

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tasimelteon (Hetlioz®)

Vanda Pharmaceuticals Inc.

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.07.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	26
4.2.1 Fragestellung.....	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	27
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	28
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	28
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	28
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	30
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	31
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	33
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	35
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	35
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	35
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	49
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	51
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	53
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	55
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	55
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	57
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	60
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	62
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	71
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	71
4.3.1.3.1 Endpunkt-RCT.....	72
4.3.1.3.1.1 Synchronisierung - RCT.....	74
4.3.1.3.1.2 Schlafparameter - RCT.....	83
4.3.1.3.1.3 Verträglichkeit - RCT.....	107
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	114
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	123

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	128
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	128
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	129
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	129
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	129
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	129
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	132
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	132
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	132
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	132
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	133
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	133
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	134
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	135
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	135
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	135
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	135
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	135
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	136
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	136
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	137
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	137
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	137
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	144
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	144
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	144
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	144
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	144
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	145
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	147
4.7	Referenzliste.....	148
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		151
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		158
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		160
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		161
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		163
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		180

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss	14
Tabelle 4-2: Ergebnisse zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzen.....	16
Tabelle 4-3: Einschlusskriterien für die Studienbewertung	27
Tabelle 4-4: Patientencharakteristika	37
Tabelle 4-5: Siebenpunkte-Skala mit Kategorisierung	47
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden ArzneimittelNeue tabelle erstellen.....	72
Tabelle 4-15: Operationalisierung der Synchronisierung bzw. Nicht-Synchronisierung	74
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Synchronisierung bzw. Nicht-Synchronisierung in der SET-und RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-17: Ergebnisse für die Synchronisierung in der SET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-18: Ergebnisse für die Nicht-Synchronisierung in der RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-19: Ergebnisse die Nicht-Synchronisierung in der RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-20: Operationalisierung der Zeit bis zum ersten Rückfall	79
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zum ersten Rückfall in der RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-22: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Rückfall in der RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die zirkadiane Zeit bis zum ersten Rückfall in der RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-24: Operationalisierung der UQ-dTSD und dTSD	83
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UQ-dTSD und dTSD in der SET- und RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Veränderung der UQ-dTSD der SET- und RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Responder-Analysen zur UQ-dTSD der SET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Veränderung der dTSD der RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-29: Operationalisierung der LQ-nTST und nTST.....	88
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für LQ-nTST und nTST in der SET- und RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Veränderung der LQ-nTST der SET- und RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Responder-Analysen zur LQ-nTST der SET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Veränderung der nTST der RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Responder-Analysen zur nTST der RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-35: Operationalisierung der <i>Sleep/Wake-Response</i>	93
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die <i>Sleep/Wake-Response</i> in der SET- und RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die <i>Sleep/Wake-Response</i> in der SET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-38: Ergebnisse für UQ-dTSD \geq 90 min und LQ-nTST \geq 90 min in der SET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-39: Operationalisierung MoST	97
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den MoST in der SET- und RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den MoST in der SET- und RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den MoST in der SET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-43: Operationalisierung CGI-C.....	101
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die CGI-C in der SET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den CGI-C in der SET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den CGI-C in der SET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den deskriptive Analyse des CGI-C in der SET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Verträglichkeit	108
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in der SET- und RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Gesamtzahl UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führten und Gesamtzahl UE nach Schweregrad <i>severe</i> in der SET- und RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-51: Detaildarstellung SUE <i>by preferred term</i> , UE mit Schweregrad <i>severe</i> sowie UE von besonderem Interesse in der SET- und RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-52: Subgruppen, zu denen Interaktionstest durchgeführt wurden	115
Tabelle 4-53: Übersicht der p-Werte der Interaktionstests für die verschiedenen Endpunkte zur Morbidität	116
Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für kontinuierliche Endpunkte der SET-Studie	117
Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für dichotome Endpunkte der SET-Studie.....	119
Tabelle 4-56: Endpunkte für die Nutzendimension <i>Morbidität</i> in der SET-Studie und RESET-Studie	123
Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	129
Tabelle 4-58: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	130
Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	130
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	131
Tabelle 4-61: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	131
Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	133
Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	133
Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	134
Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	135
Tabelle 4-66: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	144

Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für SET-Studie (VP-VEC-162-3201).....	163
Tabelle 4-68: (Anhang): Studiendesign und -methodik für RESET-Studie (VP-VEC-162-3203).....	173
Tabelle 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für SET- (VP-VEC-162-01) und RESET-Studie (VP-VEC-162-03)	181

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Raster Plot Aufzeichnung des Schlafes (schwarze Linien – Länge der Schlafepisoden) und der Akrophasen (rote Sterne).....	44
Abbildung 4-2: Zeitplan für die Berechnung des MoST.....	46
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve zirkadiane Zeit (%) bis zum ersten Rückfall.....	81
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve Ist-Zeit (Woche) bis zum ersten Rückfall	81

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-Nutzen V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
aMT6s	6-Sulfatoxy-Melatonin
ANCOVA	<i>Analysis of Covariance</i>
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i>
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Body Mass Index
BWSQ	<i>Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire</i>
bzw.	beziehungsweise
CGI-C	<i>Clinical Global Impression-Change</i>
ca.	circa
CL _{cr}	<i>Creatinine Clearance</i>
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
C-SSRS	<i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i>
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> (Diagnostischer und Statistischer Leitfaden Psychischer Störungen)
dTSD	<i>Daytime Total Sleep Duration</i> (Tag-Gesamtschafdauer)
dTST	<i>Daily Total Sleep Time</i> (Tag-Schlafzeit)
EDS	<i>Excessive Daytime Sleepiness</i> (Exzessive Tagesschläfrigkeit)
EKG	Elektrokardiogramm
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
EU-CTR	<i>EU-Clinical Trials Register</i>
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde
H ₀	Nullhypothese
Halbs.	Halbsatz
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
Inc.	<i>incorporation</i>
Inf.	<i>infeasible</i> (nicht schätzbar)
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention to treat</i>
IVRS	<i>Interactive Voice Response System</i>
k. A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LQ-nTST	<i>Lower Quartile of Nighttime Total Sleep Time</i> (unteres Quartil der Nacht-Gesamtschlafzeit)
m ²	Quadratmeter
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mg	Milligramm
min	Minute
MoST	<i>Midpoint of Sleep Time</i> (Mittelpunkt des Schlafes)
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
N24CRS	<i>Non-24 Clinical Response Scale</i>
N. E.	<i>not estimable</i> (nicht bestimmbar)
ng	Nanogramm

Abkürzung	Bedeutung
Non-24	<i>Non-24 Hour Sleep-Wake Disorder</i> (Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom)
Nr.	Nummer
NSAID	<i>Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug</i> (Nicht-steroidale Entzündungshemmer)
nTST	<i>Nighttime Total Sleep Time</i> (Nacht-Gesamtschlafzeit)
OR	<i>Odds Ratio</i>
p. o.	per os (peroral)
PSQ	<i>Post-Sleep-Questionnaire</i> (Post-Schlaf-Fragebogen)
PRO	<i>Patient Reported Outcomes</i>
Pre-SQ	<i>Pre-Sleep-Questionnaire</i> (Prä-Schlaf-Fragebogen)
qd	<i>quaque die</i> (einmal täglich)
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RD	<i>Risk Difference</i>
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
RESET	<i>Randomized-Withdrawal Study of the Efficacy and Safety of Tasimelteon to treat Non-24-Hour Disorder</i>
RR	<i>Risk Ratio</i>
SAP	Statistischer Analyseplan
SCN	suprachiasmatischer Nucleus
SD	<i>Standard Deviation</i> (Standardabweichung)
SE	<i>Standard Error</i> (Standardfehler)
SET	<i>Safety and Efficacy of Tasimelteon</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SPC	<i>Summary of Product Characteristics</i> (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
τ	Tau

Abkürzung	Bedeutung
therap.	therapeutisch
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TST	<i>Total Sleep Time</i> (Gesamtschlafzeit)
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschte Ereignisse
ULN	<i>Upper Limit of Normal</i>
UQ-dTSD	<i>Upper Quartile of Daytime Total Sleep Duration</i> (oberes Quartil der Tag-Gesamtschlafdauer)
USA	<i>United States of America</i>
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	<i>World Health Organization</i>
z. B.	zum Beispiel

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Der medizinische Zusatznutzen von Tasimelteon zur Behandlung des Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms (*Non-24 Hour Sleep-Wake Disorder*; Non-24) bei völlig blinden Erwachsenen soll im Vergleich zu Placebo bewertet werden.

Aufgrund des Orphan Drug Status‘ zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung von Tasimelteon bereits als **belegt** (35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V). Die Anerkennung des Orphan Drug Status‘ in der EU erfolgte am 23.02.2011 (EU/3/10/841) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (7). 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.

Es müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erbracht werden (35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Tasimelteon erfolgt auf Basis der Zulassung und der zugrundeliegenden pivotalen Placebo-kontrollierten Studien SET (VP-VEC-162-3201) und RESET (VP-VEC-162-3203) anhand der Nutzendimensionen *Morbidität* und *Verträglichkeit*. (40, 41).

Datenquellen

Es wurden verschiedene Datenquellen zur Informationsbeschaffung herangezogen, dazu zählten u. a. interne Informationssysteme von Vanda Pharmaceuticals Inc. Zusätzlich wurde eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank *Cochrane Clinical Trials* durchgeführt, die durch eine Studienregister-Suche in *clinicaltrials.gov*, *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal*, Suchportal der WHO), *EU-Clinical Trials Register* (EU-CTR) und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* ergänzt wurde (Abschnitt 4.2.3.2).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Kriterium		Einschlusskriterien
E1	Studienpopulation	völlig blinde Erwachsene mit Non-24
E2	Intervention	Tasimelteon
E3	Vergleichstherapie	Placebo
E4	Endpunkte	<i>Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit</i>
E5	Studientyp	randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT)
E6	Studiendauer	mindestens vier Wochen
E7	Publikationstyp	Publikationen liefern ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien erfolgte in zwei Schritten - endpunktübergreifend auf Studienebene sowie auf Endpunktebene.

Studienebene

Im ersten Schritt wurden methodische Charakteristika der RCT endpunktübergreifend auf Studienebene untersucht. Es wurden Aspekte der Studienmethodik, der Erzeugung der Randomisierungssequenz, die verdeckte Gruppenzuteilung, die Verblindung der Studienteilnehmer und der behandelnden Personen sowie Verzerrungen bei der Berichterstattung und anderer Aspekte beurteilt. Abschließend erfolgte eine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene als *niedrig* oder *hoch*. Erschien eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und lagen keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vor, deren Behebung die Grundaussage der Ergebnisse relevant verändern würde, erfolgte die Einteilung des Verzerrungspotentials als *niedrig*.

