronare Ereignisse (relatives Risiko [RR]: 1,24; 95 % KI: 1,10; 1,39), Myokardinfarkt (RR: 1,23; 95 % KI: 1,15; 1,31) und ischämischen Schlaganfall (RR: 1,05; 95% KI: 1,01; 1,09) (80).

Zusätzlich können Abweichungen vom zirkadianen Rhythmus auch z. B. zu einer Reduktion des Leptinspiegels, einem erhöhten Glucose- und Insulinspiegel sowie zu einer reduzierten Insulinsensitivität führen (29).

Eine Studie mit neun Testpersonen, die eine Phasenverschiebung von 9 Stunden erfuhren, zeigte, dass die Glukoselevel nach einem standardisierten Essen signifikant erhöht waren, wenn während der zirkadianen Nacht verglichen mit dem zirkadianen Tag gegessen wurde ($p < 0,02$) (30). In einer zweiten Studie reduzierte sich der Ruhestoffwechsel bei 24 Patienten mit verlängerter Schlafrestriktion (5,6 h) und gleichzeitiger zirkadianer Störung (28-Stunden-Tag) signifikant. Es wurde geschätzt, dass dieser Unterschied zu einer Gewichtszunahme von zwölf Pfund bei einer durchschnittlichen Person über ein Jahr führt. Zusätzlich verminderte sich das postprandiale Insulinlevel. Ein Glukosewert von > 149 mg/dl wurde bei 14,2 % der Patienten zwei Stunden nach den Mahlzeiten während der zirkadianen Störung bemerkt. Dagegen hatten Patienten ohne eine zirkadiane Störung keinen erhöhten postprandialen Glukosewert (8).

Derartige Veränderungen sind insofern mittelbar patientenrelevant, da eine Senkung des Leptinspiegels und der peripheren Insulinsensitivität als physiologische Risikofaktoren für die Ausbildung einer Adipositas gelten. Ebenso kann eine zirkadiane Abweichung zu postprandialen Glucoseantworten führen, die in einem Bereich liegen, der typisch für prä-Diabetes ist (56, 60). Sie kann zu einem erhöhten Risiko von Diabetes Typ 2 beitragen (29, 35) und das Auftreten gastrointestinale Krankheiten wie das Reizdarmsyndrom, die Refluxösophagitis oder die peptische Erkrankungen begünstigen. Zudem beschleunigt eine zirkadiane Störung Alterungsprozesse und fördert die Tumorgenese in der Leber und im Gastrointestinaltrakt (GIT) (36). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass eine zirkadiane Verlagerung neuroendokrine, immune und oxidative Stresssysteme stört (22). Die hieraus resultierenden hormonellen Schwankungen können zusammen mit dem chronisch gestörtem Schlaf zu Gemütsstörungen und Depressionen führen.

Zirkadiane Rhythmen

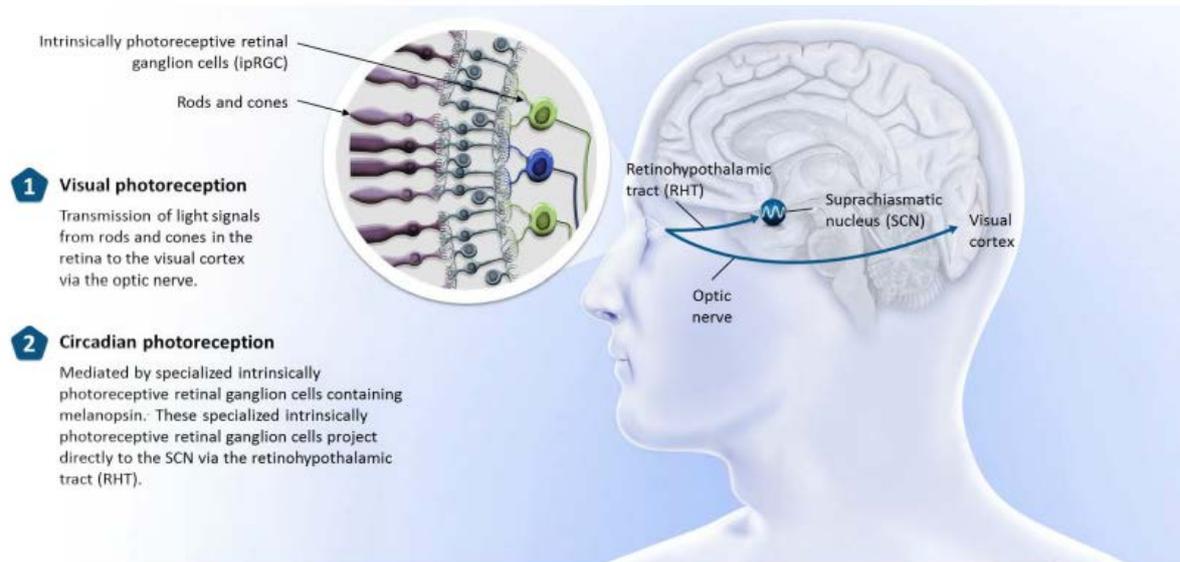
Die Regulation der zirkadianen Rhythmen erfolgt mittels eines endogenen Oszillators, der sich im hypothalamischen SCN befindet. Dieser erzeugt Rhythmen mit einer Periodenlänge von etwa 24 Stunden (46). Der maßgebliche Reiz der den zirkadianen Rhythmus (Zeitgeber) mit dem natürlichen 24 Stunden Rhythmus synchronisiert, ist der Licht-Dunkel-Zyklus. Das Licht wird durch spezialisierte photosensitive retinale Ganglienzellen im Auge aufgenommen (*Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells*, iPRGc), die ein Signal direkt zum SCN weiterleiten (81). In Folge einer Lichtexposition kommt es im SCN zu einer Anpassung oder einer zeitlichen Verschiebung der zirkadianen Rhythmen. Hierdurch entsteht eine Synchronisation der zirkadianen Rhythmen mit dem exogenen 24-Stunden-Rhythmus (63).

Bei nahezu allen völlig blinden Menschen ist keine Lichtwahrnehmung vorhanden. Der Zeitgeber dieser Menschen kehrt dadurch zu seiner intrinsischen Periode (τ) zurück, welche genetisch bestimmt ist und sich interindividuell unterscheidet. Die Dauer der Periode ist abweichend und typischerweise länger als 24 Stunden (Spannbreite $\sim 23,8$ bis $25,1$ Stunden) (57, 61).

Infolgedessen bleibt eine Synchronisation mit dem 24-Stunden-Rhythmus der Umgebung aus und es kommt zu einer Abweichung zwischen beiden Rhythmen und zu einer Manifestation von Non-24.

Schlaf-Wach-Rhythmus

Die Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus erfolgt mittels der Neuronenaktivität des SCN im Hypothalamus. Tageslicht, das über die ipRGC der Retina aufgenommen und ein entsprechendes Signal über den retinohypothalamischen Trakt (RHT) an den SCN weitergeleitet wird, führt zu einer Aktivierung der dort lokalisierten Neuronen (19, 20) (Abbildung 3-2). Mittelbar durch Lichteinfluss hemmt der SCN die Produktion von Melatonin, wohingegen es bei Dunkelheit durch Reversion der Hemmung zu einer verstärkten Ausschüttung kommt (89). Folglich ist bei Menschen mit einem synchronisierten Schlaf-Wach-Rhythmus die Produktion von Melatonin in der Nacht hoch, am Tag jedoch gering (90).



Quelle: eigene Darstellung

Abbildung 3-2 Wahrnehmung von Licht und nachfolgende Reizweiterleitung

Suprachiasmatischer Nucleus (SCN) und Melatonin

Die Synthese von Melatonin erfolgt in der Epiphyse während der Dunkelheit. Der SCN wiederum inhibiert die Melatoninproduktion der Epiphyse wenn Lichtsignale von den ipRGCs mittels des RHT empfangen werden. Im Gegenzug kehrt Dunkelheit diesen Prozess um und induziert die Produktion von Melatonin (46, 89).

Im SCN bindet Melatonin an die Melatoninrezeptoren 1 und 2 (MT₁- bzw. MT₂-Rezeptor). Der MT₁-Rezeptor hat einen inhibitorischen Effekt auf die Neuronenaktivität und es wird vermutet, dass die MT₁-Rezeptoren für die Auslösung des Schlafbeginns verantwortlich sind (19, 45).

Der MT₂-Rezeptor hingegen reguliert vermutlich die Synchronisationseffekte/*Phase-Shifting*-Effekte von Melatonin (32, 72). Zudem beeinflusst Melatonin im Schlafzustand die Aktivität des Hypothalamus und fördert die Induzierung des Schlaf- oder des Wachzustandes. Begünstigt wird die Einleitung des Schlafes und dessen Aufrechterhaltung durch Unterdrückung aktiver, neuronaler Regelmechanismen (31, 39).

Neben dem Schlaf-Wach-Rhythmus steuert der SCN, wie bereits erwähnt, weitere periphere Systeme, z. B. die Cortisolsekretion und die Körpertemperatur. Genau wie Melatonin, ist auch Cortisol bei Menschen mit Non-24 nicht mit dem 24-Stunden-Rhythmus synchronisiert. (65). Zudem wurde gezeigt, dass Melatonin das kardiovaskuläre System beeinflusst, die Ausschüttung von Insulin senkt, das Haarwachstum fördert und Magenkontraktionen reduziert (71, 88).

Die Melatonin-Konzentration kann direkt und indirekt gemessen werden. Ein Metabolit von Melatonin, 6-Sulfatoxy-Melatonin (aMT6s), ist ein geeigneter Biomarker und kann zur Messung des zirkadianen Rhythmus genutzt werden (51, 69). In den diesem Dossier zugrundeliegenden Studien (SET und RESET) wird aMT6 harnanalytisch gemessen.

Blindheit als Risikofaktor für Non-24

Völlige Blindheit ist ein Risikofaktor für Non-24. Es wird zwischen Blindheit (monokularer vs. binokularer) und Sehbeeinträchtigung (monokularer vs. binokularer) unterschieden. Als hochgradig sehbehindert gelten in Deutschland Menschen deren Sehschärfe (Visus) bei 2-5 % der normalen Sehschärfe liegt. Als blind gelten Mensch deren Visus kleiner oder gleich 2 % ist. Der ICD-10 GM beschreibt Blindheit mit Blindheit und Sehbeeinträchtigung beider Augen und nimmt eine Einteilung der Schwere in die Stufen 0-5 sowie 9 vor (5, 16) (Tabelle 3-1). Relevant für das vorliegende Dossier ist der Schweregrad 5 (Blindheit ohne Lichtwahrnehmung).

Tabelle 3-1 Einteilung von Blindheit und hochgradiger Sehbehinderung beider Augen gemäß ICD-10 GM

Stufen	Grad der Beeinträchtigung
0	leichte Sehbeeinträchtigung
1	mittelschwere Sehbeeinträchtigung
2	schwere Sehbeeinträchtigung
3	hochgradige Sehbeeinträchtigung
4	Blindheit mit Lichtwahrnehmung
5	Blindheit ohne Lichtwahrnehmung
9	nicht näher bezeichnete Sehbeeinträchtigung
Quelle: modifiziert nach ICD-10 GM, Version 13 (16)	

Diagnostik

Non-24 ist im *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* und im *International Classification of Sleep Disorders* genau bestimmt (2, 3). Charakteristisch für Patienten mit Non-24 sind periodisch wiederkehrende Probleme mit der Schlafinitiierung, der Schlafaufrechterhaltung und dem Aufwachen. Da die Phasen der umweltbedingten und der biologischen Tag- und Nachtzyklen periodisch synchronisieren und nicht-synchronisieren, leiden Patienten mit Non-24 regelmäßig, jedoch nicht permanent an Symptomen.

Stimmt der natürliche zirkadiane Schlafrhythmus von Patienten mit Non-24 mit der sozialen Nacht überein, sind unerwünschte Symptome minimal oder überhaupt nicht vorhanden. Hingegen, zu Zeiten in denen die Rhythmen vollständig gegenphasig verlaufen und der innere Taktgeber das Einschlafen mitten am Tag fördert, erleben Patienten mit Non-24 die charakteristische Störung des Schlaf-Wach-Zyklus, die die Krankheit definiert (25, 57, 90).

Die berichtete hohe Prävalenz nicht-zirkadianer Schlafstörungen bei Blinden, die intermittierende Symptomfreiheit und die Tatsache, dass die Charakteristika der zyklischen Schlafstörung Non-24 selbst Schlafspezialisten häufig nicht umfänglich geläufig sind, erschwert es Medizern, zwischen Non-24 und anderen vorübergehenden Schlafstörungen zu unterscheiden (23, 25, 26, 40, 76). Während sich die manifestierten Symptome von Non-24 patientenindividuell unterscheiden, leiden alle Non-24-Patienten unter einer erheblichen Einschränkung ihres Soziallebens und des Wohlbefindens, aufgrund einer periodischen Desynchronisierung zwischen dem von der Gesellschaft normativ vorgegebenen 24-h-Zyklus und dem intrinsischen zirkadianen Schlafantrieb.

Typischerweise sind Non-24 Patienten betroffen von:

- extremer Schläfrigkeit während des Tages
- unbeabsichtigtem *Napping* während des Tages
- schlechter Schlafqualität bei Nacht
- schlaflose Phasen
- Durchschlafen, ohne sich am nächsten Tag erholt zu fühlen
- Schlummern während des Tages
- depressive Stimmungen
- Konzentrationsproblemen/Schwierigkeiten bei der Fokussierung
- Problemen an täglichen Aktivitäten teilzunehmen

Die häufigsten Symptome sind Phasen nächtlicher Schlaflosigkeit mit Erschöpfung, verminderter Produktivität und erheblichen Stimmungsschwankungen tagsüber (23).