Endpunktebene

Im nächsten Schritt wurde die Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene analysiert. Dazu wurden Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, der Analyse der Daten, der Art der Berichterstattung sowie zu weiteren möglicherweise verzerrenden Punkten betrachtet. Es erfolgte eine Einstufung des Verzerrungspotentials als *niedrig*, wenn es keine Hinweise für Verzerrungen gab, bei deren Behebung die Grundaussage der Ergebnisse relevant verändert werden würde.

Mit Hilfe des CONSORT-Statement 2010 (Item 2b bis 14) wurden die eingeschlossenen Studien getrennt beschrieben und in einem Flow-Chart dargestellt (Anhang 4-E).

In diesem Rahmen erfolgte eine Beschreibung von Studienziel, Methodik (Design, Studienteilnehmer, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz (*Allocation Concealment*), Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung. Grundlage für diese Bewertung bildeten der Studienbericht sowie das Studienprotokoll der jeweiligen Studie.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte, kategorisiert in die Nutzendimensionen *Morbidität* und *Verträglichkeit*, wurden für die eingeschlossenen Studien dargestellt und analysiert. Ergänzend wurden die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den patientenrelevanten Endpunkten abgebildet (Abschnitt 4.3.1.3.2).

Auf eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde verzichtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Grundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens bildeten zwei pivotale, multi-zentrische, doppelt-maskierte, Placebo-kontrollierte Phase III-Studien: *Safety and Efficacy of Tasimelteon* [SET] (VP-VEC-162-3201) und *Randomized-Withdrawal Study of the Efficacy and Safety of Tasimelteon* [RESET] (VP-VEC-162-3203). Die Bewertung erfolgte für die Nutzendimensionen *Morbidität* und *Verträglichkeit* mit den jeweiligen Operationalisierungen (Tabelle 4-2). Die Methodik aller Endpunkte wird in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-2: Ergebnisse zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzen

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert; Anteil Responder (Tasimelteon vs. Placebo)		Beurteilung nach Arzneimittel- Nutzenbewertungsverordnung (AM-Nutzen V)	Ausmaß des Zusatznutzens
	SET-Studie	RESET-Studie		
Morbidität				
Synchronisierung (Synchronisierung bzw. Nicht-Synchronisierung sowie Zeit bis zum ersten Rückfall)				
Synchronisierung	<p>aMT6s OR: 9,25 [1,11; 421,28]; p = 0,0171 20,0 % vs. 2,6 %</p> <p>Cortisol OR: 7,85 [0,91; 363,06]; p = 0,0313 17,5 % vs. 2,6 %</p>	-	Der Zusatznutzen ist nicht quantifizierbar da die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.	nicht quantifizierbar
Synchronisierung nach 7 Monaten ^a	59 % (mittlere Dauer 221 Tage; SD 36,2 Tage)			
Nicht-Synchronisierung (Verlust der Synchronisierung)	-	<p>aMT6s OR: 0,03 [0,00; 0,49]; p = 0,003 10,0 % vs. 80,0 %</p> <p>Cortisol OR: 0,06 [0,00; 0,76]; p = 0,012 20,0 % vs. 80,0 %</p>		
Zirkadiane Zeit bis zum ersten Rückfall	-	HR: 2,732 (0,814; 9,173); p = 0,091		
Ist-Zeit bis zum ersten Rückfall	-	HR: 2,234 (0,668; 7,469); p = 0,148		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert; Anteil Responder (Tasimelteon vs. Placebo)		Beurteilung nach Arzneimittel- Nutzenbewertungsverordnung (AM-Nutzen V)	Ausmaß des Zusatznutzens
	SET-Studie	RESET-Studie		
Schlafparameter (UQ-dTSD/dTSD, LQnTST/nTST, Sleep/Wake-Response, MoST, CGI-C)				
UQ-dTSD und dTSD				
Veränderung der UQ-dTSD	MWD: -33,51 min [-55,34; -11,68]; p = 0,0031	MWD: -59,25 min [-110,74; -7,77]; p = 0,027	Der Zusatznutzen ist nicht quantifizierbar da die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.	nicht quantifizierbar
Responder-Analyse UQ-dTSD ≥45 min	OR: 2,91 [1,05; 8,32]; p = 0,0241 47,6 % vs. 23,8 %	-		
Responder-Analyse synchronisiert (aMT6s) und UQ-dTSD ≥45 min	OR: N. E. [3,78; Inf.]; p = 0,0004 27,5 % vs. 0 %	-		
Veränderung der dTSD	-	MWD: -20,97 min [-42,41; 0,47]; p = 0,055		
LQ-nTST und nTST				
Veränderung der LQ-nTST	MWD: 35,81 min [5,04; 66,58]; p = 0,0232	MWD: 67 min [10,26; 123,73]; p = 0,023	Der Zusatznutzen ist nicht quantifizierbar, da die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.	nicht quantifizierbar
Responder-Analyse LQ-nTST ≥45 min	OR: 3,87 [1,39; 11,08]; p = 0,0038 54,8 % vs. 23,8 %	-		
Responder-Analyse synchronisiert (aMT6s) und LQ-nTST ≥45 min	OR: N. E. [3,78; Inf.]; p = 0,0004 27,5 % vs. 0 %	-		
Veränderung der nTST	-	MWD: 32,26 min [-10,69; 75,22]; p = 0,132		
Responder-Analyse nicht-synchronisiert (aMT6s) und nTST ≥30 min	-	OR: 0,11 [0,00; 1,57]; p = 0,062 10,0 % vs. 50,0 %		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert; Anteil Responder (Tasimelteon vs. Placebo)		Beurteilung nach Arzneimittel- Nutzenbewertungsverordnung (AM-Nutzen V)	Ausmaß des Zusatznutzens
	SET-Studie	RESET-Studie		
Sleep/Wake-Response				
Responder Analyse LQ-nTST \geq 45 min ^b und UQ- dTSD \geq 45 min ^b	OR: 2,96 [0,84; 11,81]; p = 0,063 28,6 % vs. 11,9 %	-	Der Zusatznutzen ist nicht quantifizierbar, da die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.	nicht quantifizierbar
Responder Analyse LQ-nTST/UQ-dTSD \geq 90 min	OR: 2,70 [0,41; 29,68]; p = 0,2718 11,9 % vs. 4,8 %	-		
MoST				
Veränderung des MoST	MWD: 20,78 min [2,96; 38,59]; p = 0,0229	MWD: 36,04 min [9,47; 62,61]; p = 0,011	Der Zusatznutzen ist nicht quantifizierbar, da die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.	nicht quantifizierbar
Responder-Analyse MoST \geq 30 min	OR: 3,37 [0,87; 15,75]; p = 0,0513 26,2 % vs. 9,5 %	-		
Responder-Analyse synchronisiert (aMT6s) und MoST \geq 30 min	OR: N. E. [2,39; Inf.]; p = 0,0043 20,0 % vs. 0 %	-		
CGI-C				
Veränderung CGI-C	MWD: -0,78 Punkte [-1,36; -0,21]; p = 0,0086	-	Der Zusatznutzen ist nicht quantifizierbar, da die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.	nicht quantifizierbar
Responder-Analyse synchronisiert (aMT6s) und CGI-C \leq 2 Punkte	OR: N. E. [2,05; Inf.]; p = 0,0064 19,4 % vs. 0 %	-		
Responder-Analyse Verbesserung/keine Verbesserung des CGI-C	OR: 2,76 [0,92; 8,30]; p = 0,0296 69,4 % vs. 45,7 %	-		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert; Anteil Responder (Tasimelteon vs. Placebo)		Beurteilung nach Arzneimittel- Nutzenbewertungsverordnung (AM-Nutzen V)	Ausmaß des Zusatznutzens
	SET-Studie	RESET-Studie		
Verträglichkeit				
Gesamtzahl UE	OR: 3,19 [1,09; 9,82]; p = 0,0326 81,0 % vs. 57,1 %	OR: 2,25 [0,28; 19,15]; p = 0,5235 60,0 % vs. 40,0 %	Zunahme unerwünschter Ereignisse	kein zusätzlicher Schaden belegt
Gesamtzahl SUE	OR: N. E. [0,29; Inf.] p = 0,494 4,8 % vs. 0 %	OR: N. E. 0 % vs. 0 %	Kein nachweisbarer Effekt	
UE, die zum Therapieabbruch führten	OR: 1,54 [0,17; 19,26] p = 1 7,1 % vs. 4,8 %	OR: N. E. 0 % vs. 0 %		
UE, die zum Tod führten	OR: N. E. 0 % vs. 0 %	OR: N. E. 0 % vs. 0 %		
Gesamtzahl UE nach Schweregrad <i>severe</i>	OR: 1,74 [0,45; 7,41]; p = 0,5477 19,0 % vs. 11,9 %	OR: N. E. [0,05; Inf.]; p = 0,5221 10,0 % vs. 0 %		
<p>a: Informationen entstammen der Fachinformation von Hetlioz (37) sowie der Publikation Lockley et al. 2015 (15, 16) b: <i>Post-hoc</i> Analyse aMT6s: 6-Sulfatoxy-Melatonin; CGI-C: <i>Clinical Global Impression-Change</i>; dTSD: <i>Daytime Total Sleep Duration</i> (Tag-Gesamtschlafdauer); Inf.: <i>infeasible</i> (nicht schätzbar); LQ-nTST: <i>Lower Quartile of Nighttime Total Sleep Time</i> (unteres Quartil der Nacht-Gesamtschlafzeit); MoST: <i>Midpoint of Sleep</i> (Mittelpunkt des Schlafes); N. E.: <i>not estimable</i> (nicht bestimmbar); nTST: <i>Nighttime Total Sleep Time</i> (Nacht-Gesamtschlafzeit); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; UQ-dTSD: <i>Upper Quartile of Daytime Total Sleep Duration</i> (oberes Quartil der Tag-Gesamtschlafdauer) Quelle: Tabelle 4-17, Tabelle 4-18, Tabelle 4-22, Tabelle 4-26, Tabelle 4-27, Tabelle 4-28, Tabelle 4-31, Tabelle 4-32, Tabelle 4-33, Tabelle 4-34, Tabelle 4-41, Tabelle 4-42, Tabelle 4-45, Tabelle 4-46, Tabelle 4-50 und Tabelle 4-51</p>				

Morbidität

Synchronisierung

Synchronisierung bzw. Nicht-Synchronisierung

In der SET-Studie war der Anteil synchronisierter Studienteilnehmer, deren Tau (τ)-Länge anhand der Zeitpunkte der Akrophasen des Melatonin-Metaboliten aMT6s (6-Sulfatoxy-Melatonin) berechnet wurde, in der Tasimelteon-Behandlungsgruppe signifikant erhöht als in der Placebo-Gruppe (20,0 % vs. 2,6 %; OR [95 %-KI] 9,25 [1,11; 421,28]; $p = 0,0171$). Das Ergebnis des sekundären Endpunkts Synchronisierung anhand des Cortisolspiegels zeigte ebenfalls einen signifikanten Vorteil für Tasimelteon gegenüber Placebo (17,5 % vs. 2,6 %; OR [95 %-KI] 7,85 [0,91; 363,06]; $p = 0,0313$; Tabelle 4-17).

Eine Auswertung einer Teilpopulation der SET Studienteilnehmer nach sieben Monaten ergab, dass zehn von 17 Studienteilnehmern (59 %) der Tasimelteon-behandelten Studienteilnehmer nach sieben Monaten (mittlere Dauer 221 Tage; Standardabweichung (SD) 36,2 Tage) synchronisiert waren. In dieser Teilpopulation ($n = 17$) blieben vier von vier Studienteilnehmern, die im ersten Monat synchronisiert waren auch im siebten Monat synchronisiert. Zusätzlich erreichten sechs von 13 Studienteilnehmern (46 %), die nicht synchronisiert waren oder deren Status der Synchronisierung im ersten Monat nicht bekannt war, im siebten Monat eine Synchronisierung. Damit ergibt sich insgesamt eine Synchronisierungsrate von 59 %, d. h. zehn von 17 Studienteilnehmern, im siebten Monat, dies zeigt, dass ein Ansprechen auf die Tasimelteon-Behandlung bei einigen Studienteilnehmern Wochen oder Monate dauert (15, 16, 37, 42).

Auch in der RESET-Studie zeigte sich für die Endpunkte Nicht-Synchronisierung (aMT6s oder Cortisol) ein vergleichbarer Vorteil zugunsten von Tasimelteon und belegt, dass eine kontinuierliche Gabe von Tasimelteon für eine Aufrechterhaltung der Synchronisierung wichtig ist. Der Anteil nicht-synchronisierter Studienteilnehmer, gemessen anhand des Melatonin-Metaboliten aMT6s, war im Placebo-Behandlungsarm größer als im Tasimelteon-Behandlungsarm mit statistisch signifikantem Effekt (10,0 % vs. 80,0 %; OR [95 %-KI] 0,03 [0,00; 0,49]; $p = 0,003$). Gleiches konnte für den sekundären Endpunkt Nicht-Synchronisierung anhand des Hormons Cortisol gezeigt werden (20,0 % vs. 80,0 %; OR [95 %-KI] 0,06 [0,00; 0,76]; $p = 0,012$; Tabelle 4-18).

Zeit bis zum ersten Rückfall

In der RESET-Studie wurden die Endpunkte zirkadiane Zeit bis zum ersten Rückfall sowie Ist-Zeit bis zum ersten Rückfall erhoben und ausgewertet. Es lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen Tasimelteon und Placebo vor, was vermutlich auf die kleinen Fallzahlen zurückzuführen ist (zirkadiane Zeit bis zum ersten Rückfall: HR [95 %-KI] 2,732 [0,814; 9,173]; $p = 0,091$; Ist-Zeit bis zum ersten Rückfall: HR [95 %-KI] 2,234 [0,668; 7,469]; $p = 0,148$; Tabelle 4-22). Es lag eine Tendenz zugunsten einer Tasimelteon-Behandlung vor.

Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen, dass unter der Behandlung mit Tasimelteon weniger Studienteilnehmer einen Rückfall, definiert als eine Verschlechterung der durchschnittlichen wöchentlichen nTST relativ zur *Run-in*-Phase um mindestens 45 min, erlitten als unter Placebo (Abbildung 4-5, Abbildung 4-6). Mit zunehmender Beobachtungszeit gehen die Kurvenverläufe der Studienteilnehmer die einen Rückfall erleiden zwischen den Behandlungsgruppen Tasimelteon und Placebo auseinandergehen.

Schlafparameter

UQ-dTSD und *dTSD*

In der SET-Studie war die Abnahme des unerwünschten Tagschlafes, gemessen anhand des oberen Quartils der Tag-Gesamtschlafdauer (UQ-dTSD, *Upper Quartile of Daytime Total Sleep Duration*; Abschnitt 4.2.5.2), in der Tasimelteon-Behandlungsgruppe größer als in der Placebo-Behandlungsgruppe. In der RESET-Studie war das UQ-dTSD in der Placebo-Behandlungsgruppe erhöht, nahm hingegen im Tasimelteon-Behandlungsarm im Vergleich zu *Baseline* ab. Die Unterschiede waren in beiden Studien statistisch signifikant (SET-Studie: MWD [95 %-KI] -33,51 min [-55,34; -11,68]; $p = 0,0031$; RESET-Studie: MWD [95 %-KI] -59,25 min [-110,74; -7,77]; $p = 0,027$; Tabelle 4-26).

In der SET-Studie wurden des Weiteren Responder-Analysen für die Veränderung des UQ-dTSD ≥ 45 min sowie für die Veränderung des UQ-dTSD ≥ 45 min bei synchronisierten Studienteilnehmern (aMT6s) ausgewertet. Für beide Endpunkte war der Anteil der Studienteilnehmer mit *Response* in der Tasimelteon-Behandlungsgruppe größer als in der Placebo-Gruppe. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren jeweils statistisch signifikant (UQ-dTSD ≥ 45 min: 47,6 % vs. 23,8 %; OR [95 %-KI] 2,91 [1,05; 8,32]; $p = 0,0241$; synchronisiert (aMT6s) und UQ-dTSD ≥ 45 min: 27,5 % vs. 0 %; OR [95 %-KI] N. E. [3,78; Inf.]; $p = 0,0004$; Tabelle 4-27).

In der RESET-Studie war die Abnahme der Tag-Gesamtschlafdauer (dTSD; *Daytime Total Sleep Duration*; Abschnitt 4.2.5.2) bei Tasimelteon-behandelten Studienteilnehmern größer als bei Placebo-behandelten Studienteilnehmern. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant, was vermutlich auf die kleinen Fallzahlen zurückzuführen ist (MWD [95 %-KI] -20,97 min [-42,41; 0,47]; $p = 0,055$; Tabelle 4-28). Es lag jedoch eine Tendenz zugunsten einer Tasimelteon-Behandlung vor.

LQ-nTST und *nTST*

In der SET-Studie war die Zunahme des unteren Quartils der Nacht-Gesamtschlafzeit (LQ-nTST; *Lower Quartile of Nighttime Total Sleep Time*; Abschnitt 4.2.5.2) in der Tasimelteon-Behandlungsgruppe signifikant größer als in der Placebo-Gruppe (MWD [95 %-KI] 35,81 min [5,04; 66,58]; $p = 0,0232$; Tabelle 4-31).

In der RESET-Studie war zu beobachten, dass sich die Nacht-Gesamtschlafzeit (nTST; *Nighttime Total Sleep Time*; Abschnitt 4.2.5.2), gemessen anhand des LQ-nTST, bei Studienteilnehmern die auf die Tasimelteon-Behandlung angesprochen hatten und anschließend in die Placebo-Gruppe randomisiert wurden, signifikant verkürzte. Der Unterschied im LQ-nTST sprach für die Tasimelteon-Behandlungsgruppe und belegt, dass eine kontinuierliche Gabe von Tasimelteon für eine Aufrechterhaltung des Behandlungseffektes wichtig ist (MWD [95 %-KI] 67 min [10,26; 123,73]; $p = 0,023$; Tabelle 4-31).

Zusätzlich wurden in der SET-Studie Responder-Analysen für die Veränderung des LQ-nTST ≥ 45 min sowie für die Veränderung des LQ-nTST ≥ 45 min bei synchronisierten Studienteilnehmern (aMT6s) durchgeführt. Für beide Endpunkte war der Anteil Studienteilnehmer mit *Response* in der Tasimelteon-Behandlungsgruppe größer als in der Placebo-Gruppe. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren jeweils statistisch signifikant (LQ-nTST ≥ 45 min: 54,8 % vs. 23,8 %; OR [95 %-KI] 3,87 [1,39; 11,08]; $p = 0,0038$; synchronisiert (aMT6s) und LQ-nTST ≥ 45 min: 27,5 % vs. 0 %; OR [95 %-KI] N. E. [3,78; Inf.]; $p = 0,0004$; Tabelle 4-32).

In der RESET-Studie verkürzte sich die nTST bei Placebo-behandelten Studienteilnehmern mehr als bei Tasimelteon-behandelten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant, was vermutlich auf die kleinen Fallzahlen zurückzuführen ist (MWD [95 %-KI] 32,26 min [-10,69; 75,22]; $p = 0,132$; Tabelle 4-33). Es lag jedoch eine Tendenz zugunsten einer Tasimelteon-Behandlung vor.

Des Weiteren wurde in der RESET-Studie eine Responder-Analyse, definiert als nicht-synchronisierte Studienteilnehmer (aMT6s) mit einer Veränderung der nTST ≥ 30 min, durchgeführt. Die Auswertung zeigte, dass es mehr Non-Responder in der Placebo-Behandlungsgruppe gab als in der Tasimelteon-Behandlungsgruppe. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (10,0 % vs. 50,0 %; OR [95 %-KI] 0,11 [0,00; 1,57]; $p = 0,062$; Tabelle 4-34). Es lag eine Tendenz zugunsten einer Tasimelteon-Behandlung vor.

Sleep/Wake-Response

In der SET-Studie wurden verschiedene Analysen zur *Sleep/Wake-Response* (Abschnitt 4.2.5.2), definiert als Studienteilnehmer mit einer gleichzeitigen Verbesserung des UQ-dTSD ≥ 45 min und LQ-nTST ≥ 45 min oder UQ-dTSD ≥ 90 min und LQ-nTST ≥ 90 min durchgeführt und ausgewertet. Die Responder-Analyse UQ-dTSD und LQ-nTST ≥ 45 min wurde *Post-hoc* durchgeführt.

Die Ergebnisse beider Responder-Analysen hinsichtlich einer gleichzeitigen Verbesserung des UQ-dTSD und LQ-nTST von ≥ 45 min oder ≥ 90 min belegten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (UQ-dTSD und LQ-nTST ≥ 45 min: 28,6 % vs. 11,9 %; OR [95 %-KI] 2,96 [0,84; 11,81]; $p = 0,063$; UQ-dTSD und LQ-nTST ≥ 90 min: 11,9 % vs. 4,8 %; OR [95 %-KI] 2,70 [0,41; 29,68]; $p = 0,2718$; Tabelle 4-37). Es lag jedoch eine Tendenz zugunsten einer Tasimelteon-Behandlung vor.