Um zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen im Allgemeinen und Non-24 im Speziellen zu diagnostizieren, sehen aktuelle Empfehlungen eine Reihe an diagnostischen Methoden vor, die in der Lage sind Schlaf-Wach-Zyklen zu messen, um andere mögliche Ursachen der Schlafprobleme des Patienten auszuschließen (13). Eine besondere Herausforderung der hierzu angewandten diagnostischen Instrumente ist die Identifizierung von Non-24-Patienten, die versuchen, anstelle des nicht-synchronisierten zirkadianen Rhythmus, einen Schlaf zu den von der Gesellschaft vorgegebenen Zeiten beizubehalten.

Dies führt bei einer hohen Anzahl an Fällen zu einem Schlafrhythmus, bei dem sich die persönliche nächtliche Schlafphase graduell und wechselnd verlängert bzw. verkürzt, je nachdem, ob sich der intrinsische Rhythmus der Betroffenen dem normalen 24-Stunden Tag anpasst oder sich von diesem entfernt. Als Konsequenz erfahren diese Individuen wiederholt einen aufgestauten respektive niedrigen homöostatischen Druck (Drang zu Schlafen), der nicht dem natürlichen hell-dunkel Wechsel des Tages angepasst ist (21, 25).

Aufgrund der pleomorphen Variation in der Schlafzeit eines Patienten, reicht eine Überprüfung der Schlafhistorie alleine nicht aus, um ein klares zyklisches Muster, welches für Non-24 charakteristisch ist, aufzudecken (25, 44). Das gegenwärtig in der Literatur empfohlene Vorgehen zur Diagnose von Non-24 beinhaltet eine tiefgehende Schlafanamnese und eine detaillierte Schlafhistorie, auch spezifische Schlaf-Fragebögen und ein über mehrere Wochen geführtes Schlaf-Tagebuch (13). Fragebögen, wie z. B. der *Morningness-Eveningness Questionnaire* (MEQ) werden bereits genutzt, um die zirkadianen Chronotypen darzustellen (3). Für dieses Dossier wurden die Schlafgewohnheiten und -qualität mit Hilfe von *Pre Sleep*- und *Post Sleep*-Fragebögen in beiden Studien SET und RESET gemessen (78, 79). Um weitere mögliche Ursachen für Schlafprobleme des Patienten auszuschließen, z. B. bei Individuen mit subtileren zyklischen Änderungen, kann die Diagnose zudem Aktigraphie und falls nötig Polysomnographie beinhalten (23).

Neben den beschriebenen diagnostischen Maßnahmen, die gegenwärtig für den deutschen Versorgungskontext empfohlenen werden, haben klinische Studien gezeigt, dass die Messung des Hauptmetaboliten von Melatonin, 6-Sulfatoxy-Melatonin, eine klinisch validierte Methode zur Schätzung der zirkadianen Phase darstellt und hiermit die nicht-synchronisierten Rhythmen bestätigt, zuverlässig gestützt auf der Veränderung im Rhythmus-*Timing* (zirkadiane Periode, Tau-Länge). Melatonin unterliegt einem ausgeprägten zirkadianen Rhythmus mit sehr niedrigen Spiegeln während des biologischen Tages und signifikant erhöhten Spiegeln während der Nacht mit einem Peak in der Mitte der biologischen Nacht. Für die Klassifizierung des Synchronisierungs-Status, basierend auf den zirkadianen Perioden, wird üblicherweise der durch Flynn-Evans et al. (2014) beschriebene Ansatz verwendet, der eine Tau-Länge von $< 23,88$ h oder $> 24,12$ h als nicht-synchronisiert definiert (25, 26, 43, 46, 49, 51, 54, 65, 70, 84).

Die Messung, die auf diesen zirkadianen Biomarker basiert, erfordert jedoch die Abgabe fortlaufender Urinproben (ca. alle drei bis vier Studien) durch den Patienten zuhause über mindestens 24 h und über mehrere Wochen, um die bei Non-24-Patienten beobachtete graduelle Veränderung der biologischen Nacht nachzuweisen. Alternativ zu den abgegebenen Urinproben können Speichel- oder Blutproben unter kontrollierten Laborbedingungen zu multiplen Zeitpunkten über mehrere Wochen abgenommen werden (25). Obwohl gezeigt werden konnte, dass eine auf Melatonin- oder Cortisol-basierte Rhythmus-Testung anhand von Urinprobensammlung technisch bei Blinden möglich ist, führt die Methode unter realen Bedingungen aufgrund der hohen organisatorischen Erfordernisse, der damit verbundenen Belastung des Patienten und der fehlenden Erfahrung in der medizinischen Gemeinschaft zu erheblichen praktischen Schwierigkeiten (25, 26, 49, 51, 52).

Die Tatsache, dass ungefähr 50 % der völlig blinden Menschen unter den oben aufgeführten Folgen von Non-24 leiden, werden Symptom-bezogene Fragebögen gegenwärtig als hochgradig unterstützendes und effizientes Instrument angesehen, um eine fundierte Diagnose innerhalb dieser klar definierten Patientenpopulation zu stellen (2, 47, 64, 77). Kürzlich wurde ein *Pre-Screening*-Fragebogen mit acht Fragen eingeführt, um die bisher existierenden diagnostischen Herausforderungen zu adressieren und die Identifikation von Patienten mit Non-24 zu vereinfachen.

Der positiv prädiktive Wert dieses diagnostischen Instruments war 88 % und der negativ prädiktive Wert war 79 % (25). Ergänzend zu dieser Entwicklung zeigt die neueste wissenschaftliche Diskussion, dass die Kombination von vollständiger Blindheit und dem periodischen Wiederauftreten von Schlafproblemen zusammen mit den Ergebnissen des *Screening*-Fragebogens ein effektiver und hoch-sensitiver Ansatz zur Diagnose von Non-24 ist (23).

Therapie

Das Ziel der Behandlung von zirkadianen Schlaf-Rhythmus-Störungen ist, den zirkadianen Rhythmus an den 24-Stunden-Tag zu synchronisieren oder anzupassen, um die Schlafqualität und die Tagesaktivität zu verbessern. Bis zur Zulassung von Hetlioz[®] war in Deutschland keine pharmakologische Therapie für die Behandlung von Patienten mit Non-24 zugelassen.

Als einzige Behandlungsoption kann eine symptomatische Behandlung von exzessiver Tagesmüdigkeit mit Stimulanzien und von nächtlicher Insomnie mit Schlafmitteln, welche bei Patienten mit zirkadianen Schlaf-Rhythmus-Störungen eingesetzt wurden, ermöglicht werden (55, 61). Jedoch gibt es keine mechanistische Begründung, dass dieser Ansatz die zugrundeliegende zirkadiane Rhythmus-Störung verbessert. Zudem wurde es noch nicht in Non-24 untersucht (62). Zusätzlich zum Nutzen-Risiko, können durch die Schlafmittel oder durch die Stimulanzien aufgrund ihrer möglichen Abhängigkeit und ihres Nebenwirkungsprofils, Schwierigkeiten in der Sicherheit auftreten. Des Weiteren ist die Lichttherapie, welche zur Behandlung bei Patienten mit Lichtwahrnehmung empfohlen wird, bei völlig blinden Menschen mit Non-24 aufgrund der physiologisch nicht vorhandenen Lichtwahrnehmung keine therapeutische Option (62).

Charakterisierung der Zielpopulation

Als Zielpopulation gelten völlig blinde Erwachsene über 18 Jahre, die an Non-24, dem Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom, leiden.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Für völlig blinde Menschen mit Non-24 sind die therapeutischen Optionen sehr eingeschränkt. In Deutschland gibt es abgesehen von Hetlitz[®] keine zugelassene Behandlung für völlig blinde Patienten mit 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. Aus diesem Grund gibt es einen erheblichen therapeutischen Bedarf an einer Behandlungsoption von Non-24, welcher die innere Uhr synchronisiert. Eine Synchronisierung führt zu einem stabilen Schlaf-Wach-Rhythmus und hat weitere physiologisch-gesundheitliche Vorteile.

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.

Umfassende epidemiologische Studien, die sich mit den sozioökonomischen Folgen von Non-24 befassen, sind nicht vorhanden. Allerdings existieren zahlreiche Veröffentlichungen, die die Folgen von Schlafmangel und zirkadianen Rhythmus-Störungen adressieren (10).

Non-24 kann einen erheblichen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit haben. Eine Studie bei 17 Patienten verglich jene mit nicht-synchronisiertem Schlaf-Wach-Rhythmus mit Kontrollen und zeigte, dass die Lernleistung, welche durch *Mathematical Addition* und *Digit Symbol Substitution* erfasst wurde, bei jenen mit nicht-synchronisiertem Schlaf-Wach Zyklus im Vergleich zu den Kontrollen signifikant beeinträchtigt war ($p < 0,0001$ bzw. $p < 0,001$) (85).

Während Non-24 eine komplexe Störung ist, die viele verschiedene physiologische Signalwege beeinträchtigt (siehe Abschnitt Pathophysiologie), sind die messbarsten Komponenten der gesellschaftlichen und wirtschaftlichen Belastung von Non-24 Probleme mit dem Schlaf-Wach-Rhythmus. Eines der Hauptsymptome von Non-24 ist die exzessive Tagesschläfrigkeit. Exzessive Tagesschläfrigkeit wird in den *International Classification of Sleep Disorders* als diagnostisches Kriterium genannt (1). Es gibt viele Implikationen von Tagesschläfrigkeit einschließlich die eingeschränkte Fähigkeit ein produktiver Mitarbeiter zu sein.

Eine inadäquate Gesamt-Schlafdauer und eine Verlagerung des zirkadianen Rhythmus leisten einen wesentlichen Beitrag bei schwerwiegenden menschlichen Fehlern am Arbeitsplatz (59).

Die gesellschaftliche und wirtschaftliche Belastung von Insomnie ist erheblich. Patienten mit Insomnie haben ein erhöhtes Risiko für gesundheitliche Komplikationen. Darüber hinaus treten bei Patienten mit Insomnie 2,8-fach häufiger chronische Gesundheitsprobleme auf, als bei Patienten ohne Insomnie (83 % vs. 53 %) (12).

Chronische Gesundheitsbeschwerden die bei jenen mit Insomnie signifikant erhöht sind, umfassen Diabetes, Arthritis, Kopfschmerzen/Migräne, chronischen Schmerz und Bluthochdruck (alle Vergleiche $p < 0,05$). Patienten mit Insomnie haben eine erhöhte Inanspruchnahme medizinischer Dienstleistungen, einschließlich Besuche in der Notaufnahme, ambulante ärztliche Dienste und rezeptfreie Medikamente (12, 68).

Zusätzlich haben Patienten mit Insomnie einen 4,6-fach höheren Alkoholkonsum um einschlafen zu können, als jene mit einem normalen Schlafmuster (17,8 % vs. 3,9 %, $p < 0,05$) (12).

Insomnie beeinträchtigt die Lebensqualität. Eine Umfrage bewertete anhand des SF-36 (*Short Form-36*) die Lebensqualität von 3.445 Patienten mit mindestens einer medizinischen oder psychiatrischen Erkrankung. Die Umfrage fand heraus, dass Patienten mit einer schwerwiegenden Insomnie im Vergleich zu Patienten ohne Insomnie verringerte SF-36 Subskalen von 12,0 - 23,9 Punkten der 100 Punkte-Skala hatten (34). Eine Studie mit 5.237 Patienten (≥ 40 Jahre) beurteilte die gesundheitsbezogene Lebensqualität über ethnische Gruppen in den USA hinweg. Die Studie fand heraus, dass Patienten mit Insomnie einen signifikant verringerten körperlichen ($p < 0,05$ bis $< 0,0001$) und mentalen zusammengesetzten Score ($p = 0,01$ bis $< 0,0001$) bei dem SF-36 im Vergleich zu Patienten ohne Insomnie hatten (4).

Außerdem steht Insomnie in Zusammenhang mit Schwierigkeiten bei der Arbeit und erhöht das Risiko auf eine dauerhafte Erwerbsunfähigkeit (*Odds Ratio* [OR] 1,88, $p = 0,048$ nach Kontrolle der Schlafdauer, der psychischen und körperlichen Gesundheit) (67). Absentismus ist 1,7-fach wahrscheinlicher bei Patienten mit Insomnie (25 % vs. 17 %). Eine Studie mit 948 zufällig ausgewählten Erwachsenen schätzt, dass Patienten mit Insomnie jährlich zehn Tage dem Arbeitsplatz fernbleiben, verglichen mit drei Tagen jährlich bei jenen die als Personen mit gutem Schlaf angesehen werden. Zusätzlich wurde eine verringerte Arbeitsproduktivität in 40,6 % der Patienten mit Insomnie im Vergleich zu 12,3 % der Patienten ohne Insomnie berichtet (OR: 4,8) (12).

Die beeinträchtigte kognitive Leistungsfähigkeit sowie Insomnie erhöhen wiederum das Risiko der Arbeitsunfähigkeit, des Arbeitsplatzverlustes sowie der Frühverrentung, was aus gesellschaftlicher Sicht mit indirekten Kosten aufgrund von Produktivitätsausfällen verbunden ist.

Eine, über einen Zeitraum von zehn Jahren durchgeführte, Kohorten-Studie mit 57 sehenden Studienteilnehmer mit Non-24 zeigte ein im Vergleich zur gesunden Bevölkerung gehäuftes Auftreten von psychiatrischen Komorbiditäten. Von den Patienten entwickelten 34 % starke Depressionen nach dem Auftreten von Non-24. Eine Verzögerung der Schlafphase relativ zu dem normalen Rhythmus kann ein ätiologischer Faktor für Depression sein. Non-24 beeinträchtigt die Teilhabe am sozialen Leben, was in Extremfällen zur sozialen Isolation führen und was wiederum das Auftreten von Depression begünstigen kann (57).