MoST

In der SET- und RESET-Studie war die Veränderung des Schlafmittelpunktes (MoST; *Midpoint of Sleep Time*; Abschnitt 4.2.5.2) bei Tasimelton-behandelten Studienteilnehmern größer als bei Placebo-behandelten Studienteilnehmern. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in der SET- und RESET-Studie statistisch signifikant und belegte einen Vorteil zugunsten der Tasimelton-Behandlungsgruppe (SET-Studie: MWD [95 %-KI] 20,78 min [2,96; 38,59]; $p = 0,0229$; RESET-Studie: MWD [95 %-KI] 36,04 min [9,47; 62,61]; $p = 0,011$; Tabelle 4-41).

Es wurden weitere Responder-Analysen für die Veränderung des $\text{MoST} \geq 30$ min und der Standardabweichung ($\text{SD} \leq 2$ Stunden) sowie für die Veränderung des $\text{MoST} \geq 30$ min ($\text{SD} \leq 2$ Stunden) bei synchronisierten Studienteilnehmern (aMT6s) während der doppelmaskierten Phase ausgewertet. Für beide Endpunkte war der Anteil Studienteilnehmer mit *Response* in der Tasimelton-Behandlungsgruppe größer als in der Placebo-Gruppe. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren für den Endpunkt Veränderung des $\text{MoST} \geq 30$ min ($\text{SD} \leq 2$ Stunden) nicht, jedoch für den Endpunkt synchronisiert (aMT6s) und Veränderung des $\text{MoST} \geq 30$ min ($\text{SD} \leq 2$ Stunden) statistisch signifikant ($\text{MoST} \geq 30$ min ($\text{SD} \leq 2$ Stunden): 26,2 % vs. 9,5 %; OR [95 %-KI] 3,37 [0,87; 15,75]; $p = 0,0513$; synchronisiert (aMT6s) und $\text{MoST} \geq 30$ min ($\text{SD} \leq 2$ Stunden): 20,0 % vs. 0 %; OR [95 %-KI] N. E. [2,39; Inf.]; $p = 0,0043$; Tabelle 4-42).

CGI-C

Mit Hilfe des *Clinical Global Impression-Change* (CGI-C) wird der klinische Gesamteindruck des Patienten durch den Prüfarzt bewertet, wobei ein geringer Punktescore eine Verbesserung angibt. Der Prüfarzt berücksichtigte Symptome und die Fähigkeit tägliche Aufgaben auszuüben und Beziehungen zu führen. In der SET-Studie wurde die Veränderung zu *Post-Baseline* zwischen den Behandlungsgruppen Tasimelton und Placebo analysiert und es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tasimelton (MWD [95 %-KI] -0,78 Punkte [-1,36; -0,21]; $p = 0,0086$; Tabelle 4-45). Sowohl für die Responder-Analyse synchronisiert (aMT6s) und $\text{CGI-C} \leq 2$ Punkte als auch für die Responder-Analyse Verbesserung/keine Verbesserung des CGI-C ist der Anteil der Studienteilnehmer im Tasimelton-Behandlungsarm größer als in der Placebo-Behandlungsgruppe. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren jeweils statistisch signifikant (synchronisiert (aMT6s) und $\text{CGI-C} \leq 2$ Punkte: 19,4 % vs. 0 %; OR [95 %-KI] N. E. [2,05; Inf.]; $p = 0,0064$; Verbesserung/keine Verbesserung des CGI-C: 69,4 % vs. 45,7 %, OR [95 %-KI] 2,76 [0,92; 8,30]; $p = 0,0296$; Tabelle 4-46).

Des Weiteren wurden in der SET-Studie deskriptive Analysen zu den sieben Kategorien des CGI-C durchgeführt (Tabelle 4-47).

Verträglichkeit

In der SET-Studie war die Gesamtzahl unerwünschte Ereignisse (UE) in der Tasimelton-Behandlungsgruppe größer als in der Placebo-Behandlungsgruppe (81,0 % vs. 57,1 %). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,0326$). Gleiches gilt für die Gesamtzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE; 4,8 % vs. 0,0 %; $p = 0,4940$) sowie für die Gesamtzahl UE vom Schweregrad *severe* (19 % vs. 11,9 %; $p = 0,5477$). Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren statistisch nicht signifikant. UE, die zum Therapieabbruch führten, traten in der Placebo-Behandlungsgruppe häufiger auf als in der Tasimelton-Behandlungsgruppe. Es gab keinen statistisch signifikanten Effekt (7,1 % vs. 4,8 %; $p = 1,000$; Tabelle 4-50).

Auch in der RESET-Studie gab es mehr UE (60,0 % vs. 40,0 %; $p = 0,5235$) sowie mehr UE vom Schweregrad *severe* (10,0 % vs. 0,0 %; $p = 0,5221$) bei Tasimelton-behandelten als bei Placebo-behandelten Studienteilnehmern. Es lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor (Tabelle 4-50).

Zwei SUE, Divertikulitis und Ohnmacht, traten in der SET-Studie auf und wurden durch den Prüfarzt als irrelevant eingestuft. Es wurden keine SUE in der RESET-Studie beobachtet (Tabelle 4-51).

Mit jeweils 2,4 %, d. h. bei einem von 42 Studienteilnehmern, traten Insomnie, Gelenkverstauchung, Rhinorrhoe, Barrett's Oesophagus, Pharyngitis und Albtraum als häufigste UE vom Schweregrad *severe* im Tasimelton-Behandlungsarm in der SET-Studie auf, wobei diese nicht im Placebo-Arm vorkamen. Ohnmacht trat mit 4,8 %, d. h. bei zwei von 42 Studienteilnehmern, als häufigstes UE vom Schweregrad *severe* in der Tasimelton-Behandlungsgruppe auf. Mit jeweils 2,4 %, d. h. bei einem von 42 Studienteilnehmern, zählten Arthritis, Ohrenentzündung, Sinusitis, Muskelzerrung und neurosensorische Gehörlosigkeit zu den häufigsten UE vom Schweregrad *severe* im Placebo-Behandlungsarm in der SET-Studie, die im Tasimelton-Arm nicht auftraten. Kopfschmerz trat in beiden Behandlungsarmen gleich oft auf, d. h. bei je einem von 42 Studienteilnehmern (2,4 % vs. 2,4 %; Tabelle 4-51).

In der RESET-Studie wurden als häufigste UE vom Schweregrad *severe* Migräne und Hyperakusis dokumentiert. Diese UE traten bei 10 % der Studienteilnehmer, d. h. bei einem von zehn Studienteilnehmern, in der Tasimelton-Behandlungsgruppe aber nicht in der Placebo-Behandlungsgruppe auf (10,0 % vs. 0 %; Tabelle 4-51).

In der SET- und RESET-Studie wurden als UE von besonderem Interesse Kopfschmerzen, Albträume, abnormale Träume, Schläfrigkeit sowie Sturz und Schwindel dokumentiert. Die Ereignisse traten, mit Ausnahme von Kopfschmerz (Tasimelton: 16,7 %) in der SET-Studie und Schläfrigkeit (Tasimelton: 20,0 %) in der RESET-Studie, in geringer Häufigkeit (< 10 %) auf (Tabelle 4-51).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Der therapeutische Bedarf für die Behandlung von Non-24 bei völlig blinden Erwachsenen ist sehr hoch, da es bislang kein zugelassenes Medikament in Europa gibt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden die Endpunkte in der Nutzendimension *Morbidität* in die Kategorien Synchronisierung (Synchronisierung bzw. Nicht-Synchronisierung (aMT6s sowie Cortisol) sowie Zeit bis zum ersten Rückfall) und Schlafparameter (UQ-dTSD/dTSD, LQ-nTST/nTST, *Sleep/Wake-Response*, MoST, CGI-C) untergliedert (Tabelle 4-2).

In der SET-Studie führte die Behandlung mit Tasimelteon zu einer Verbesserung der Synchronisierung (aMT6s oder Cortisol), d. h. der Anteil synchronisierter Studienteilnehmer im Tasimelteon-Behandlungsarm war um ein Vielfaches größer als im Placebo-Behandlungsarm. Gleiches gilt für die RESET-Studie, da hier der Anteil nicht synchronisierter Studienteilnehmer (aMT6s oder Cortisol) mit Placebo-Behandlung größer war als mit Tasimelteon-Behandlung.

Bezüglich der verschiedenen Schlafparameter konnte sowohl in der SET- als auch in der RESET-Studie eine positive Veränderung hinsichtlich des UQ-dTSD, des LQ-nTST sowie des MoST für Tasimelteon-behandelte Studienteilnehmer beobachtet werden. Dieser positive Effekt zugunsten von Tasimelteon konnte in der SET-Studie durch die Responder-Analysen (UQ-dTSD \geq 45 min, synchronisiert (aMT6s) und UQ-dTSD \geq 45 min sowie LQ-nTST \geq 45 min, synchronisiert (aMT6s) und LQ-nTST \geq 45 min, synchronisiert (aMT6s) und MoST \geq 30 min) bestätigt werden. In der SET-Studie konnte für alle Operationalisierungen zum Endpunkt CGI-C (Veränderung des CGI-C sowie Responder-Analysen synchronisiert (aMT6s) und CGI-C \leq 2 Punkte und Verbesserung /keine Verbesserung des CGI-C) ein positiver Effekt zugunsten von Tasimelteon gezeigt werden.

Zusammenfassend weist Tasimelteon gegenüber Placebo in der Nutzendimension *Morbidität* einen Zusatznutzen auf, der jedoch aufgrund der wissenschaftlichen Datenlage, **nicht quantifizierbar** ist (Tabelle 4-2).

Bei Tasimelteon handelt es sich um einen effektiven Wirkstoff zur Behandlung der Non-24 bei völlig blinden Erwachsenen mit einem guten Verträglichkeitsprofil. Es ist der einzige in Europa zugelassene Wirkstoff für die Therapie dieser Indikation.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d.h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Es soll der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Tasimelton bei der Behandlung des Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms (Non-24) bei völlig blinden Erwachsenen untersucht werden. Die Bewertung erfolgt auf Basis der zwei pivotalen, multi-zentrischen, doppelt-maskierten, Placebo-kontrollierten Phase III-Studien: *Safety and Efficacy of Tasimelton* [SET] (VP-VEC-162-3201) und *Randomized-Withdrawal Study of the Efficacy and Safety of Tasimelton* [RESET] (VP-VEC-162-3203) einschließlich zahlreicher patientenrelevanter Endpunkte. Die Studien werden im Folgenden als SET und RESET bezeichnet.

Tasimelton ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Die Anerkennung des Orphan Drug Status¹ 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 (7). Nach der Zulassung von Hetlioz[®] durch die EMA, wurde der Orphan Drug Status zur selben Zeit durch das COMP erneut bestätigt. Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V gilt daher durch die Zulassung der medizinische Zusatznutzen als **belegt**. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird daher im vorliegenden Dossier auf Grundlage der Zulassungsstudien bewertet (9).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Tabelle 4-3: Einschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studienpopulation	völlig blinde Erwachsene mit Non-24	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend	SPC/Fachinformation (37)
Intervention	Tasimelteon	Intervention abweichend	Zieltechnologie der Nutzenbewertung
Vergleichstherapie	Placebo	Vergleichstherapie abweichend	gem. § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt ; Placebo ist die Vergleichstherapie der pivotalen Studie
Endpunkte^a	<i>Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit</i>	keine Endpunkte, die zur Bewertung der <i>Mortalität, Morbidität, Lebensqualität</i> oder <i>Verträglichkeit</i> verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 VerFO
Studientyp	randomisierte kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	gemäß §5 Absatz 3 VerFO
Studiendauer	mindestens vier Wochen	kürzer als vier Wochen	Es gibt keine entsprechenden Vorgaben der Zulassungsbehörden, es wird daher Bezug auf die Leitlinie der EMA für Arzneimittel zur Behandlung der Insomnie genommen (6)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Publikations- typ	Publikation liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Publikation liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. nur Kongressabstract verfügbar)	ausreichende Datenverfügbarkeit zu Methodik/Ergebnissen
<p>a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Eine solche ist nicht zielführend und entspricht nicht der wissenschaftlichen Methodik. Im Gegensatz zu einer prospektiv geplanten Datenerhebung ist zum Zeitpunkt der Planung eines Nutzendossiers nicht bekannt, welche Messinstrumente in den zu einem späteren Zeitpunkt aufzufindenden Studien verwendet werden. Von Relevanz ist vielmehr die Frage, wie die Nutzendimensionen <i>Mortalität</i>, <i>Morbidität</i>, <i>Lebensqualität</i> und <i>Verträglichkeit</i> in den der Nutzenbewertung zugrunde gelegten RCT operationalisiert werden (Abschnitt 4.3.1.3.1 und 4.3.1.3.2)</p>			

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die völlige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2.3, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein völliger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 02.05.2016). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wurde auf der Suchoberfläche des DIMDI (*Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information*) in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und der Datenbank *Cochrane Clinical Trials* gesucht. Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Anwendungsgebiet, Intervention und Studientypen aufgebaut und datenbankspezifisch angepasst. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für die Einschränkung der Suche nach dem Studientyp randomisierte kontrollierte klinische Studien wurde der in der Verfo aufgeführte *Wong-Filter* verwendet (44). Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten völlig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für die Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister *clinicaltrials.gov*, *clinicaltrialsregister.eu*, *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP) und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht.

Eine systematische Suche ist in den Studienregistern nicht möglich. Aus diesem Grund wurde in den drei erst genannten Registern ohne weitere Einschränkungen mit den Stichworten „*Tasimelton*“, „*Hetlioz*“, „*VEC-162*“ und „*BMS-214778*“ gesucht.

In dem Studienregister *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* wurde in den Rubriken „Title“, „Textfelder“, „Active Substance“ und „Product Name/Code“ nach der Intervention mit den Stichworten „Tasimelteon“, „Hetlioz“, „VEC-162“ und „BMS-214778“ und mit „ODER“ verknüpft. In dem Auswahlfeld „Trial Phase“ wurde eine Einschränkung auf die Phasen II, III und IV vorgenommen.

Die Treffer wurden nach MS-Excel exportiert und dort weiterverarbeitet. Die Auswahl der Studien erfolgte gemäß einer Einteilung der Studiendatenbankeinträge in zugehörige Rubriken.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliografische Literaturrecherche

Die Liste der im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurde von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als *nicht relevant* zuließ. In nachfolgenden Schritten wurde zunächst der Abstract, bei Unklarheiten der Volltext gesichtet und die Treffer bewertet. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden voneinander unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerter behoben. Um in den Studienpool der zu bewertenden Studien aufgenommen zu werden, mussten von den jeweiligen Studien alle Einschlusskriterien erfüllt sein.

Suche in Studienregistern

Die Treffer der Registersuche wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Tabelle 4-3) von zwei Personen unabhängig voneinander gesichtet und bewertet.

In *clinicaltrials.gov* mussten für den Einschluss von Studien folgende Kriterien in unterschiedlichen Rubriken erfüllt sein: *Study Types - Interventional*; „*Study Designs - Randomized*“. Zudem musste die Beschreibung in der Rubrik „*Conditions*“ der des Anwendungsgebietes „*Non-24 bei völlig blinden Erwachsenen*“ entsprechen und die in den Rubriken „*Interventions*“ und „*Title*“ beschriebenen Interventionen auf eine Therapie mit Tasimelteon schließen lassen.

Für den Einschluss von Studien aus *clinicaltrialsregister.eu* mussten folgende Auswahlkriterien erfüllt sein: „*Controlled*“ - *Yes*; „*Randomized*“ - *Yes*. Darüber hinaus mussten die Rubriken „*Term*“ sowie „*Medical Condition*“ auf das Anwendungsgebiet „*Non-24 bei völlig blinden Erwachsenen*“ schließen lassen. Die in der Rubrik „*Full Title*“ beschriebene Intervention musste auf eine Therapie mit Tasimelteon hindeuten.

Studien aus *International Clinical Trials Registry Search Portal* (ICTRP) wurden eingeschlossen, wenn in folgenden Rubriken bestimmte Kriterien erfüllt waren: „*Study Type*“ - *Interventional*; „*Allocation*“ - *Randomized*. Außerdem musste die „Rubrik „*Health Condition(s) or Problems Study*“ auf das Anwendungsgebiet „*Non-24 bei völlig blinden Erwachsenen*“ hindeuten. Die Angaben in den Kategorien „*Public Title*“ und „*Scientific Title*“ mussten auf eine Intervention mit Tasimelteon schließen lassen.

Studien aus PharmNet.Bund wurden eingeschlossen, wenn Angaben unter „*Full Title of the Trial*“, „*Lay Person Title*“ oder „*Abbreviated Title*“ ganz oder teilweise auf das Anwendungsgebiet „*Non-24 bei völlig blinden Erwachsenen*“ oder eine Intervention mit Tasimelteon schließen lassen.

Bei Unklarheiten wurde der Gesamteintrag gesichtet und über Ein- oder Ausschluss entschieden.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene flossen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und Behandlern ein. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht und im Registerbericht verglichen. Um weitere Verzerrungen zu beurteilen, wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen (Alter, Geschlecht, Konstitution, Begleiterkrankungen und -behandlungen) bewertet. Die Transparenz der Beschreibung und Durchführung der Methodik -auch von Interimsanalysen- und ggf. nachträgliche Änderungen wurden hierzu beurteilt. Bei der Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in *niedrig* oder *hoch* eingestuft. Eine Einteilung in *niedrig* wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, Analyse der Daten, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde als *niedrig* eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in *hoch*, *mäßig* und *gering*. RCT mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Bei RCT mit einem hohen Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet. Im Anschluss wurde die Evidenz für jeden vordefinierten Endpunkt mit *Beleg*, *Hinweis* oder *Anhaltspunkt* bewertet, um abschließend die Beleglage für den Zusatznutzen in Anlehnung an das Methodenpapier des IQWiG ableiten zu können (11).

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Informationen der eingeschlossenen Studien SET und RESET wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 in Anhang 4-E beschrieben. Dazu wurden Angaben zu Studienziel, Methodik (Angaben zu Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, Statistische Methoden) und Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht. Die Methodik der eingeschlossenen Studien, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen wurden in Tabelle 4-10, Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4

Patientencharakteristika

Um die Studienpopulation der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien SET und RESET zu charakterisieren wurden entsprechende demografische und krankheitsspezifische *Baseline*-Charakteristika beschrieben und dargestellt (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Patientencharakteristika

Patientencharakteristikum/Ausprägung	Statistische Maße	
	SET-Studie	RESET-Studie
Demografische und <i>Baseline</i> -Charakteristika der Patienten		
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)
Altersgruppen (Jahre) <ul style="list-style-type: none"> • 18-40 Jahre • 41-65 Jahre • > 65 Jahre 	N (%)	N (%)
Geschlecht <ul style="list-style-type: none"> • männlich • weiblich 	N (%)	N (%)
Ethnische Herkunft <ul style="list-style-type: none"> • amerikanisch-indisch oder Ureinwohner Alaskas • asiatisch • farbig, afrikanisch oder afrikanisch-amerikanisch • Hawaiianer oder andere Pazifik-Insulaner • weiß/kaukasisch • andere 	N (%)	N (%)
Ethnizität <ul style="list-style-type: none"> • Spanisch oder Latein-Amerikanisch • nicht spanisch oder Latein-amerikanisch 	N (%)	N (%)
Raucherstatus <ul style="list-style-type: none"> • nein • ja 	N (%)	N (%)
UQ-dTSD (h)	MW (SD), Median	MW (SD), Median
dTSD (h)	MW (SD), Median	MW (SD), Median
LQ-nTST (h)	MW (SD), Median	MW (SD), Median
nTST (h)	MW (SD), Median	MW (SD), Median
τ (aMT6s) (h)	MW (SD), Median	MW (SD), Median
τ (Cortisol) (h)	MW (SD), Median	MW (SD), Median
LQ-nTST: <i>Lower Quartile of Nighttime Total Sleep Time</i> (unteres Quartil der Nacht-Gesamtschlafzeit); UQ-dTSD: <i>Upper Quartile of Daytime Total Sleep Duration</i> (oberes Quartil der Tag-Gesamtschlafdauer); nTST: <i>Nighttime Total Sleep Time</i> (Nacht-Gesamtschlafzeit); dTSD: <i>Daytime Total Sleep Duration</i> (Tag-Gesamtschlafdauer); MoST: <i>Midpoint of Sleep Time</i> (Mittelpunkt des Schlafes)		

Beschreibung patientenrelevanter Endpunkte

Gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfo sind als patientenrelevante Nutzen-dimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Verträglichkeit* definiert. Im vorliegenden Dossier wurden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte dargestellt, die zu einer Bewertung dieser Nutzenaspekte und somit der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens in den aufgeführten Nutzendimensionen beitragen können.

Für den Vergleich der Ergebnisse der klinischen Endpunkte in der SET- und RESET-Studie wurden adäquate statistische Methoden verwendet. Für alle Endpunkte wurden die laut Verfo geforderten Kennzahlen und Effektschätzer dargestellt (10).