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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Epidemiologische Daten über blinde und sehbehinderte Menschen (mit Lichtwahrnehmung) sowie völlig blinde Menschen liegen für Deutschland nur in sehr begrenztem Maße vor.

Bisherige Angaben zur Prävalenz und Inzidenz blinder und sehbehinderter Menschen in Deutschland

In Deutschland existieren keine systematisch erhobenen Zahlen zur Prävalenz und Inzidenz blinder und sehbehinderter Menschen. Der *Deutsche Blinden- und Sehbehindertenverband e. V.* (DBSV) drängt seit einigen Jahren auf eine empirische Erhebung, um die gegenwärtige Situation blinder und sehbehinderter Menschen in Deutschland adäquat einschätzen zu können. Basierend auf einer Hochrechnung von Daten zu Blindengeldempfängern des *Ministeriums für Gesundheit* der ehemaligen DDR leben seit der Wiedervereinigung in Deutschland ca. 150.000 blinde und ca. 500.000 sehbehinderte Menschen. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass nicht jeder blinde Mensch Blindengeld in der DDR beantragt hat, sodass diese Daten mit einer großen Unsicherheit behaftet sind. Zudem existiert die nicht weiter begründete Annahme, dass auf drei blinde Menschen ca. zehn sehbehinderte Menschen kämen (14). Dies ist die beste, verfügbare Rohkalkulation und demnach sehr unspezifisch.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland im Zeitverlauf geändert hat, wie Bertram (2005) auf Grundlage des im Jahre 2004 veröffentlichten Reports der *World Health Organisation* (WHO) mit Angaben zu blinden und sehbehinderten Menschen aus verschiedenen Regionen der Welt u. a. auch für Dänemark, Finnland, Großbritannien, Island, Irland, Italien, Niederlande, Bulgarien und der Türkei festgestellt hat (5). Angaben zu Deutschland finden sich in diesem Report nicht. Basierend auf den Daten der WHO ist für den Zeitraum zwischen 1990 und 2002 ein Anstieg von 9 % bei der Prävalenz blinder Menschen und von 80 % bei sehbehinderten Menschen in den genannten Ländern zu verzeichnen. Mit Hilfe dieses Artikels können Rückschlüsse auf die Anzahl blinder und sehbehinderter Menschen in Deutschland gezogen werden, wonach im Jahr 2002 164.000 blinde Menschen (WHO Grad 3, 4 oder 5) und 1.066.000 Sehbehinderte (WHO Grad 1 oder 2) in Deutschland lebten (5, 58).

Angaben zur Prävalenz blinder und sehbehinderter Menschen finden sich auch beim *Statistischen Bundesamt*. Dieses veröffentlicht alle zwei Jahre eine Bundesstatistik zu schwerbehinderten Menschen in Deutschland. In dieser Statistik bestimmt die jeweils schwerste Behinderung eines Menschen dessen Klassifikation bezüglich der Behinderung (75). Unterschieden wird hier zwischen den Kategorien *Blindheit oder Verlust beider Augen*, *hochgradiger Sehbehinderung* oder *sonstige Sehbehinderung*. Im Jahr 2013 hatten gemäß der Schwerbehindertenstatistik 74.889 schwerbehinderte Menschen beide Augen verloren oder waren blind; 49.103 Menschen litten unter einer hochgradigen Sehbehinderung. Auch diese Angaben erscheinen für eine hinreichend genaue Abschätzung der Prävalenz völlig blinder Menschen nicht geeignet, da weitergehende Angaben über medizinische Kriterien zur Ermittlung des Blindheitsgrades nicht verfügbar sind.

Deutlich wird die Unsicherheit bei der Abschätzung der Prävalenz blinder Menschen im Vergleich der aufgeführten Quellen.

Mangels einer umfassenden Datenbank in welcher die Anzahl derjenigen Individuen erfasst ist welche völlig blind sind und keine Lichtwahrnehmung besitzen, stellt eine Herausforderung da die Prävalenz und Inzidenz von Non-24 in Deutschland zu bestimmen. Um die Prävalenz und Inzidenz zu bestimmen, wurde eine GKV-Datenanalyse durchgeführt. Die Methodik und die Ergebnisse dieser Analyse werden im folgenden Abschnitt beschrieben.

GKV-Datenanalyse zur Bestimmung der Prävalenz völlig blinder Menschen mit Non-24 in Deutschland und in der GKV

Zur Bestimmung der Anzahl völlig blinder Menschen mit Non-24 wurde eine GKV-Datenanalyse basierend auf der Forschungsdatenbank des *Health Risk Institute* (HRI) in Deutschland durchgeführt. Die HRI-Forschungsdatenbank umfasst Daten von 3,9 Millionen gesetzlich Versicherten (Stand 2013). Diese Population repräsentiert 4,8 % der deutschen Gesamtbevölkerung sowie 5,6 % der Population der gesetzlich Krankenversicherten und ist hinsichtlich Alter und Geschlecht für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentativ (73).

Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, darunter auch Non-24, werden in Deutschland mittels ICD-10-GM-Code G47.2 erfasst. Während der Internationale ICD-10-CM-Code eine Codierung für Non-24 als eigenständige Krankheit vorsieht, existiert in der deutschen Version keine spezifische Codierung für diese Erkrankung. Blindheit und hochgradige Sehbeeinträchtigung (Stufe 3-5) werden durch den ICD-10-GM Code H54.0 erfasst. Völlige Blindheit wird hingegen nicht separat codiert. Eine prä-Analyse ergab, dass mit Hilfe dieser übergeordneten Codierungen keine repräsentativen Ergebnisse hinsichtlich der Prävalenz von Non-24 bei völlig blinden Erwachsenen erzielt werden können. Deshalb wurde ein indirekter Ansatz zur Bestimmung der Zielpopulation gewählt (Abbildung 3-3). Hierbei wurde zunächst der Anteil blinder und hochgradig sehbehinderter Versicherter gemäß ICD-10-GM Code H54.0 bestimmt (Schritt 1). Im nachfolgenden Schritt wurde der Anteil derjenigen Versicherten ermittelt, bei denen verschiedene Indikatoren (medizinische Diagnosen, Interventionen oder Arzneimittel) angewendet wurden, anhand derer auf ein verbleibendes Lichtempfinden bei den betreffenden Versicherten geschlossen werden konnte.

Im Anschluss wurde dieser Anteil von der Population aus Schritt 1 abgezogen (Schritt 2). Aus dieser Population wurde anhand von Literaturangaben die Anzahl völlig blinder Menschen mit Non-24 ermittelt (Schritt 3).

Methodisch erfolgte die Ermittlung der Anzahl völlig blinder Menschen mit Non-24 in drei Schritten:

- Schritt 1: GKV-Datenanalyse zur Bestimmung der Fünfjahres-Prävalenz blinder und hochgradig sehbehinderter Menschen, gemäß ICD-10-GM Code H54.0
- Schritt 2: Bestimmung der Anzahl blinder und hochgradig sehbehinderter Menschen mit Lichtempfinden in Deutschland sowie der Prävalenz völlig blinder Menschen
- Schritt 3: Berechnung der Prävalenz völlig blinder Menschen mit Non-24

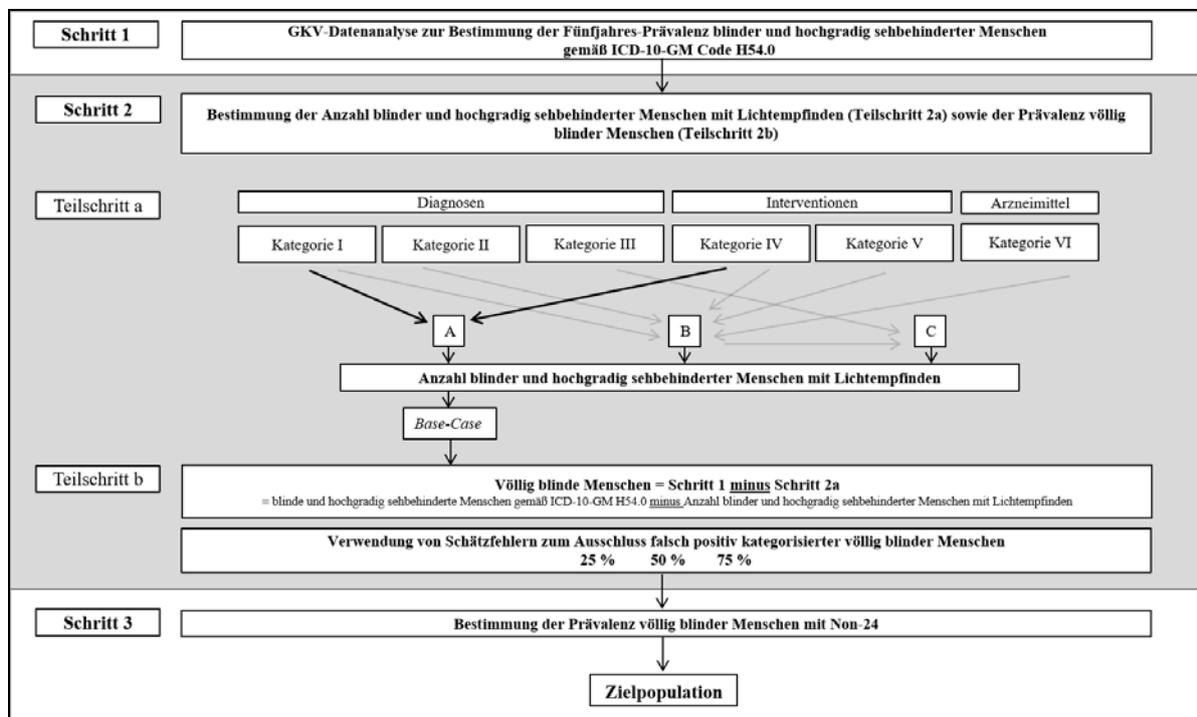


Abbildung 3-3: Strategie zur Bestimmung der Zielpopulation mittels GKV-Datenanalyse

Schritt 1: GKV-Datenanalyse zur Bestimmung der Fünfjahres-Prävalenz blinder und hochgradig sehbehinderter Menschen in Deutschland, gemäß ICD-10-GM Code H54.0

Blindheit und hochgradige Sehbehinderung beider Augen (binokular) wird in Deutschland durch den ICD-10-GM Code H54.0 codiert (15). Dieser ICD-10-GM Code umfasst in Anlehnung an den Beschluss des *International Council of Ophthalmology* (2002) und an die Resolution der WHO-Konferenz zur *Entwicklung von Standards zu Kriterien für Visusverlust und Visusfunktion* die Klassifikationen der Sehbeeinträchtigung Stufe 3, 4 und 5 (WHO/PBL/03.91; 2003) (16):

- Stufe 3: Hochgradige Sehbehinderung
- Stufe 4: Blindheit mit Lichtempfinden
- Stufe 5: Blindheit ohne Lichtempfinden

Zur Abschätzung der Prävalenz blinder und hochgradig sehbehinderter Menschen in der HRI-Forschungsdatenbank wurde ein Zeitraum von fünf Jahren (Januar 2009 bis Dezember 2013) angenommen (86). Diese Zeitspanne wurde gewählt, da anzunehmen ist, dass Blindheit und hochgradige Sehbehinderung in den Abrechnungsdaten der gesetzlich Krankenversicherten nicht regelmäßig kodiert wird, da diese Angaben nicht mittelbar abrechnungsrelevant sind.

Für die Berechnung der Prävalenz blinder und hochgradig sehbehinderter Menschen wurden alle diejenigen Versicherten eingeschlossen, für die, über den Beobachtungszeitraum von fünf Jahren, ein durchgehender Datensatz in der HRI-Forschungsdatenbank verfügbar war und die am 31.12.2013 noch am Leben waren.

Als blind bzw. hochgradig sehbehindert wurden Versicherte angesehen, für die im Zeitraum Januar 2009 bis Dezember 2013, mindestens eine Kodierung ICD-10-GM Code H54.0 (Blindheit und hochgradige Sehbehinderung, binokular (Stufen 3, 4 und 5 der Sehbeeinträchtigung) im Datensatz vorlag.

Wie die GKV-Datenanalyse zeigt, gab es im Beobachtungszeitraum von fünf Jahren, gemäß ICD-10-GM Code H54.0, 10.952 blinde und hochgradig sehbehinderte Versicherte, was einer Prävalenz von 352 pro 100.000 Individuen bzw. 0,35 % entspricht (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Fünfjahres-Prävalenz blinder und hochgradig sehbehinderter Menschen gemäß ICD-10-GM Code H54.0

ICD-10-GM Code	Prävalente Menschen	Fünfjahres-Prävalenz per 100.000 Menschen (%)
H54.0	10.952	352,48 (0,35248)
Quelle: (86)		

Schritt 2: Bestimmung der Anzahl blinder und hochgradig sehbehinderter Menschen mit Lichtempfinden in Deutschland sowie der Prävalenz völlig blinder Menschen

Die Berechnung der Prävalenz völlig blinder Menschen unterteilt sich in zwei Teilschritte:

- a. Bestimmung blinder und hochgradig sehbehinderter Menschen mit Lichtempfinden (als Teilpopulation aus Schritt 1)
- b. Bestimmung völlig blinder Menschen als Teilpopulation aus Teilschritt 2a

a. Bestimmung blinder und hochgradig sehbehinderter Menschen mit Lichtempfinden

Im Weiteren soll nun die Anzahl völlig blinder Menschen, d. h. Menschen ohne Lichtempfinden ermittelt werden. Dazu wurde mittels verschiedener Ansätze versucht, Menschen mit Lichtempfinden zu identifizieren. Anschließend wurde die Anzahl blinder und hochgradig sehbehinderter Menschen mit Lichtempfinden von der im Schritt 1 ermittelten Population abgezogen.

Um den Anteil blinder und hochgradig sehbehinderter Menschen mit Lichtempfinden zu identifizieren, wurde die im Schritt 1 identifizierte Population blinder und hochgradig sehbehinderter Menschen hinsichtlich verschiedener Diagnosen (auch Komorbiditäten, gemäß ICD-10-GM), Interventionen (gemäß OPS-Code) und Arzneimittel (gemäß ATC-Code) analysiert.

Diese verschiedenen Indikatoren wurden in die Kategorien I-VI untergliedert (Tabelle 3-3), wobei die Kategorien I-III ICD-10-GM kodierte Diagnosen des Auges (z. B. Affektionen der Linse), Sehbeeinträchtigungen sowie Glaukom und Glaukom bezogene Erkrankungen, Kategorien IV-V Interventionen, d. h. Operationen am Auge jedweder Art sowie Interventionen zur Senkung des Augeninnendrucks und Kategorie VI Arzneimittel, d. h. ATC-Code S01E (Glaukommittel und Miotika) umfassen.

Tabelle 3-3: Indikatoren zur Bestimmung der Anzahl blinder und hochgradig sehbehinderter Menschen mit Lichtempfinden

Kategorien	ICD-10-GM Code ^{a,b}	Diagnosen/Komorbiditäten
I	H25, H26, H27, H28	Affektionen der Linse
	H35.3, H35.4	Degeneration der Makula und des hinteren Poles
	H53.0, H53.1, H53.2, H53.3, H53.4, H53.5, H53.6	Anblyopia ex anopsia, subjektive Sehstörungen, Diplopie, Sonstige Störungen des binokularen Sehens, Gesichtsfelddefekte, Farbsinnstörungen und Nachtblindheit
	H54.2, H54.3, H54.4, H54.5, H54.6	Mittelschwere und leichte Sehbeeinträchtigung (binokular) sowie Blindheit und hochgradige Sehbehinderung, schwere Sehbeeinträchtigung und mittelschwere Sehbeeinträchtigung (monokular)
II	H40, H42	Glaukom und Glaukom bei anderenorts klassifizierten Krankheiten
III	H54.1	Schwere Sehbeeinträchtigung (binokular), Stufe 2

Kategorien	OPS Code ^{a,c}	Interventionen
IV	5-08, 5-09, 5-10, 5-11, 5-12	Operationen an: Tränendrüse und Tränenwegen, Augenlidern, Augenmuskeln, Konjunktiva, Kornea
	5-130, 5-135, 5-136, 5-137, 5-138, 5-139	Operative Entfernung eines Fremdkörpers aus der vorderen Augenkammer, Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe an Iris, Corpus ciliare und Sklera, Andere Iridektomie und Iridotomie, Andere Operationen an der Iris, Operationen an der Sklera, Andere Operationen an der Sklera, vorderer Augenkammer, Iris und Corpus ciliare
	5-14	Operationen an der Linse
	5-15	Operationen an der retina, Choroidea und Corpus vitreum
	5-160, 5-161, 5-166, 5-167, 5-168, 5-169	Orbitotomie, Entfernung eines Fremdkörpers aus Orbita und Augapfel, n. n. bez., Revision und Rekonstruktion von Orbita und Augapfel, Rekonstruktion der Orbitawand, Operationen am N. opticus, Andere Operationen an Orbita, Auge und Augapfel
V	5-131, 5-132, 5-133, 5-134	Senkung des Augeninnendruckes durch: filtrierende Operationen, Operationen am Corpus ciliare, Verbesserung der Kammerwasserzirkulation sowie durch nicht filtrierende Operationen
Kategorien	ATC-Code ^{a,d}	Arzneimittel
VI	S01E	Glaukommittel und Miotika
a: Mehrfachnennungen sind möglich b: (16) c: (17) d: (83) Quelle: modifiziert nach (86)		

Um der Unsicherheit für die Berechnung der Prävalenz völlig blinder Menschen Rechnung zu tragen, wurden drei verschiedene Szenarien (Szenario A-C; Tabelle 3-4) erstellt. Diese unterscheiden sich im Hinblick auf die Sicherheit mit der auf ein Lichtempfinden geschlossen werden kann. Das Szenario A stellt dabei den *Base-Case* dar, da dieses Patienten umfasst, die medizinische Diagnosen (Kategorie I) oder Interventionen (Kategorie IV) erhalten haben, die nur bei Patienten mit Lichtempfinden indiziert sind.

Tabelle 3-4: Kategorienverknüpfung pro Szenario

Szenario	Kategorienverknüpfung	Begründung
A (<i>Base-Case</i>)	I oder IV	Szenario A umfasst Patienten mit Diagnosen oder Interventionen, die nur bei Patienten mit Lichtempfinden indiziert sind
B	I oder II oder IV oder V oder VI	Szenario B umfasst zusätzlich zu Szenario A Patienten mit Interventionen zur Senkung des Augeninnendruckes (Glaukomerkrankungen) oder Arzneimittel, bei denen eine vollständige Erblindung im Krankheitsverlauf über den Beobachtungszeitraum zwar als gering eingeschätzt wird, aber nicht vollständig ausgeschlossen werden kann
C	I oder II oder III oder IV oder V oder VI	Szenario C umfasst zusätzlich zu Szenario B Patienten, die eine Diagnose mit schwerer Sehbeeinträchtigung (Stufe 2) erhalten haben

Die Anzahl blinder und hochgradig sehbehinderter Menschen mit Lichtempfinden in der HRI-Forschungsdatenbank betrug für das Szenario A 8.249, für das Szenario B 8.530 und für das Szenario C 8.554.

b. Bestimmung völlig blinder Menschen als Teilpopulation aus Teilschritt 2a

In Tabelle 3-5 wird die Gesamtanzahl völlig blinder Menschen in der HRI-Forschungsdatenbank pro Szenario ersichtlich. Hierzu wurde die Anzahl blinder und hochgradig sehbehinderter Menschen mit Lichtempfinden von der Gesamtanzahl prävalenter Menschen aus Schritt 1 subtrahiert.

Tabelle 3-5: Anzahl völlig blinder Menschen in der HRI-Forschungsdatenbank

Szenario	HRI-Forschungsdatenbank		
	Anzahl blinder und hochgradig sehbehinderter Menschen gemäß ICD-10-GM Code H54.0	Anzahl blinder und hochgradig sehbehinderter Menschen mit Lichtempfinden	Anzahl völlig blinder Menschen
A (Base-Case)	10.952	8.249	2.703
B	10.952	8.530	2.422
C	10.952	8.554	2.398
Quelle: (86)			

Gemäß der Angaben des Statistischen Bundesamtes (Stand Dezember 2013) betrug die Bevölkerungszahl in Deutschland 80.767.500 Menschen (73). In Tabelle 3-6 wurde für jedes Szenario die Anzahl völlig blinder Menschen auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands hochgerechnet.

Tabelle 3-6: Anzahl völlig blinder Menschen in Deutschland

Szenario	Hochrechnung auf Gesamtbevölkerung Deutschland ^{a,b}
	Anzahl völlig blinder Menschen
A (Base-Case)	70.262
B	62.957
C	62.334
a: Hochrechnung erfolgte gemäß der Angaben des Statistischen Bundesamtes (Stand Dezember 2013) für eine Gesamtpopulation in Deutschland von 80.767.500 Menschen (73)	
b: Für die Fünfjahres-Prävalenz (2013) umfasste analysierte Population 3.107.162 Menschen.	
Quelle: (86)	

Demnach leben, gemäß Szenario A, in Deutschland 70.262 völlig blinde Menschen (Tabelle 3-6). Die Verteilung der Altersstruktur und des Geschlechts völlig blinder Menschen in Deutschland, gemäß Szenario A, kann der Tabelle 3-7 entnommen werden.

Tabelle 3-7: Alters- und Geschlechtsverteilung völlig blinder Menschen in Deutschland gemäß Szenario A

Altersgruppe	Frauen (n, 95 % KI)	Männer (n, 95 % KI)	Gesamtanzahl (n, 95 % KI)
0-17 Jahre	3.483 (2.918 - 4.125)	3.249 (2.705 - 3.871)	6.732 (5.937 - 7.604)
18-40 Jahre	5.979 (5.231 - 6.803)	5.017 (4.334 - 5.777)	10.995 (9.973 - 12.095)
41-65 Jahre	15.674 (14.448 - 16.977)	15.856 (14.623 - 17.166)	31.531 (29.781 - 33.356)
> 65 Jahre	10.943 (9.923 - 12.040)	10.060 (9.082 - 11.114)	21.003 (19.580 - 22.502)
Gesamt	36.080 (34.207 - 38.028)	34.182 (32.360 - 36.080)	70.262 (67.639 - 72.960)
Gesamt (≥ 18 Jahre)	32.597 (31.289 - 33.903)	30.933 (29.655 - 32.209)	63.530 (61.702 - 65.356)
Quelle: (86)			

Jedoch basieren die oben genannten Daten auf den Informationen des Statistischen Bundesamts (Stand Dezember 2013) mit einer Bevölkerung Deutschlands von 80.767.500 Menschen (73). Unter Berücksichtigung der neusten Informationen des Statistischen Bundesamts (Stand September 2015) liegt die deutsche Bevölkerung jetzt bei 81.770.900 Menschen (74). Somit wird die Gesamtanzahl der völlig blinden Menschen in Deutschland ≥ 18 Jahre auf die deutsche Bevölkerung von 81.770.900 Menschen wie folgt hochgerechnet (Tabelle 3-7):

$$\frac{81.770.900}{80.767.500} \times 63.530 = 64.319$$

Demnach beläuft sich die Gesamtanzahl der völlig blinden Menschen in Deutschland ≥ 18 Jahre, basierend auf der vorherigen Berechnung für Szenario A, auf 64.319 Menschen.

Der Berechnung der Prävalenz völlig blinder Menschen liegt die Annahme zugrunde, dass Patienten die über den Beobachtungszeitraum von fünf Jahren keinerlei Diagnosen und Interventionen erhalten haben, anhand derer auf ein Lichtempfinden geschlossen werden kann, völlig blind sind und entsprechend kategorisiert werden. Es erscheint jedoch sehr wahrscheinlich, dass auch Patienten mit Lichtempfinden über den Beobachtungszeitraum keinerlei Diagnosen und Interventionen erhalten haben. Diese würden somit fälschlicherweise als völlig blind kategorisiert werden und so zu einer Überschätzung der Prävalenz führen.

Um dieser Tatsache Beachtung zu schenken, wurde angenommen, dass 50 % der Patienten mit Lichtempfinden über den Beobachtungszeitraum von fünf Jahren keine Diagnosen, Interventionen oder Arzneimittel (Tabelle 3-3) erhalten haben.

Da es sich hierbei um eine Annahme handelt, die sich nicht weitergehend begründen lässt, wurde der hiermit verbundenen Unsicherheit (Schätzfehler) mit einer weiten Spanne von 25 % und 75 % falsch positiv kategorisierter völlig blinder Menschen Rechnung getragen.

Im Folgenden wird die Anzahl völlig blinder Menschen in Deutschland für das Szenario A unter Berücksichtigung der verschiedenen Schätzfehler berichtet (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Anzahl völlig blinder Menschen in Deutschland gemäß Szenario A unter Berücksichtigung verschiedener Schätzfehler (25 %, 50 % und 75 %)

Szenario	Deutschland ^a				
	Anzahl völlig blinder Menschen \geq 18 Jahre (Schritt 2)	Schätzfehler	Anzahl völlig blinder Menschen unter Berücksichtigung verschiedener Schätzfehler	Prävalenz völlig blinder Menschen in Bezug auf die im Schritt 1 ermittelte Population	Prävalenz völlig blinder Menschen unter Berücksichtigung verschiedener Schätzfehler
A	64.319	25 %	48.239	17,4 %	0,059 %
		50 %	32.159	11,6 %	0,039 %
		75 %	16.080	5,8 %	0,020 %
a: unter Berücksichtigung der Bevölkerung Deutschlands zum Stand September 2015 (74)					

Gemäß Szenario A beläuft sich die Anzahl völlig blinder Menschen in Deutschland unter Berücksichtigung des Schätzfehlers von 50 % auf 32.159 (Tabelle 3-8). Die dazugehörige Prävalenz der völlig blinden Menschen in Deutschland, in Bezug auf die im Schritt 1 ermittelte Population, beträgt sich unter Berücksichtigung des Schätzfehlers von 50 % auf 11,6 %. Gemäß der bestehenden Literatur wird davon ausgegangen, dass 10 % der blinden Menschen völlig blind sind (11). Aufgrund der Vergleichbarkeit dieser Zahlen wird die Prävalenz völlig blinder Menschen gemäß Szenario A unter Berücksichtigung des Schätzfehlers von 50 % als *Base-Case* angesehen.

Schritt 3: Berechnung der Prävalenz völlig blinder Menschen mit Non-24 in Deutschland

Im nächsten Schritt soll die Anzahl völlig blinder Menschen mit Non-24 (Zielpopulation) ermittelt werden. Epidemiologische Daten zur Häufigkeit von Non-24 sind nur sehr lückenhaft vorhanden. In einer orientierenden Literatursuche wurden drei Arbeiten identifiziert, die den Anteil völlig blinder Menschen mit Non-24 angeben (26, 51, 65). Die Arbeit von Lockley et al. (1997), gab den Anteil völlig blinder Menschen mit Non-24 in Höhe von 57 % an (51), wohingegen die Arbeiten von Flynn-Evans et al. (2014) einen Anteil von 39 % (26) und von Sack et al. (1992) einen Anteil von 55 % (65) berichteten. Der Mittelwert der drei angegebenen Wert beträgt 50,3 % (gerundet 50 %). Dieser ermittelte Anteil wird zum Bestimmen der Anzahl und der Prävalenz völlig blinder Individuen mit Non-24 in Deutschland berücksichtigt. Gemäß Szenario A und unter Berücksichtigung der verschiedenen Schätzfehler wird in Tabelle 3-9 die Anzahl und Prävalenz völlig blinder Menschen mit Non-24 in Deutschland dargestellt.