SET-Studie

Im Dossier wurden die Ergebnisse der folgenden Endpunkte der SET-Studie der Nutzendimension *Morbidität* dargestellt:

primärer Endpunkt

- Synchronisierung anhand des Melatonin-Metaboliten aMT6s im Urin
 - Anteil synchronisierter Studienteilnehmer

sekundäre Endpunkte

- Synchronisierung anhand des Cortisols im Urin
 - Anteil synchronisierter Studienteilnehmer
- Oberes Quartil der Tag-Gesamtschlafdauer (UQ-dTSD)
 - Veränderung der UQ-dTSD
 - Anteil Responder, definiert als $UQ-dTSD \geq 45$ min
 - Anteil Responder, definiert als synchronisiert (aMT6s) und $UQ-dTSD \geq 45$ min
- Unteres Quartil der Nacht-Gesamtschlafzeit (LQ-nTST)
 - Veränderung der LQ-nTST
 - Anteil Responder, definiert als $LQ-nTST \geq 45$ min
 - Anteil Responder, definiert als synchronisiert (aMT6s) und $LQ-nTST \geq 45$ min
- Anteil Responder mit *Sleep/Wake-Response*, definiert als
 - $UQ-dTSD \geq 45$ min und $LQ-nTST \geq 45$ min oder
 - $UQ-dTSD \geq 90$ min und $LQ-nTST \geq 90$ min (nur Studienteilnehmer ohne Schlafprobleme und *Naps*)

- Mittelpunkt des Schlafes (MoST)
 - Veränderung des MoST
 - Anteil Responder, definiert als $\text{MoST} \geq 30 \text{ min}$ ($\text{SD} \leq 2 \text{ Stunden}$)
 - Anteil Responder, definiert als synchronisiert (aMT6s) und $\text{MoST} \geq 30 \text{ min}$ ($\text{SD} \leq 2 \text{ Stunden}$)

- *Clinical Global Impression-Change* (CGI-C)
 - CGI-C
 - Anteil Responder, definiert als synchronisiert (aMT6s) und einer Veränderung des $\text{CGI-C} \leq 2 \text{ Punkte}$
 - Anteil Responder mit einer Verbesserung/keiner Verbesserung des CGI-C
 - deskriptive Analyse der sieben Einzelskalen

RESET-Studie

Im Dossier wurden die Ergebnisse der folgenden Endpunkte der RESET-Studie der Nutzendimension *Morbidität* dargestellt:

primärer Endpunkt

- Nicht-Synchronisierung anhand des Melatonin-Metaboliten aMT6s im Urin
 - Anteil nicht-synchronisierter Studienteilnehmer

sekundäre Endpunkte

- Nicht-Synchronisierung anhand des Cortisol im Urin
 - Anteil nicht-synchronisierter Studienteilnehmer

- Oberes Quartil der Tag-Gesamtschlafdauer (UQ-dTSD) und Tag-Gesamtschlafdauer (dTSD)
 - Veränderung der UQ-dTSD
 - Veränderung der dTSD

- Unteres Quartil der Nacht-Gesamtschlafzeit (LQ-nTST) und Nacht-Gesamtschlafzeit (nTST)
 - Veränderung der LQ-nTST
 - Veränderung der nTST
 - Anteil Non-Responder, definiert als nicht-synchronisiert (aMT6s) und Abnahme der $\text{nTST} \geq 30 \text{ min}$

- Mittelpunkt des Schlafes (MoST)
 - Veränderung des MoST
- Zeit bis zum ersten Rückfall
 - zirkadiane Zeit (%) bis zum ersten Rückfall, definiert als Verschlechterung der durchschnittlichen wöchentlichen nTST ≥ 45 min
 - Ist-Zeit (Wochen) bis zum ersten Rückfall

SET- und RESET-Studie

Im Dossier wurden die Ergebnisse der folgenden Endpunkte der Nutzendimension *Verträglichkeit* der SET- und RESET-Studie dargestellt:

- unerwünschte Ereignisse (UE)
- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE, die zum Tod führten
- UE nach Schweregrad *severe*
- SUE *by preferred term*
- *Severe UE by preferred term*
- UE von besonderem Interesse

Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte zur Morbidität

Schlaf ist sowohl in Bezug auf die Dauer als auch auf dessen Qualität für physiologische und psychische Prozesse des Menschen von zentraler Bedeutung. Das Konzept der Schlafqualität und dessen Messung ist sehr komplex (5). Generell werden mit der subjektiven und objektiven Ebene zwei Ebenen der Schlafqualität unterschieden. Die subjektive Ebene umfasst die Einschätzung des Schlafes sowie zu definierender Schlafparameter durch den Patienten. Hingegen werden auf der objektiven Ebene polysomnografisch messbare rationale Daten des Schlafes erhoben. Es ist zwar möglich den Schlaf mittels objektiver Parameter zu beurteilen, jedoch wird er individuell (subjektiv) erlebt.

Es gibt verschiedene Möglichkeiten die Schlaf-Wach-Gewohnheiten sowie die damit einhergehende Schlafqualität betroffener Personen abzubilden. Dazu gehört u. a. die Verwendung von Fragebögen (1). In der SET- und RESET-Studie wurden der Prä-Schlaf-Fragebogen (*Pre-Sleep Questionnaire, Pre-SQ*) und der Post-Schlaf-Fragebogen (*Post-Sleep Questionnaire, PSQ*) für die Abbildung der Schlafgewohnheiten, im Einzelnen durch Zeitpunkt, Dauer und Qualität des Schlafes am Tag und in der Nacht, verwendet (38, 39). Des Weiteren wurde jeder Studienteilnehmer gebeten, eine feste neunstündige Schlafzeit, die zwischen 21 Uhr und 1 Uhr beginnt, für die gesamte Studiendauer festzulegen.

Pre-SQ

Täglich, kurz vor dem zu Bett gehen, mussten die Studienteilnehmer ein *Interactive Voice Recording System* (IVRS) anrufen und die Fragen des Pre-SQ beantworten. Der Pre-SQ wurde verwendet, um die Anzahl der *Naps* und die Tag-Gesamtschlafzeit zu ermitteln (39). Ein *Nap* ist definiert als ein Schlafereignis, das während der 14-stündigen Wachphase, definiert als die Zeit zwischen präspezifizierter Aufstehzeit und täglicher Einnahme der Studienmedikation, des Studienteilnehmers stattfindet und länger als fünf Minuten dauert. Studienteilnehmer mussten die folgenden Fragen des Pre-SQ beantworten:

1. Wie viele *Naps* hatten Sie heute während der präspezifizierten Wachphase?
(Falls die Anzahl > 0 ist, dann weiter mit Frage 2)
2. Erster *Nap*: Wann war der Beginn des ersten *Nap*?
(Vormittags oder nachmittags)
3. Erster *Nap*: Wie lang dauerte der erste *Nap*?
(Angabe in Stunden und Minuten)
4. Zweiter *Nap*: Wann war der Beginn des zweiten *Nap*?
(Vormittags oder nachmittags)
5. Zweiter *Nap*: Wie lang dauerte der zweite *Nap*?
(Angabe in Stunden und Minuten)
6. Dritter *Nap*: Wann war der Beginn des dritten *Nap*?
(Vormittags oder nachmittags)
7. Dritter *Nap*: Wie lang dauerte der dritte *Nap*?
(Angabe in Stunden und Minuten)

Für alle weiteren *Naps* wurden Beginn und Dauer wie beschrieben dokumentiert.

PSQ

Mit Hilfe des PSQ wurde die Nacht-Gesamtschlafzeit der Studienteilnehmer erfasst (38). Dazu wurde die Schlafdauer und die Qualität des Schlafes während der zehnstündigen Schlafphase, definiert als die Zeit zwischen täglicher Einnahme der Studienmedikation und präspezifizierter Aufstehzeit, täglich mittels IVRS von den Studienteilnehmern übermittelt. Folgende Fragen mussten dazu beantwortet werden:

1. Haben Sie letzte Nacht geschlafen?
(Falls ja weiter mit Frage 2, falls nein weiter mit Frage 2a)
2. Wann sind Sie ins Bett gegangen?
(Vormittags oder nachmittags; weiter mit Frage 3)
- 2a. Haben Sie versucht, letzte Nacht ins Bett zu gehen?
(Falls ja weiter mit Frage 3a, falls nein beenden Sie IVRS)
3. Wie lange haben Sie gebraucht um einzuschlafen?
(Angabe in Stunden und Minuten; weiter mit Frage 4)
- 3a. Wann sind Sie ins Bett gegangen?
(Vormittags oder nachmittags; weiter mit Frage 4a)

4. Wie oft sind Sie während der Nacht aufgewacht?
(Anzahl; weiter mit Frage 5)
- 4a. Wie lange haben Sie versucht einzuschlafen?
(Angabe in Stunden und Minuten; Beenden des IVRS)
5. Wie lange sind Sie nach dem Einschlafen wach geblieben?
(Angabe in Stunden und Minuten; weiter mit Frage 6)
6. Wann sind Sie an diesem Tag aufgewacht?
(Vormittags oder nachmittags; weiter mit Frage 7)
7. Wie viele Stunden haben Sie letzte Nacht geschlafen?
(Angabe in Stunden und Minuten; weiter mit Frage 8)
8. Wie würden Sie die Qualität des Schlafes von letzter Nacht beschreiben?
(exzellent, gut, in Ordnung, schlecht; Beenden des IVRS)

Die täglich mittels Pre-SQ und PSQ erfassten Schlafzeiten und die Dauer des Schlafes wurden für die Berechnung des UQ-dTSD und dTSD, des LQ-nTST und nTST sowie des MoST in der SET- und RESET-Studie herangezogen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden die Endpunkte in die Kategorien Synchronisierung (Synchronisierung bzw. Nicht-Synchronisierung sowie Zeit bis zum ersten Rückfall (aMT6s und Cortisol) und Schlafparameter (UQ-dTSD/dTSD, LQ-nTST/nTST, *Sleep/Wake-Response*, MoST, CGI-C) unterteilt.

Synchronisierung

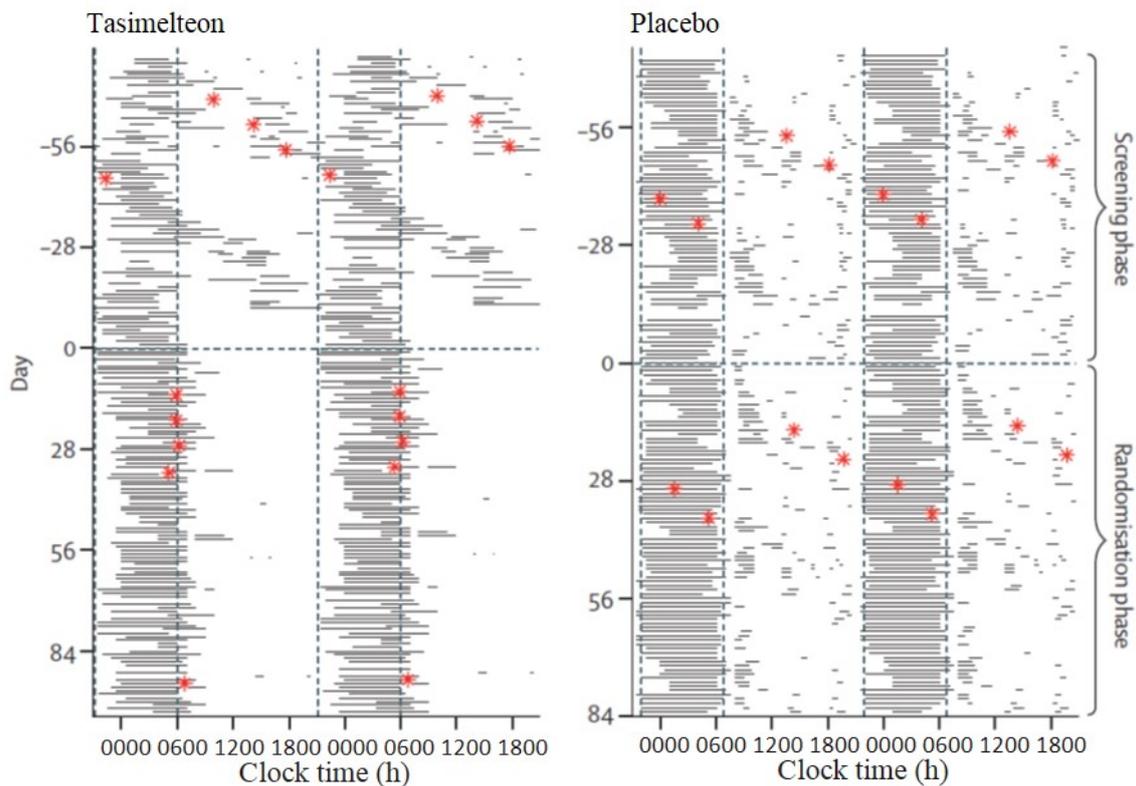
Synchronisierung und Nicht-Synchronisierung

Durch den Endpunkt Synchronisierung (SET-Studie) bzw. Nicht-Synchronisierung (RESET-Studie) wird die Anpassung des verschobenen zirkadianen Rhythmus‘ der Studienteilnehmer an den 24 Stunden-Rhythmus‘ bestimmt. Die τ -Länge, die Länge der zirkadianen Periode, ist interindividuell verschieden und weist Werte zwischen 23,8 bis 25,1 Stunden auf (13). Bei Menschen mit Lichtempfinden kommt es täglich zu einer Kalibrierung der individuellen zirkadianen Periode mit dem 24 Stunden-Rhythmus und folglich zu $\tau = 24,0$ Stunden (Abbildung 4-1, links). Bei völlig Blinden ist diese Kalibrierung gestört, sodass es sukzessive zu einer Abweichung der individuellen zirkadianen Periode vom Tag-Nacht-Rhythmus kommt. Bei Individuen mit Non-24 ist der zirkadiane Rhythmus, d. h. die Zeit, bis es vorübergehend zu einer Synchronisierung des individuellen Rhythmus‘ und des Tag-Nacht-Rhythmus‘ kommt, abhängig von der Ausprägung der Abweichung der τ -Länge von 24 Stunden. So beträgt der zirkadiane Rhythmus bei völlig blinden Menschen mit Non-24 mit einer τ -Länge von 24,3 Stunden 80 Tage, während sich der zirkadiane Rhythmus bei einer τ -Länge von 24,5 h auf 48 Tage beläuft (15, 16).

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 (43) (Modul 3.2.1).

Licht ist dabei der stärkste „Zeitgeber“. In einer früheren Studie (VP-VEC-162-2101) konnte gezeigt werden, dass es durch die Behandlung mit Tasimelteon zu einer Phasenverschiebung der Melatonin-Sekretion kommt. Vor allem Melatonin aber auch Cortisol sind dem zirkadianen Rhythmus unterworfen und sowohl im Urin als auch im Blutplasma messbar. Sie sind somit geeignet, um Aussagen über die Synchronisierung zu treffen (1, 2, 8). Invasive Messungen (z. B. Blutentnahmen) von Melatonin und Cortisol sind jedoch aus Gründen der praktischen Durchführbarkeit nicht möglich, weswegen stattdessen die Konzentrationsbestimmung von Melatonin und Cortisol im Urin vorgenommen wird. Bei den Sekretionsraten (ng/h) von 6-Sulfatoxy-Melatonin (aMT6s), einem Metabolit von Melatonin, und Cortisol im Urin handelt es sich um reliable Biomarker, die die Grundlage für die Berechnung der τ -Länge bilden (12, 19).

Eine Bestimmung der τ -Länge vor Studienanfang ist erforderlich, um zum einen den zirkadianen Rhythmus zu bestimmen und zum anderen um sicherzustellen, dass Studienteilnehmer bei Studienbeginn synchronisiert bzw. nicht synchronisiert waren. Dazu wurde über einen Zeitraum von 48 Stunden, alle vier Stunden am Tag bzw. alle acht bis zehn Stunden in der Nacht, Urinproben gesammelt. Die Probensammlung erfolgte über einen Zeitraum von vier Wochen während des *Screenings* und der Randomisierung der SET- und RESET-Studie. Anschließend wurden die Höhepunkte der Sekretionsraten von aMT6s und Cortisol ermittelt. Der Zeitpunkt der stärksten Sekretion ist die Akrophase. Physiologisch bzw. bei einer τ -Länge von 24 Stunden tritt die Akrophase circa dreieinhalb Stunden vor dem Aufwachen auf (Abbildung 4-1; rote Punkte (links)). Bei Menschen mit Non-24 ist folglich, in Abhängigkeit von der τ -Länge, der Zeitpunkt der Akrophase relativ zum Zeitpunkt des morgendlichen Aufwachens verschoben (Abbildung 4-1; rote Punkte (mitte und rechts)). Unter Einbezug der Zeitpunkte der Akrophasen von aMT6s und Cortisol wurden die τ -Längen der Studienteilnehmer berechnet.



Quelle: modifiziert nach Lockley et al., 2015. (16)

Abbildung 4-1: Raster Plot Aufzeichnung des Schlafes (schwarze Linien – Länge der Schlafepisoden) und der Akrophasen (rote Sterne)

In der SET-Studie galten Studienteilnehmer mit einer τ -Länge von $< 24,1$ Stunden (95 % KI schließt 24,0 Stunden ein) als synchronisiert. In der RESET-Studie wurde die Nicht-Synchronisation mit einer τ -Länge von $\geq 24,1$ Stunden (95 % KI $> 24,0$ Stunden) festgelegt.

Zeit bis zum ersten Rückfall

Die zirkadiane Zeit bis zum ersten Rückfall und die Ist-Zeit bis zum ersten Rückfall wurden in der RESET-Studie als sekundäre Endpunkte analysiert. Ein Rückfall ist definiert als Verminderung der wöchentlichen durchschnittlichen nTST relativ zur *Run-in*-Phase der RESET-Studie um mindestens 45 min, berechnet in den Einheiten der zirkadianen Zeit. Dies wird als Ist-Zeit bis zum Rückfall (Anzahl in Wochen) bezeichnet. Die zirkadiane Zeit bis zum ersten Rückfall wird wie folgt berechnet:

$$\circ \text{ Zirkadiane Zeit} = (\text{Ist-Zeit} / \text{Länge der zirkadianen Periode}) * 100$$

Die Länge der zirkadianen Periode wird auf Grundlage der τ -Länge, die während des *Screenings* der SET-Studie berechnet wurde, ermittelt.

Schlafparameter

Oberes Quartil der Tag-Gesamtschlafdauer (UQ-dTSD) und Tag-Gesamtschlafdauer (dTSD)

Um den Einfluss von Tasimelteon auf den zirkadianen Rhythmus zu messen, wurde sowohl die Tag-Gesamtschlafdauer (dTSD, *Daily Total Sleep Duration*) sowie das obere Quartil der Tag-Gesamtschlafdauer (UQ-dTSD, *Upper Quartile Daily Total Sleep Duration*) gemessen. Das UQ-dTSD beschreibt dabei die durchschnittliche Tag-Gesamtschlafdauer an den 25 % schlechtesten Tagen, in Bezug auf die Tag-Gesamtschlafzeit. Grundlage dieser Berechnungen war die tägliche Menge an Schlaf während des Tages (*Naps*), erfasst mittels Prä-SQ sowie die Summe der Tag-Schlafzeit (dTST, *Daily Total Sleep Time*). Die Endpunkte UQ-dTSD und dTSD sind PRO's (*patient-reported outcomes*) mit großer therapeutischer Relevanz.

Unteres Quartil der Nacht-Gesamtschlafzeit (LQ-nTST) und Nacht-Gesamtschlafzeit (nTST)

Da Individuen mit Non-24 gleichermaßen unter Störungen der Nacht- wie der Tagschlafzeit leiden und um die diesbezügliche Wirkung von Tasimelteon messen zu können, wurde analog zu UQ-dTSD und dTSD die Nacht-Gesamtschlafzeit (nTST, *Nighttime Total Sleep Time*) und das untere Quartil der Nacht-Gesamtschlafzeit (LQ-nTST, *Lower Quartile Nighttime Total Sleep Time*) ermittelt. Das LQ-nTST beschreibt dabei die durchschnittliche Nacht-Gesamtschlafzeit an den 25 % schlechtesten Nächten in Bezug auf die Nacht-Gesamtschlafdauer. Die Gesamtschlafzeit (TST, *Total Sleep Time*) ist die Summe sämtlicher REM- und Non-REM-Schlafstadien während einer Schlafepisode (4). Grundlage dieser Berechnungen war die täglich mittels PSQ ermittelte Nacht-Gesamtschlafzeit. Die Endpunkte nTST und LQ-nTST sind PRO's mit großer therapeutischer Relevanz.