Tabelle 3-9: Anzahl und Prävalenz völlig blinder Menschen mit Non-24 in Deutschland

Szenario	Deutschland ^a			
	Schätzfehler	Anteil völlig blinder Menschen mit Non-24	Anzahl völlig blinder Menschen mit Non-24 (≥ 18 Jahre)	Prävalenz völlig blinder Menschen mit Non-24
A	25 %	50 %	24.120	0,0295 %
	50 %		16.080	0,0199 %
	75 %		8.040	0,0098 %

a: unter Berücksichtigung der Bevölkerung Deutschlands zum Stand September 2015 (74)

Unter Berücksichtigung des Schätzfehlers von 50 % ergibt sich eine Anzahl völlig blinder Menschen mit Non-24 in Deutschland von 16.080. Die dazugehörige Fünfjahres-Prävalenz beläuft sich auf 0,0199 %.

Hinsichtlich des Vergleichs der oben genannten Referenzen (Bertram, 2005; Statistisches Bundesamt und DBSV) und aufgrund der Unsicherheitsspanne der GKV-Datenanalyse, wurden weitere Prävalenzdaten von einer verfügbaren Publikation herangezogen, die die Anzahl von blinden Menschen in Deutschland, basierend auf den Daten des Blindengeldarchivs des Landschaftsverbands Rheinland über drei Jahrzehnte hinweg, adressieren. Der von Finger et al. 2012 publizierte Artikel beschreibt für das Jahr 2006 eine Prävalenz von 163,1 Blinden pro 100.000 Menschen (24).

Darüber hinaus beschreibt Finger et al., dass die Anzahl an blinden und registrierten Menschen im Rheinland von 1978 (10.665 blinde und registrierte Menschen) bis 1987 (12.706 blinde und registrierte Menschen) und bis 1997 (15.776 blinde und registrierte Menschen) angestiegen, aber bis 2006 (15.725 blinde und registrierte Menschen) stabil geblieben ist (24).

Ein ähnlicher Anstieg und eine ähnliche Stabilisierung wurde außerdem für die Prävalenz von Blindheit im Rheinland berichtet. Somit stieg die Prävalenz stieg von 1978 bis 1997 an (116,8 bis 165,6/100.000) und stabilisierte sich für 2006 (163,1/100.000). Darüber hinaus beschreibt Finger et al. 2012 einen leichten Rückgang der standardisierten Gesamtprävalenz für Blindheit und Sehbehinderung in Deutschland.

Wenn man die Prävalenzdaten von Finger et al., 2012 zur Gesamtanzahl der deutschen Bevölkerung hochrechnet (81.770.900 Menschen; Stand September 2015), zeigt sich, dass in Deutschland rund 133.368 blinde Menschen leben. Interessanterweise liegt diese Anzahl der blinden Menschen im Bereich der Zahlen des DBSV und des Statistischen Bundesamtes. Finger et al., 2012 berichtete keine exakte Anzahl von völlig blinden Menschen und völlig blinden Menschen mit Non-24 in Deutschland.

Um weitere Zahlen der Zielpopulation zu erhalten, wurde ein weiterer Ansatz, der im Folgenden beschrieben wird, verwendet. Es wurde die Anzahl blinder Menschen in Deutschland, basierend auf den Hochrechnungen von Finger et al., 2012, genutzt (133,368 Menschen) und auf die Anzahl von völlig blinden Menschen mit Non-24 reduziert. Hierzu werden fünf Berechnungsschritte durchgeführt (es werden nicht gerundete Zahlen verwendet). Diese Schritte lauten wie folgt:

Schritt 1: Berechnung der blinden Menschen in Deutschland

$$\frac{81.770.900 \times 1,63 \text{ blinde Menschen}}{100.000 \text{ Menschen}} = 133.368,34 \text{ blinde Menschen (gerundet 133.368)}$$

Schritt 2: Berechnung der völlig blinden Menschen in Deutschland

Um die Anzahl der völlig blinden Menschen unter den blinden Menschen zu berechnen, wurden die Daten von Finger et al. verwendet (24). Czeisler et al. berichtete, dass 10 % der blinden Menschen völlig blind sind (11).

$$133.368,34 \times 10 \% = 13.336,83 \text{ völlig blinde Menschen (gerundet 13.337)}$$

Demnach leben 13.337 völlig blinde Menschen in Deutschland. Um die Unsicherheit zu erfassen, wurde eine Unsicherheitsspanne von $\pm 50 \%$ angewandt.

Schritt 3: Berechnung der völlig blinden Menschen mit Non-24 in Deutschland

50 % der völlig blinden Menschen leiden an Non-24 (26, 51, 65):

$$13.336,83 \times 50 \% = 6.668,42 \text{ völlig blinden Menschen mit Non-24, alle Altersgruppen (gerundet 6.668)}$$

Basierend auf diesen Berechnungen leben 6.668 völlig blinden Menschen mit Non-24 in Deutschland. Allerdings sind zu diesem Zeitpunkt alle Altersgruppen berücksichtigt. Um im Einklang mit dem Ansatz der GKV-Datenanalyse und dem Label zu stehen, wurden 6 % der völlig blinden Menschen mit Non-24 als < 18 Jahre betrachtet. Die Berechnung folgt in Schritt 4.

Schritt 4: Berechnung der völlig blinden Menschen mit Non-24 < 18 Jahre

$6.668,42 \times 6 \% = 400,11$ völlig blinden Menschen mit Non-24 < 18 Jahre
(gerundet 400)

400 Kinder und Jugendliche entsprechen der Annahme von 6 %. Diese Zahl muss von den oben genannten 6.668 völlig blinden Menschen mit Non-24 abgezogen werden (Schritt 5).

Schritt 5: Berechnung der völlig blinden Menschen mit Non-24 \geq 18 Jahre

$6.668,42 - 400,11 = 6.268,31$ völlig blinden Menschen mit Non-24 \geq 18 Jahre
(gerundet 6.268)

Zusammenfassend ergeben die Berechnung eine Anzahl von rund 6.268 völlig blinden Menschen mit Non-24 \geq 18 Jahre. Diese Anzahl wurde berechnet unter Verwendung der von Finger et al., 2012 berichteten Prävalenz.

Da die zweite Berechnungsmethode, basierend auf den Daten vom Rheinland, zu einer kleineren Anzahl von völlig blinden Menschen mit Non-24 führt, wurde entschieden, die niedrigste berechnete Patientenzahl aus dem ersten Kalkulationsmodell (75 % Schätzfehler; 8.040 Menschen) für die weitere Berechnung heranzuziehen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die vorliegende Versorgungsdatengrundlage liefert eine Punktschätzung der Prävalenz. Hieraus lässt sich jedoch keine Aussage über die zukünftige Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz ableiten. Es wird daher davon ausgegangen dass die sich die Größe der Zielpopulation über einen Zeitraum von fünf Jahren im Rahmen der angegebenen Unsicherheit bewegt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^{a,b}	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^{a,c}
Tasimelteon	8.040	6.911
a: ≥ 18 Jahre b: Die Unsicherheit spiegelt den Anteil falsch positiv kategorisierter völlig blinder Menschen unter Berücksichtigung der verschiedenen Schätzfehler (25 %: 16.080, 50 %: 24.120) wider (Tabelle 3-9). c: Die Unsicherheit spiegelt den Anteil falsch positiv kategorisierter völlig blinder Menschen unter Berücksichtigung der verschiedenen Schätzfehler (25 %: 13.822, 50 %: 20.733) wider (Tabelle 3-12).		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Tabelle 3-10) erfolgte wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben. Die Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation erfolgte auf Basis des Anteils GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung. Die Anzahl gesetzlich Versicherter wurde für das Jahr 2013 mit 69.861.000 Menschen (7) und für das Jahr 2015 mit 70.290.000 (Stand Juni 2015) angegeben (6). Im Dezember 2013 betrug die Bevölkerungszahl in Deutschland 80.767.500 Menschen (73) und im September 2015 81.770.900 Menschen (74). Gemäß Szenario A und der Bevölkerungszahl Deutschlands von 81.770.900 Menschen befinden sich in Deutschland 55.288 völlig blinde Menschen in der GKV (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Anzahl völlig blinder Menschen in der GKV gemäß Szenario A

Szenario	Anzahl völlig blinder Menschen in Deutschland ^{a,b}	Anzahl völlig blinder Menschen in der GKV ^{a,c}
A	64.319	55.288
a: ≥ 18 Jahre b: unter Berücksichtigung der Bevölkerung Deutschlands zum Stand September 2015 (74) c: unter Berücksichtigung der Bevölkerung Deutschlands in der GKV zum Stand Juni 2015 (6)		

Tabelle 3-12 zeigt die Anzahl völlig blinder Menschen in der GKV bzw. die Anzahl völlig blinder Menschen mit Non-24 in der GKV unter Berücksichtigung der verschiedenen Schätzfehler und gemäß dem Durchschnitt des Anteils aller drei Artikel, dass 50 % aller völlig blinder Menschen an Non-24 leiden (26, 51, 65). Die Berechnung der Anzahl völlig blinder Menschen in der GKV, gemäß Szenario A und unter Berücksichtigung des Schätzfehlers von 50 %, erfolgt mittels folgender Formel:

$$\frac{\text{Anzahl völlig blinder Menschen in der GKV} \times \text{Schätzfehler (\%)}}{100 \%} = \frac{55.288 \times 75 \%}{100 \%}$$

Gemäß Szenario A und unter Berücksichtigung des Schätzfehlers von 75 % beträgt die Anzahl völlig blinder Menschen in der GKV 13.822 (gerundet).

Die Berechnung der Anzahl völlig blinder Menschen mit Non-24 in der GKV, unter der Annahme, dass 50 % aller blinden Menschen völlig blind sind, erfolgte gemäß folgender Formel:

$$\frac{\text{Anzahl völlig blinder Menschen in der GKV} \times 50 \%}{100 \%} = \frac{13.822 \times 50 \%}{100 \%}$$

Die Anzahl völlig blinder Menschen mit Non-24 in der GKV beläuft sich auf 6.911.

Tabelle 3-12 Anzahl völlig blinder Menschen in der GKV sowie Anzahl völlig blinder Menschen mit Non-24 in der GKV gemäß Szenario A

Schätzfehler	Deutschland ^b	
	Anzahl völlig blinder Menschen in der GKV ^{a,c}	Anzahl völlig blinder Menschen mit Non-24 in der GKV ^{a,c}
25 %	41.466	20.733
50 %	27.644	13.822
75 %	13.822	6.911
a: ≥ 18 Jahre b: unter Berücksichtigung der Bevölkerung Deutschlands zum Stand September 2015 (74) c: unter Berücksichtigung der Bevölkerung Deutschlands in der GKV zum Stand Juni 2015 (6)		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV ^a
Tasimelton	völlig blinde Menschen mit Non-24	nicht quantifizierbar	6.911
a: Die Unsicherheit spiegelt den Anteil falsch positiv kategorisierter völlig blinder Menschen unter Berücksichtigung der verschiedenen Schätzfehler (25 %: 13.822, 50 %: 20.733) wider (Tabelle 3-12).			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen entspricht der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, da alle Patienten der Zielpopulation von einer Behandlung mit Tasimelton profitieren.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Als Datengrundlage wurde für die Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.2 medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur herangezogen (Abschnitt 3.2.7).

Für die Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5 wurde eine orientierende Literaturrecherche (Stand: 03.05.2016) durchgeführt sowie medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur zur Übersicht der aktuellen Prävalenzlage in Deutschland herangezogen (Abschnitt 3.2.7). Zudem wurden als Datengrundlage die öffentlich zugängliche Internetseite des Deutschen Blinden- und Sehbehindertenverbandes e.V. (DBSV) sowie der Report der WHO und die Schwerbehindertenstatistik des Statistischen Bundesamtes in Deutschland konsultiert. Des Weiteren wurde zur Berechnung der Prävalenz der Zielpopulation eine GKV-Datenanalyse auf Basis der HRI-Datenbank durchgeführt (86) und in Anlehnung an die ermittelten Prävalenzdaten die Zielpopulation errechnet (Abschnitt 3.2.4).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. American Academy of Sleep Medicine. *Circadian-Rhythm Sleep Disorder*. The International Classification of Sleep Disorders, Revised 2001.
2. American Academy of Sleep Medicine. *Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorder*. International Classification of Sleep Disorder. 3rd Edition. 2014.
3. American Psychiatric Association. *Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorder*. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), 5th Edition. 2013.
4. Baldwin CM, Ervin AM, Mays MZ, Robbins J, Shafazand S, Walsleben J, et al. *Sleep Disturbances, Quality of Life and Ethnicity: The Sleep Heart Health Study*. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2010. 6, 176-183.
5. Bertram B. *Blindheit und Sehbehinderung in Deutschland: Ursachen und Häufigkeit*. Der Augenarzt. 2005. 39, 267-268.
6. Bundesministerium für Gesundheit. *Gesetzliche Krankenversicherung Kennzahlen und Faustformeln (Stand: 03/2016)*. 2015.
7. Bundesministerium für Gesundheit. *Gesetzliche Krankenversicherung Kennzahlen und Faustformeln (Stand:09/2012)*. 2012.
8. Buxton OM, Cain SW, O'Connor SP, Porter JH, Duffy JF, Wang W, et al. *Adverse Metabolic Consequences in Humans of Prolonged Sleep Restriction Combined with Circadian Disruption*. Science Translational Medicine. 2012. 4, 129-143.
9. Chau NP, Mallion JM, de Gaudemaris R, Ruche E, Siche JP, Pelen O, et al. *Twenty-Four-Hour Ambulatory Blood Pressure in Shift Workers*. Circulation. 1989. 80, 341-347.
10. Committee on Sleep Medicine and Research (Board on Health Sciences Policy). *An Unmet Public Health Problem*. Sleep Disorders and Sleep Deprivation. 2006. 424.
11. Czeisler CA, Shanahan TL, Klerman EB, Martens H, Brotman DJ, Emens JS, et al. *Suppression of Melatonin Secretion in Some Blind Patients by Exposure to Bright Light*. The New England Journal of Medicine. 1995. 332, 6-11.
12. Daley M, Morin CM, LeBlanc M, Gregoire JP, Savard J, Baillargeon L. *Insomnia and its Relationship to Health-Care Utilization, Work Absenteeism, Productivity and Accidents*. Sleep Medicine. 2009. 10, 427-438.
13. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin D. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin. S3-Leitlinie - Nichterholsamer Schlaf/Schlafstörung*. 2009.
14. Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e.V. *Zahlen und Fakten*. 2015 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 27.05.2016]; Abrufbar unter: <http://www.dbsv.org/infothek/zahlen-und-fakten/>.
15. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). *ICD-10-GM - Systematisches Verzeichnis, Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision -German Modification*. 2014 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 27.05.2016]; Abrufbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2014/index.htm>.

16. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). *Kapitel VII - Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde (H00-H59)*. 2015 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 27.05.2016]; Abrufbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2015/block-h53-h54.htm>.
17. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). *OPS - Operationen - und Prozedurenschlüssel Internationale Klassifikation der Prozeduren in der Medizin*. 2014 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 27.05.2016]; Abrufbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/ops/kodesuche/onlinefassungen/opshtml2014/index.htm>.
18. Dressman MA, Licamele L, Feeney J, Polymeropoulos MH, editors. *Seventy Percent of Totally Blind People With Sleep Complaints are not Entrained to the 24 Hour Clock*. SLEEP 2012, the 26th Annual Meeting of the APSS; 2012 June 9- 13, 2012; Boston, Massachusetts, USA: unpublished data.
19. Dubocovich ML, Hudson RL, Sumaya IC, Masana MI, Manna E. *Effect of MT1 Melatonin Receptor Deletion on Melatonin-Mediated Phase Shift of Circadian Rhythms in the C57BL/6 Mouse*. Journal of Pineal Research. 2005. 39, 113-120.
20. Dubocovich ML, Markowska M. *Functional MT1 and MT2 Melatonin Receptors in Mammals*. Endocrine. 2005. 27, 101-110.
21. Emens JS, Lewy AJ, Lefler BJ, Sack RL. *Relative Coordination to Unknown "Weak Zeitgebers" in Free-Running Blind Individuals*. Journal of Biological Rhythms. 2005. 20, 159-167.
22. Faraut B, Bayon V, Leger D. *Neuroendocrine, Immune and Oxidative Stress in Shift Workers*. Sleep Medicine Reviews. 2013. 17, 433-444.
23. Fietze I, Young P, Niessen C, Erler T. *Non-24: Eine unterschätzte zirkadiane Schlafstörung bei Blinden*. 2016.
24. Finger R, Bertram B, Wolfram C, Holz F. *Blindheit und Sehbehinderung in Deutschland*. Deutsches Ärzteblatt. 2012. 109
25. Flynn-Evans EE, Lockley SW. *A Pre-Screening Questionnaire to Predict Non-24 Hour Sleep Wake Rhythm Disorder (N24HSWD) Among the Blind*. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2016.
26. Flynn-Evans EE, Tabandeh H, Skene DJ, Lockley SW. *Circadian Rhythm Disorders and Melatonin Production in 127 Blind Women With and Without Light Perception*. Journal of Biological Rhythms. 2014. 29, 214-220.
27. Gallagher A, Levedan C, editors. *A National Registry of Totally Blind Individuals With Sleep-Wake Complaints*. SLEEP 2012, the 26th Annual Meeting of the APSS; 2012 June 09-13, 2012; Boston, Massachusetts, USA: unpublished data.
28. Garaulet M, Ordovas JM, Madrid JA. *The Chronobiology, Etiology and Pathophysiology of Obesity*. International Journal of Obesity (London). 2010. 34, 1667-1683.
29. Guo Y, Liu Y, Huang X, Rong Y, He M, Wang Y, et al. *The Effects of Shift Work on Sleeping Quality, Hypertension and Diabetes in Retired Workers*. PLoS One. 2013. 8, e71107.
30. Hampton SM, Morgan LM, Lawrence N, Anastasiadou T, Norris F, Deacon S, et al. *Postprandial Hormone and Metabolic Responses in Simulated Shift Work*. Journal of Endocrinology. 1996. 151, 259-267.

31. Hardeland R. *Tasimelteon, a Melatonin Agonist for the Treatment of Insomnia and Circadian Rhythm Sleep Disorders*. Current Opinion in Investigational Drugs. 2009. 10, 691-701.
32. Hardeland R, Poeggeler B. *Melatonin and Synthetic Melatonergic Agonists: Actions and Metabolism in the Central Nervous System*. Central Nervous System Agents Medicinal Chemistry. 2012. 12, 189-216.
33. Karatsoreos IN. *Effects of Circadian Disruption on Mental and Physical Health*. Current Neurology and Neuroscience Reports. 2012. 12, 218-225.
34. Katz DA, McHorney CA. *The Relationship Between Insomnia and Health-Related Quality of Life in Patients With Chronic Illness*. The Journal of Family Practice. 2002. 51, 229-235.
35. Kivimäki M, Batty GD, Hublin C. *Shift Work as a Risk Factor for Future Type 2 Diabetes: Evidence, Mechanisms, Implications, and Future Research Directions*. PLoS Medicine. 2011. 8, e1001138.
36. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. *Gut Clock: Implication of Circadian Rhythms in the Gastrointestinal Tract*. Journal of Physiology and Pharmacology. 2011. 62, 139-150.
37. Kushida C. *Non-24-h Sleep–Wake Disorder (Free-Running Type, Nonentrained Type, Hypnychnthemeral Syndrome) in Sighted and Blind Patients*. The Encyclopedia of Sleep. 2013. 34-40.
38. Lange T, Dimitrov S, Born J. *Effects of Sleep and Circadian Rhythm on the Human Immune System*. Annals of the New York Academy of Science. 2010. 1193, 48-59.
39. Lankford DA. *Tasimelteon for Insomnia*. Expert Opinion on Investigational Drugs. 2011. 20, 987-993.
40. Leger D, Guilleminault C, Defrance R, Domont A, Paillard M. *Prevalence of Sleep/Wake Disorders in Persons with Blindness*. Clinical Science (London). 1999. 97, 193-199.
41. Leger D, Guilleminault C, Santos C, Paillard M. *Sleep/Wake Cycles in the Dark: Sleep Recorded by Polysomnography in 26 Totally Blind Subjects Compared to Controls*. Clinical Neurophysiology. 2002. 113, 1607-1614.
42. Leproult R, Holmback U, Van Cauter E. *Circadian Misalignment Augments Markers of Insulin Resistance and Inflammation, Independently of Sleep Loss*. Diabetes. 2014. 63, 1860-1869.
43. Lewy AJ, Newsome DA. *Different Types of Melatonin Circadian Secretory Rhythms in Some Blind Subjects*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1983. 56, 1103-1107.
44. Licamale L, Dressman M, Feeney J, Polymeropoulos MH, editors. *Pleomorphic Expression of N24HSWD in the Totally Blind*. SLEEP 2012, the 26th Annual Meeting of the APSS; 2012 June 09-13, 2012; Boston, Massachusetts, USA: unpublished data.
45. Liu C, Weaver DR, Jin X, Shearman LP, Pieschl RL, Gribkoff VK, et al. *Molecular Dissection of Two Distinct Actions of Melatonin on the Suprachiasmatic Circadian Clock*. Neuron. 1997. 19, 91-102.
46. Lockley SW, Arendt J, Skene DJ. *Visual Impairment and Circadian Rhythm Disorders*. Dialogues in Clinical Neuroscience. 2007. 9, 301-314.
47. Lockley SW, Cohen D, Harper DG, Uchiyama M. *Other Circadian Rhythm Disorders: Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder and Irregular Sleep-Wake Disorder*. In: Barkoukis T, Matheson JK, Ferber R, Doghramji K, editors. Therapy in Sleep Medicine. Elsevier; 2011. 411-424.

48. Lockley SW, Dijk DJ, Kosti O, Skene DJ, Arendt J. *Alertness, Mood and Performance Rhythm Disturbances Associated With Circadian Sleep Disorders in the Blind*. Journal of Sleep Research. 2008. 17, 207-216.
49. Lockley SW, Dressman MA, Licamele L, Xiao C, D, Fisher DM, et al. *Tasimelteon for Non-24-Sleep-Wake Disorder in Totally Blind People (SET and RESET): Two Multicentre, Randomised, Double-Masked, Placebo-Controlled Phase 3 Trials*. The Lancet. 2015. 386, 1754–1764.
50. Lockley SW, Skene DJ, Arendt J. *Comparison Between Subjective and Actigraphic Measurement of Sleep and Sleep Rhythms*. Journal of Sleep Research. 1999. 8, 175-183.
51. Lockley SW, Skene DJ, Arendt J, Tabandeh H, Bird AC, DeFrance R. *Relationship Between Melatonin Rhythms and Visual Loss in the Blind*. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1997. 82, 3763-3770.
52. Lockley SW, Skene DJ, James K, Thapan K, Wright J, Arendt J. *Melatonin Administration can Entrain the Free-Running Circadian System of Blind Subjects*. The Journal of Endocrinology. 2000. 164, 1-6.
53. Lu BS, Zee PC. *Circadian Rhythm Sleep Disorders*. Chest. 2006. 130, 1915-1923.
54. Miles L, Raynal D, Wilson M. *Blind man living in normal society has circadian rhythms of 24.9 hours*. Science. 1977. 28, 421-423.
55. Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, Friedman L, Aurora RN, Boehlecke B, et al. *Practice Parameters for the Clinical Evaluation and Treatment of Circadian Rhythm Sleep Disorders. An American Academy of Sleep Medicine Report*. Sleep. 2007. 30, 1445-1459.
56. Morris CJ, Yang JN, Scheer FA. *The Impact of the Circadian Timing System on Cardiovascular and Metabolic Function*. Progress in Brain Research. 2012. 199, 337-358.
57. Okawa M, Uchiyama M. *Circadian Rhythm Sleep Disorders: Characteristics and Entrainment Pathology in Delayed Sleep Phase and Non-24-h Sleep-Wake Syndrome*. Sleep Medicine Reviews. 2007. 11, 485-496.
58. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al. *Global Data on Visual Impairment in the Year 2002*. Bulletin of the World Health Organization. 2004. 82, 844-851.
59. Rose M, Giray N. *Universal Fatigue Management Strategies*. Sleep Medicines Clinics. 2013. 8, 255-263.
60. Rüger M, Scheer FA. *Effects of Circadian Disruption on the Cardiometabolic System*. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders. 2009. 10, 245-260.
61. Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP, Jr., Vitiello MV, et al. *Circadian Rhythm Sleep Disorders: Part I, Basic Principles, Shift Work and Jet Lag Disorders. An American Academy of Sleep Medicine Review*. Sleep. 2007. 30, 1460-1483.
62. Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP, Jr., Vitiello MV, et al. *Circadian Rhythm Sleep Disorders: Part II, Advanced Sleep Phase Disorder, Delayed Sleep Phase Disorder, Free-Running Disorder and Irregular Sleep-Wake Rhythm. An American Academy of Sleep Medicine Review*. Sleep. 2007. 30, 1484-1501.
63. Sack RL, Brandes RW, Kendall AR, Lewy AJ. *Entrainment of Free-Running Circadian Rhythms by Melatonin in Blind People*. The New England Journal of Medicine. 2000. 343, 1070-1077.
64. Sack RL, Lewy AJ. *Circadian Rhythm Sleep Disorders: Lessons From the Blind*. Sleep Medicine Reviews. 2001. 5, 189-206.

65. Sack RL, Lewy AJ, Blood ML, Keith LD, Nakagawa H. *Circadian Rhythm Abnormalities in Totally Blind People: Incidence and Clinical Significance*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1992. 75, 127-134.
66. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. *Adverse Metabolic and Cardiovascular Consequences of Circadian Misalignment*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2009. 106, 4453-4458.
67. Sivertsen B, Overland S, Pallesen S, Bjorvatn B, Nordhus IH, Maeland JG, et al. *Insomnia and Long Sleep Duration are Risk Factors for Later Work Disability. The Hordaland Health Study*. Journal of Sleep Research. 2009. 18, 122-128.
68. Skaer TL, Sclar DA. *Economic Implications of Sleep Disorders*. PharmacoEconomics. 2010. 28, 1015-1023.
69. Skene DJ, Arendt J. *Circadian Rhythm Sleep Disorders in the Blind and Their Treatment With Melatonin*. Sleep Medicine. 2007. 8, 651-655.
70. Skene DJ, Lockley SW, James K, Arendt J. *Correlation Between Urinary Cortisol and 6-Sulphatoxymelatonin Rhythms in Field Studies of Blind Subjects*. Clinical Endocrinology (Oxford). 1999. 50, 715-719.
71. Slominski RM, Reiter RJ, Schlabritz-Loutsevitch N, Ostrom RS, Slominski AT. *Melatonin Membrane Receptors in Peripheral Tissues: Distribution and Functions*. Molecular and Cellular Endocrinology. 2012. 351, 152-166.
72. Srinivasan V, Singh J, Pandi-Perumal SR, Brown GM, Spence DW, Cardinali DP. *Jet Lag, Circadian Rhythm Sleep Disturbances, and Depression: The Role of Melatonin and its Analogs*. Advances in Therapy. 2010. 27, 796-813.
73. Statistisches Bundesamt. *Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 (Stand: 12/2013)*. 2016 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 27.05.2016]; Abrufbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
74. Statistisches Bundesamt. *Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 (Stand: 09/2015)*. 2016 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 27.05.2016]; Abrufbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
75. Statistisches Bundesamt. *Statistik der schwerbehinderten Menschen*. 2014.
76. Tabandeh H, Lockley SW, Buttery R, Skene DJ, DeFrance R, Arendt J, et al. *Disturbance of Sleep in Blindness*. American Journal of Ophthalmology. 1998. 126, 707-712.
77. Uchiyama M, Lockley SW. *Non-24-Hour Sleep-Wake Syndrome in Sighted and Blind Patients*. Sleep Medicine Clinics. 2009. 4, 195-211.
78. Vanda Pharmaceuticals Inc. *Post-Sleep Questionnaire*. 2010.
79. Vanda Pharmaceuticals Inc. *Pre-Sleep Questionnaire*. 2010.
80. Vyas MV, Garg AX, Iansavichus AV, Costella J, Donner A, Laugsand LE, et al. *Shift Work and Vascular Events: Systematic Review and Meta-Analysis*. BMJ. 2012. 345, e4800.
81. Waller EA, Bendel RE, Kaplan J. *Sleep Disorders and the Eye*. Mayo Clinic Proceedings. 2008. 83, 1251-1261.
82. Wirz-Justice A. *Biological Rhythm Disturbances in Mood Disorders*. International Clinical Psychopharmacology. 2006. 21 Suppl 1, 11-15.
83. Wissenschaftliches Institut der AOK. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015*. 2015.

84. Wright KP, Jr., Hughes RJ, Kronauer RE, Dijk DJ, Czeisler CA. *Intrinsic Near-24-h Pacemaker Period Determines Limits of Circadian Entrainment to a Weak Synchronizer in Humans*. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001. 98, 14027-14032.
85. Wright KP, Jr., Hull JT, Hughes RJ, Ronda JM, Czeisler CA. *Sleep and Wakefulness out of Phase With Internal Biological Time Impairs Learning in Humans*. Journal of Cognitive Neuroscience. 2006. 18, 508-521.
86. Xcenda GmbH. *Bericht der GKV-Routinedatenanalyse der Health Risk Institute (HRI)-Forschungsdatenbank. Analysis of Prevalence of Blindness and High-Grade Visual Impairment With Claims Data of the German Sickness Fund*. 2015.
87. Young ME, Bray MS. *Potential Role for Peripheral Circadian Clock Dysynchrony in the Pathogenesis of Cardiovascular Dysfunction*. Sleep Medicine. 2007. 8, 656-667.
88. Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. *Physiology and Pharmacology of Melatonin in Relation to Biological Rhythms*. Pharmacological Reports. 2009. 61, 383-410.
89. Zhu L, Zee PC. *Circadian Rhythm Sleep Disorders*. Neurologic Clinics. 2012. 30, 1167-1191.
90. Zisapel N. *Circadian Rhythm Sleep Disorders: Pathophysiology and Potential Approaches to Management*. CNS Drugs. 2001. 15, 311-328.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, so dass daraus in Tabelle 3-21 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-10 bis 3-21 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Der Zusatznutzen ist für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Tasimelteon behandelte, Patientenpopulation - völlig blinde Erwachsene mit Non-24 (Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom)- klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind somit identisch. Deshalb gelten die in Tabelle 3-14 beschriebenen Behandlungen und die Behandlungsdauer für die gesamte beschriebene Patientenpopulation.

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Tasimelton (Hetlioz®)	völlig blinde Erwachsene mit Non-24	kontinuierlich 20 mg täglich	kontinuierlich 20 mg täglich; 365 Tage	365
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Für Tasimelton wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. ^a	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Aufgrund des Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V). Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).</p> <p>Quelle: (3, 6)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für Tasimelton wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, da es sich bei Tasimelton um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen handelt. 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 (3). Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V gilt daher durch die Zulassung der medizinische Zusatznutzen als belegt (2).

Die empfohlene Dosierung von Tasimelton liegt bei 20 mg täglich; eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen (6).

Als Anzahl der Patienten pro Jahr werden alle Patienten dargestellt, für die gemäß dem Zulassungstext die Therapie mit Tasimelton geeignet ist. Tasimelton ist indiziert für völlig blinde Erwachsene mit Non-24. Unterschiedliche Behandlungssituationen sind gemäß der Fachinformation nicht zu erwarten (6).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Der Zusatznutzen ist für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Tasimelton behandelte, Patientenpopulation - völlig blinde Erwachsene Non-24 - klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind somit identisch. Deshalb gelten die in Tabelle 3-15 beschriebenen Behandlungen und die Behandlungsdauer für die gesamte beschriebene Patientenpopulation.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Tasimelton (Hetlioz®)	völlig blinde Erwachsene mit Non-24	kontinuierlich 20 mg täglich	365
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Für Tasimelton wird keine Zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. ^a	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Aufgrund des Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V). Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).</p> <p>Quelle: (3, 6)</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Tasimelton (Hetlioz®)	völlig blinde Erwachsene mit Non-24	365	20 mg	7.300 mg
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Für Tasimelton wird keine Zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. ^a	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
a: Aufgrund des Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V). Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).				
Quelle: (3, 6)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

In der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (*Defined Daily Dose*, DDD) der WHO ist für Tasimelton eine DDD von 20 mg oral angegeben (7). Dies entspricht den Angaben der Fachinformationen (6). Es finden sich keine Empfehlungen für eine Dosisanpassung oder die Dauer der Gabe. Es wird daher von einer Anwendungsdauer von 365 Tagen ausgegangen (6). Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird somit in Abhängigkeit von der einmal täglichen Dosierung von 20 mg Tasimelton ermittelt.

Dementsprechend ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von:

$$20 \text{ mg/Tag} \times 365 \text{ Tage} = \mathbf{7.300 \text{ mg}}$$

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)		Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Tasimelton (Hetlioz®)	PZN: 11287045		
	20 mg Kapseln (30 Kapseln)	10.108,06	9.532,29
	20 mg Kapsel	336,94	317,74
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Für Tasimelton wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. ^a	nicht zutreffend		nicht zutreffend
<p>a: Aufgrund des Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V). Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).</p> <p>Quelle: (3, 6)</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Apothekenverkaufspreis wurde der WEBAPO Lauer-Taxe entnommen (5). Zur Berechnung der entstehenden Kosten für die GKV wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berücksichtigt.

Der Apothekenverkaufspreis für Hetlioz® beträgt 10.108,06 € pro 30er Packung Kapseln à 20 mg (Tabelle 3-17).

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Herstellerrabatt von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (574,00 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V (14. SGB V-Änderungsgesetz): 9534,06 € (pro Packung 30 Kapseln à 20 mg)

Apothekenabschlag nach § 129 Abs. 2 SGB V, sowie § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V: 1,77 €(4)

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

- **9.532,29 € pro Packung 30 Kapseln à 20 mg**

Dies entspricht Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte von 15,89 €/mg Tasimelton bei einer 20 mg Kapsel in einer Packung mit 30 Kapseln.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Der Zusatznutzen ist für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Tasimelton behandelte, Patientenpopulation - völlig blinde Erwachsene Non-24 - klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind somit identisch. Deshalb gelten die in Tabelle 3-18 beschriebenen Behandlungen und die Behandlungsdauer für die gesamte beschriebene Patientenpopulation.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Tasimelteon (Hetlioz®)	völlig blinde Erwachsene mit Non-24	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Für Tasimelteon wird keine Zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. ^a	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<p>a: Aufgrund des Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V). Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).</p> <p>Quelle: (3, 6)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Es entstehen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
nicht zutreffend	nicht zutreffend

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es entstehen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-13 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Tasimelton (Hetlioz®)	völlig blinde Erwachsene mit zirkadianer Non-24	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Für Tasimelton wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. ^a	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<p>a: Aufgrund des Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V). Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).</p> <p>Quelle: (3, 6)</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Tasimelton (Hetlioz [®])	völlig blinde Erwachsene Non-24	115.976,20	801.511.483,65 ^c
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Für Tasimelton wird keine Zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. ^b	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Aufgrund des Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V). Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).</p> <p>c: Zur Anzahl der Patienten siehe Abschnitt 3.2.3; Zahl gerundet</p> <p>Quelle: (3, 6)</p>			

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Es entstehen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Kosten für das zu bewertende Medikament (Tasimelton, Hetlioz®)

Es ergeben sich innerhalb eines Behandlungszyklus (365 Tage) notwendige Kosten für Tasimelton von **115.976,20 €** (365 Tage x 317,74 € = 115.976,20 €, gerundet) **je Patient**. Für die **gesamte Patientenpopulation** (6.911 Patienten) ergeben sich **801.511.483,65 €** (115.976,20 € x 6.911 = 801.511.483,65 €, gerundet).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im alltäglichen Versorgungskontext kann davon ausgegangen werden, dass die Anzahl der Zielpopulation nicht der Anzahl an Menschen entspricht, die Hetlioz® verschrieben bekommen haben.

Die Unsicherheiten, die mit der Einschätzung der Anzahl an blinden Patienten mit Non-24 existieren, wurden in anderen Abschnitten dieses Moduls beschrieben. Zusätzlich kann angenommen werden, dass sich die Krankheitslast, die die Notwendigkeit Patienten zu behandeln antreibt, zwischen den Individuen erheblich unterscheidet. Das liegt daran, dass die sozialen Rahmenbedingungen, in denen die Patienten leben (in den Familien, am Arbeitsplatz, etc.) einen Einfluss auf die Fähigkeit zur Krankheitsbewältigung haben können.

Darüber hinaus sind die Auswirkungen von anderen Zeitgebern als Licht (Ernährung, körperliche Aktivität, etc.) noch nicht vollständig verstanden. Es kann angenommen werden, dass der Synchronisierungseffekt dieser externen Einflüsse die Anzahl an geeigneten Patienten weiter reduziert. Außerdem gibt es neue Daten, die eine Annahme zulassen, dass völlig blinde Patienten, die noch intakte Augäpfel haben, eine Synchronisierung zum 24-Stunden-Zyklus zeigen, als ob die Augäpfel das blaue Spektrum des Lichts wahrnehmen können und den SCN anregen. Dieses Phänomen ist nicht vollständig verstanden, aber könnte zu einer weiteren Überschätzung der Patientenzahlen führen. Unter diesen Umständen erwartet Vanda einen Marktanteil von 5 % bis 10 % der gesamten Patientenpopulation von 6.911.

Patientengruppen, die nicht mit Tasimelton behandelt werden sollen

Medizinische Gründe für eine Nicht-Behandlung mit Tasimelton sind durch eine Kontraindikation gegeben.

Kontraindikation

Gemäß der Fachinformation von Hetlioz® sind neben Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Tasimelton oder einem der sonstigen Bestandteile keine speziellen Kontraindikationen von Tasimelton bekannt.

Therapieabbrüche

Im deutschen Versorgungskontext stehen keine Daten zur Verfügung anhand derer der zu erwartende Anteil an Therapieabbrüchen für Tasimelton abgeleitet werden kann. In allen Studien wurden bei 2,3 % der mit Tasimelton behandelten Patienten unerwünschte Ereignisse beobachtet, die zu einem Abbruch der Behandlung führten. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch führten waren: Schläfrigkeit (0,23 %), Albträume (0,23 %) und Kopfschmerzen (0,17 %). Die Übertragung von Therapieabbruchraten aus klinischen Studien auf die Versorgungsrealität ist jedoch mit Unsicherheit behaftet. Aus diesem Grund wird auf eine Anpassung der Patientenzahlen in der Zielpopulation verzichtet.

Patientenpräferenzen

Da für die Behandlung des Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom (Non-24) bei völlig blinden Erwachsene kein weiteres Arzneimittel im Anwendungsgebiet zugelassen ist, haben Patientenpräferenzen keine Auswirkungen auf die Versorgungsanteile von Hetlioz®. Es existiert keine Evidenz zu Patientenpräferenzen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Neben der Therapie mit Tasimelton steht keine weitere medikamentöse Therapie im beschriebenen Anwendungsgebiet zur Verfügung. Es ist davon auszugehen, dass die Zielpopulation, die Therapie mit Tasimelton lebenslang erhält. Dementsprechend würden die Jahrestherapiekosten des Medikaments für die GKV pro Patient von 115.976,20 € (Tabelle 3-21) in den Behandlungsfällen unverändert bleiben. Gemäß der in Abschnitt 3.2.3 hergeleiteten Prävalenz der Erkrankungen, ist von 6.911 Patienten (Tabelle 3-12) innerhalb der GKV-Zielpopulation auszugehen. Für die gesamte Patientenpopulation ergeben sich Jahrestherapiekosten von 801.511.483,65 € ($115.976,20 \text{ €} \times 6.911 = 801.511.483,65 \text{ €}$, gerundet). Diese Jahrestherapiekosten reduzieren sich auf eine Spanne von 40.075.574,18 € bis 80.151.148,36 € unter Berücksichtigung des oben genannten Marktanteils von 5 % bis 10 %.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Abschnitt 3.3.1

Für die Bestimmung der Behandlungsdauer wurden die Angaben aus der Fachinformation von Hetlioz[®] herangezogen (6).

Abschnitt 3.3.2

Die Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel wurden aus der Fachinformation von Hetlioz[®] entnommen (6).

Abschnitt 3.3.3

Die Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruht auf:

- dem der Lauertaxe gemeldeten Apothekenverkaufspreis (<http://www2.lauer-fischer.de/produkte/lauer-taxa/lauer-taxa/>)
- den Vorgaben der Arzneimittelpreisverordnung 2013 (4)
- dem Herstellerabgabepreis für Hetlioz[®], der vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellt wurde.

Abschnitt 3.3.4

Die Angaben zu Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen wurden aus der Fachinformation von Hetlioz[®] entnommen (6)

Abschnitt 3.3.5

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden Angaben aus der Fachinformation von Hetlioz[®] (6) zugrunde gelegt, sowie die Angaben zu Kosten (1) und zu berücksichtigende Rabatte (gemäß § 130a Abs. 1 SGB V (14. SGB V-Änderungsgesetz) und § 129 Abs. 2 SGB V, sowie § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V). Außerdem wurde, die in Abschnitt 3.2.3 berechnete Prävalenz zugrunde gelegt.

Abschnitt 3.3.6

Für die Angaben zu Versorgungsanteilen wurde die Fachinformation von Hetlioz[®] zugrunde gelegt, sowie Informationen bezüglich der Prävalenz in Deutschland, Abschnitt 3.2.3 entsprechend, genutzt (6).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. *Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV)*. 2014 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 27.05.2016]; Abrufbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>.
2. Europäische Kommission. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 03.07.2015 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Hetlioz - Tasimelteon" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates*. 2015.
3. European Medicines Agency (EMA). *Public Summary of Opinion on Orphan Designation. Tasimelteon for the Treatment of Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder in Blind People With no Light Perception*. 2014.
4. GKV-Spitzenverband. *Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V 2013* [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 27.05.2016]; Abrufbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf.
5. Lauer-Fischer GmbH. *Lauer Taxe Online*. Fürth: WEBAPO; 2015 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 27.05.2016]; Abrufbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/lauer-taxe/lauer-taxe/>.
6. Vanda Pharmaceuticals Inc. *Fachinformation Hetlioz*. 2015.
7. Wissenschaftliches Institut der AOK. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015*. 2015.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Alle Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation (FI) von Hetlioz[®] entnommen (3).

Anforderungen an die Diagnostik

Hetlioz[®] weist keine besonderen Anforderungen auf, die über die Fachinformation hinausgehen.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Patienten sollten angewiesen werden, die Behandlung mit Hetlioz[®] unabhängig von der zirkadianen Phase zu beginnen. Ärzte sollten das Ansprechen des Patienten auf Tasimelteon drei Monate nach Behandlungsbeginn im Rahmen eines klinischen Gesprächs evaluieren, um die Allgemeinfunktion mit Schwerpunkt auf Schlaf-Wach-Beschwerden zu bewerten.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Jede Hartkapsel enthält 20 mg Tasimelteon.

Die Hartkapseln (je 30 Stk.) sind in Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss (Polypropylen) und einer Induktionsdichtung aus Polypropylenharz portioniert.

Hetlioz[®] ist in der Originalverpackung aufzubewahren und die Flasche fest verschlossen zu halten, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt drei Jahre und nach Anbruch der Flasche 30 Tage.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis von Hetlioz[®] beträgt 20 mg (eine Kapsel) pro Tag. Sie ist jeden Tag zur gleichen Zeit, eine Stunde vor dem Schlafengehen, einzunehmen. Die Kapseln sind im Ganzen zu schlucken.

Hetlioz[®] sollte ohne Nahrung eingenommen werden; falls Patienten eine fettreiche Mahlzeit eingenommen haben, wird empfohlen, mindestens zwei Stunden mit der Einnahme von Hetlioz[®] zu warten.

Hetlioz[®] ist zur chronischen Anwendung vorgesehen.

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren wird keine Dosisanpassung empfohlen (Abschnitt 5.2 der FI).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (Abschnitt 5.2 FI).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (Abschnitt 5.2, FI). Hetlioz[®] wurde nicht an Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (*Child-Pugh-Grad C*) untersucht; deshalb ist bei Verordnung von Hetlioz[®] an Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tasimelteon bei Kindern und Jugendlichen von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Kurz- oder Langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Nach der Einnahme von Hetlioz[®] sollten die Patienten ihre Aktivitäten auf die Vorbereitung des Zubettgehens beschränken.

Wenn Hetlioz[®] gemeinsam mit Fluvoxamin oder anderen starken CYP1A2-Inhibitoren angewendet wird, ist aufgrund einer möglicherweise erheblich höheren Tasimelteon-Exposition und eines größeren Nebenwirkungsrisikos Vorsicht ist geboten (Abschnitt 4.5, FI).

Vorsicht ist geboten, wenn Hetlioz[®] in Kombination mit Rifampin oder anderen CYP3A4-Induktoren angewendet wird, da dies möglicherweise zu einer deutlich geringeren Tasimelteon-Exposition und damit verminderter Wirksamkeit führen kann (Abschnitt 4.5, FI).

Vorsicht ist geboten bei Anwendung von Hetlioz® gemeinsam mit Omeprazol oder anderen starken CYP2C19-Inhibitoren, da deren Potenzial, die Tasimelton-Exposition zu erhöhen, bislang nicht untersucht wurde (Abschnitt 4.5, FI).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Tasimelton oder einem der sonstigen Bestandteile wie beispielsweise Lactose oder Gelborange S (E110) (Abschnitt 6.1 FI).

Durchführung von speziellen Notmaßnahmen

Überdosierung

Es gibt nur begrenzte klinische Erfahrungen zu den Auswirkungen einer Tasimelton-Überdosierung.

Wie bei Handhabung jeder Überdosierung sollten allgemeine symptomatische und unterstützende Maßnahmen ergriffen und gegebenenfalls eine sofortige Magenspülung durchgeführt werden. Nach Bedarf können Flüssigkeiten intravenös angewendet werden. Atmung, Puls, Blutdruck und weitere Vitalzeichen müssen kontrolliert und allgemein unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden.

Während bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eine Hämodialyse zur Entfernung von Tasimelton und der meisten seiner Hauptmetabolite wirksam war, ist nicht bekannt, ob auch im Fall einer Überdosierung eine Hämodialyse die Exposition wirksam vermindert.

Interaktion mit anderen Arzneimitteln und sonstige Interaktionen

Bei CYP1A2 und CYP3A4 handelt es sich um Enzyme, die an der Metabolisierung von Tasimelton beteiligt sind. Arzneimittel, die CYP1A2 und CYP3A4 inhibieren, verändern nachweislich *in vivo* den Metabolismus von Tasimelton. Die Beteiligung weiterer Enzyme (z. B. CYP2C19) am Metabolismus von Tasimelton ist nicht bekannt.

Starke CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin und Enoxacin)

Bei gemeinsamer Anwendung von Tasimelton mit Fluvoxamin oder anderen starken CYP1A2-Inhibitoren wie z. B. Ciprofloxacin und Enoxacin ist aufgrund einer möglicherweise erheblich höheren Tasimelton-Exposition und eines größeren Nebenwirkungsrisikos Vorsicht geboten: die AUC_{0-inf} - und C_{max} -Werte von Tasimelton erhöhten sich um den Faktor 7 bzw. 2, wenn gleichzeitig Fluvoxamin 50 mg (nach 6 Tagen Fluvoxamin 50 mg pro Tag) angewendet wurde.

Starke CYP2C19-Inhibitoren (z. B. Omeprazol, Fluvoxamin und Moclobemid)

Bei Anwendung von Tasimelton in Kombination mit starken CYP2C19-Inhibitoren wie z. B. Omeprazol ist Vorsicht geboten, da eine Beteiligung von CYP2C19 nicht ausgeschlossen werden kann und die Auswirkung einer gleichzeitigen Anwendung von starken CYP2C19-Inhibitoren nicht untersucht wurde.

Starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol)

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol 400 mg (nach fünf Tagen Ketoconazol 400 mg pro Tag) erhöhte sich die Tasimelton-Exposition um etwa 50 %.

Starke CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampin)

Tasimelton sollte nicht in Kombination mit Rifampin oder anderen CYP3A4-Induktoren angewendet werden, da dies möglicherweise zu einer stark verringerten Tasimelton-Exposition und demzufolge verminderten Wirksamkeit führen kann: Die Exposition gegenüber Tasimelton verringerte sich bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampin 600 mg (nach elf Tagen Rifampin 600 mg pro Tag) um etwa 90 %.

Rauchen (mäßiger CYP1A2-Induktor)

Die Tasimelton-Exposition nahm bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern um etwa 40 % ab (Abschnitt 5.2, FI). Diese Abnahme der Exposition wird nicht als klinisch relevant erachtet, weshalb keine Dosisanpassung erforderlich ist.

Betablocker

Die Wirksamkeit von Tasimelton kann bei Patienten, die gleichzeitig betaadrenerge Rezeptorantagonisten anwenden, vermindert sein.

Alkohol

In einer Studie an 28 gesunden Probanden wurde gleichzeitig mit einer 20 mg-Dosis Tasimelton eine Einzeldosis Ethanol (0,6 g/kg bei Frauen und 0,7 g/kg bei Männern) angewendet. Bei einigen psychomotorischen Tests (Intoxikation, Trunkenheit, Aufmerksamkeit/Schläfrigkeit, Gleichgewichtstest) zeigte sich ein Trend zu stärkeren Wirkungen von Tasimelton plus Ethanol gegenüber Ethanol allein; diese Wirkungen wurden aber als nicht signifikant erachtet.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*Schwangerschaft*

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Tasimelton bei Schwangeren vor.

In tierexperimentellen Studien führte die Verabreichung von höheren als den klinisch verwendeten Dosen an Tasimelteon während der Trächtigkeit zu Entwicklungstoxizität (embryofötale Mortalität, neurologische Verhaltensstörungen sowie Wachstums- und Entwicklungsstörungen der Nachkommen).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Tasimelteon während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tasimelteon / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Tasimelteon verzichtet werden soll / die Behandlung mit Tasimelteon zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Tasimelteon auf die menschliche Fertilität vor. Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität zeigten, dass bei Ratten, die mit hohen Dosen Tasimelteon behandelt worden waren, die östrischen Zyklen verlängert waren, aber keine Auswirkungen auf die Paarungsaktivität oder männliche Fertilität und nur geringe Auswirkungen auf die weibliche Fertilität auftraten.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (>3 %) während der klinischen Studien waren Kopfschmerzen (10,4 %), Schläfrigkeit (8,6 %), Übelkeit (4,0 %) und Schwindel (3,1 %). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren in der Regel im Schweregrad leicht bis mäßig und traten nur vorübergehend auf.

Bei 2,3 % der mit Tasimelteon behandelten Patienten traten Nebenwirkungen auf, die zu einem Abbruch der Behandlung führten. Die häufigsten zu einem Abbruch führenden Nebenwirkungen waren: Schläfrigkeit (0,23 %), Albträume (0,23 %) und Kopfschmerzen (0,17 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen (Tabelle 3-22)

Die folgenden Nebenwirkungen stammen von Studien an 1772 erwachsenen Patienten, die mit Tasimelteon behandelt wurden. Die folgenden Nebenwirkungen und ihre Häufigkeiten sind nach der MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	-	Schlafstörungen, Schlaflosigkeit, ungewöhnliche Träume	Alpträume
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schläfrigkeit und Schwindel	Dysgeusie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	-	-	Tinnitus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	-	Dyspepsie, Übelkeit, Mundtrockenheit	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	-	Pollakisurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	Müdigkeit	Benebeltes Gefühl im Kopf
Untersuchungen	-	Alanin-Aminotransferase erhöht	Aspartat-Aminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen liegen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten vor.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine von der Fachinformation abweichenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung (3).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen liegen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten vor.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch (2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen liegen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten vor.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Maßnahmen zur Risikominimierung sind im EU Safety Risk Management Plan beschrieben (2).

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk-Management-Plan)

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Erhöhung Leberenzymwerte (ALT)	Hinweis für Patienten und Ärzte auf die Möglichkeit der Leberwertenzymhöhung (ALT) durch das Arzneimittel und anzuwendende Maßnahmen um das Risiko zu reduzieren (Abschnitt 4.8 FI)	keine
Potentielle Risiken		
Alpträume und anormale Träume	Alpträume und anormale Träume werden als UE von besonderem Interesse betrachtet und Berichte werden regelmäßig analysiert, um nach Entwicklungen und neuen Anzeichen zu schauen (Abschnitt 4.8 FI)	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Veränderungen des Prolaktin-Levels	Veränderungen des Prolaktin-Levels werden als UE von besonderem Interesse betrachtet und Berichte werden regelmäßig analysiert, um nach Entwicklungen und neuen Anzeichen zu schauen (Abschnitt 4.8 FI)	keine
Fehlende Informationen		
Behandlung von Patienten unter 18 Jahre	Hinweis auf die Altersgruppe für die Tasimelteon indiziert ist und dass es keine Daten für diese Patientenpopulation gibt (Abschnitt 4.2 FI)	-
Behandlung von älteren Patienten	Hinweis auf die Altersgruppe für die Tasimelteon indiziert ist und dass es keine Daten für diese Patientenpopulation gibt (Abschnitt 4.2, 5.2 FI)	-
Behandlung von schwangeren oder stillenden Patienten	Information an den Verordner, dass nichtklinische Daten aber keine humanen Daten verfügbar sind (Abschnitt 4.6, 5.3 FI)	-
Langzeit-Behandlung	keine	keine
Off-Label Verwendung	Hinweis auf zugelassene Indikation für die Behandlung (Abschnitt 4.1 FI)	-

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen liegen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten vor.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen liegen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten vor.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben für den Abschnitt 3.4 wurden der Fachinformation von Tasimelteon (Hetlioz), dem EPAR und dem RMP entnommen (1-3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). *European Public Assessment Report, Annex I-III*. 2015.
2. Vanda Pharmaceuticals Inc. *EU-Risk-Management-Plan*. 2015.
3. Vanda Pharmaceuticals Inc. *Fachinformation Hetlioz*. 2015.