Sleep/Wake-Response

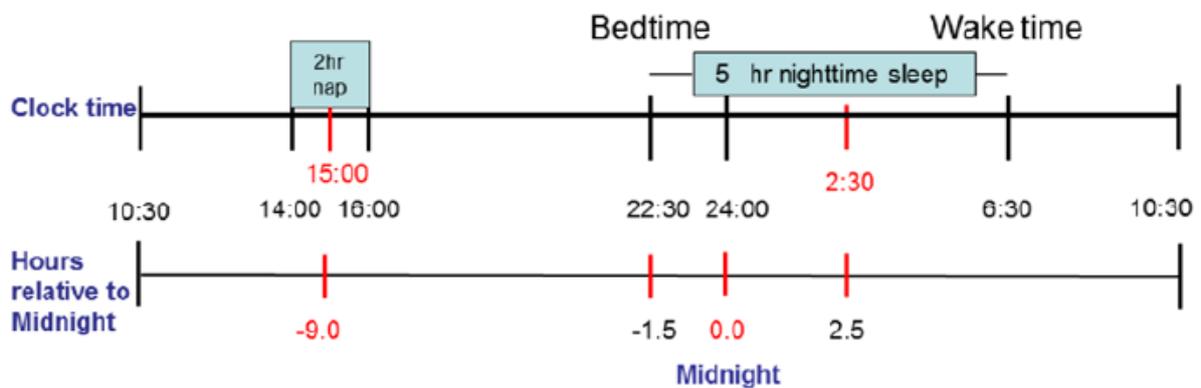
Um den Effekt von Tasimelteon sowohl auf die Tag- als auch auf die Nachtschlafzeit zu zeigen und um zu belegen, dass eine Verbesserung der Nacht-Gesamtschlafdauer nicht mit erhöhter Schläfrigkeit am Tag einhergeht, wurden die Endpunkte UQ-dTSD und LQ-nTST kombiniert und als *Sleep/Wake-Response* analysiert. Als Responder galten Studienteilnehmer der SET-Studie bei gleichzeitiger Verlängerung der UQ-dTSD und LQ-nTST um mindestens 90 Minuten. Zusätzlich zu diesem wurde ein Schwellenwert von mindestens 45 Minuten verwendet. Der Endpunkt ist ein PRO mit großer therapeutischer Relevanz.

Mittelpunkt des Schlafes (MoST)

Ein weiterer wichtiger Parameter zur Bemessung der Schlafqualität sind Dauer und Zeitpunkt der einzelnen Schlafphasen relativ zur Zubettgehzeit. Dies misst der Parameter Mittelpunkt des Schlafes (MoST, *Midpoint of Sleep*). Mit Hilfe des MoST wird die durchschnittliche Schlafzeit relativ zu einem individuellen, gewünschten Zeitraum eines festgelegten Schlafes für eine zirkadiane Periode bestimmt. Die Berechnung des MoST eines Kalendertages erfolgt anhand der Daten des Pre-SQ und des PSQ. Der Mittelpunkt des Schlafes für einen Kalendertag wurde für jeden Tag berechnet (von 12 Stunden vor bis 12 Stunden nach der Zubettgehzeit).

Der Mittelpunkt und die Gewichtung, d. h. die Länge einer jeden Schlafepisode, wurden für jede Schlafepisode kalkuliert. Die gesamte Schlafzeit in 24 Stunden bildete die Summe aller Schlafepisoden in 24 Stunden. Jeder individuellen Schlafepisode wurde eine Gewichtung zugeteilt, relativ zum Abschnitt des 24 Stunden Schlafes wo diese vorkam. Der Durchschnitt der täglichen MoST-Werte wurde zwischen *Screening* und Post-Randomisierung verglichen. Bei einem normalen zirkadianen Rhythmus und einem Nachtschlaf von 7-8 h ohne tägliche *Naps* liegt der MoST bei 3,5 bis 4. Patienten mit *Naps* am Nachmittag und frühem Aufwachen haben einen kleinen oder negativen MoST.

Anhand des gezeigten Beispiels (Abbildung 4-2) wird die Kalkulation des MoST erläutert.



Quelle: eigene Darstellung Vanda Pharmaceuticals Inc.

Abbildung 4-2: Zeitplan für die Berechnung des MoST

Es wurde ein Nacht-Schlaf von 5 h zwischen 22.30 Uhr und 6.30 Uhr und ein *Nap* (Beginn 8.05 Uhr) von ca. 2 h angegeben. Die Mittelpunkte dieser Schlafepisoden sind rot dargestellt.

Berechnung Mittelpunkt des Schlafes (MoST)

- $TST = 2 \text{ h} + 5 \text{ h} = 7 \text{ h}$
- gewichteter Tagschlaf = Mittelpunkt * (Länge des *Naps*/TST)
 $-9 * (2/7) = -2,57$
- gewichteter Nachtschlaf = Mittelpunkt * (Länge des Schlafes/TST)
 $2,5 * (5/7) = 1,78$
- Mittelwert gewichteter Nachtschlaf und gewichteter *Nap*
 $= -0,395$
- Zubettgehzeit = $24 - 22,5 = 1,5$
- $MoST = 1,5 + (-0,395) = 1,105$

Im genannten Beispiel ist der MoST 1,105.

Sowohl in der SET- als auch in der RESET-Studie wurden die Ergebnisse des sekundären Endpunktes MoST analysiert.

Clinical Global Impression-Change (CGI-C)

Mit Hilfe des CGI wird der klinische Gesamteindruck durch einen Prüfarzt bewertet (3). In die Gesamtbeurteilung gehen die Symptomschwere, das Therapieansprechen und die Wirksamkeit der Therapie sowie Beziehungen und die Ausübung täglicher Aktivitäten, ein. Der Prüfarzt bewertet den Gesamteindruck der Veränderungen im neurologischen Status und Allgemeinzustand des Patienten nach Studientherapie im Vergleich zum Zustand vor der Therapie auf einer Siebenpunkte-Skala (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Siebenpunkte-Skala mit Kategorisierung

1	Sehr starke Verbesserung	Deutlich besser, wesentliche Verbesserung; nahezu keine Symptome von Insomnie oder exzessive Tagesschläfrigkeit (EDS; <i>Excessive Daytime Sleepiness</i>); Beziehungen können sich verbessert haben, die Ausübung täglicher Aktivitäten kann verbessert sein
2	Starke Verbesserung	Bedeutend besser, mit deutlicher Reduktion in Insomnie oder EDS; Insomnie oder EDS noch möglich; Beziehungen können sich verbessert haben, die Ausübung täglicher Aktivitäten kann verbessert sein
3	Geringe Verbesserung	Geringfügig besser; Insomnie oder EDS geringfügig verbessert; stellt sehr geringe Veränderung in klinischem Grundzustand dar
4	Keine Verbesserung	Symptomen bleiben im Wesentlichen unverändert
5	Geringe Verschlechterung	Geringfügig schlechter; Insomnie oder EDS geringfügig verschlechtert; stellt sehr geringe Veränderung in klinischem Grundzustand dar
6	Starke Verschlechterung	Bedeutend schlechter, mit deutlichem Anstieg in Insomnie oder EDS; Beziehungen und die Ausübung täglicher Aktivitäten können leiden
7	Sehr starke Verschlechterung	Schwere Verschlimmerung von Symptomen; Insomnie oder EDS stark schlechter; Beziehungen und die Ausübung täglicher Aktivitäten können leiden

Dieser Endpunkt wird im Dossier nur für die SET-Studie dargestellt. Zusätzlich zur deskriptiven Analyse des CGI-C wurden die Veränderung des CGI-C sowie Responder-Analysen durchgeführt. Studienteilnehmer wurden als Responder definiert, wenn Sie synchronisiert (aMT6s) waren und eine Veränderung des Punktwertes im Studienverlauf von ≤ 2 Punkten aufwiesen oder die Studienteilnehmer eine Verbesserung/keine Verbesserung des CGI-C unabhängig ihrer Synchronisierung hatten. Eine Verbesserung war mit einer Veränderung des CGI-C-Score von ≤ 3 Punkten im Studienverlauf definiert.

Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte zur *Verträglichkeit*

Alle Arzneimittel üben neben erwünschten auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper aus. Die Bedeutung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist abhängig von ihrer Schwere, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung.

Die Endpunkte zu *Verträglichkeit* wurden nach den MedDRA-Kriterien (Version 13) erfasst und sind somit gemäß internationaler Standards erfasst und validiert.

Es werden folgende Endpunkte der Nutzendimension *Verträglichkeit* der SET- und RESET-Studie dargestellt:

- unerwünschte Ereignisse (UE)
- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE, die zum Tod führten
- UE nach Schweregrad *severe*
- *SUE by preferred term*
- *Severe UE by preferred term*
- UE von besonderem Interesse

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse kann zu einer Veränderung der ursprünglich gewählten Therapie oder ihrem Abbruch führen, womit eine Verminderung der Effektivität einer Behandlung einhergehen kann. Zudem können unerwünschte Ereignisse die *Compliance* vermindern und auf diese Weise mittelbar die Wahrscheinlichkeit eines Behandlungserfolgs reduzieren.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Allgemeinen, aber auch speziell im Hinblick auf Arzneimittel zur Behandlung der Non-24 bei völlig blinden Erwachsenen, können zudem in Abhängigkeit von ihrer Schwere und Häufigkeit die Lebensqualität von Patienten sowohl unmittelbar als auch mittelbar beeinträchtigen. Die Lebensqualität kann dabei unmittelbar aufgrund der Symptomatik der unerwünschten Arzneimittelwirkungen beeinflusst werden, während mittelbare negative Einflüsse auf die Lebensqualität durch eine Verminderung der Effektivität der Behandlung und einer Progredienz der Grunderkrankungen auftreten können.

Auswertung der Endpunkte für die Nutzendimensionen *Morbidität* und *Verträglichkeit*

In der berücksichtigten SET- und RESET-Studie wurden alle Analysen bezüglich der *Morbidität* und *Verträglichkeit* gemäß dem statistischen Analyseplan (SAP) auf Basis der ITT-Population, *Analysis*-Population oder *Safety*-Population ausgewertet (33, 34). Die ITT-Population waren alle randomisierten Patienten der jeweiligen Studie, die eine kalkulierte τ -Länge zum Zeitpunkt Post-Randomisierung hatten. Die *Analysis*-Population, die nur in der SET-Studie verwendet wurde, schloss alle Patienten der ITT-Population ein, von denen es mindestens 70 % nTST-Daten einer zirkadianen Periode während *Screening* und Post-Randomisierung gab. Die Anzahl der Tage mit nTST-Daten während *Screening* und Post-Randomisierung muss mindestens mit der Anzahl an Tagen, die 70 % einer zirkadianen Periode ausmachen, übereinstimmen (40, 41). Die *Safety*-Population der SET-Studie waren alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die *Safety*-Population der RESET-Studie wurden für die *Run-in*-Phase und die randomisierte Absetzungs-Phase dieser Studie getrennt definiert. Die *Safety*-Population der *Run-in*-Phase und der randomisierten Absetzungs-Phase bestand aus allen Patienten der jeweiligen Phase, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z.B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Bewertung auf der Grundlage der Effektivitätsstudie SET sowie der Absetzungs-Studie RESET erfolgte, die im Studienaufbau und -design heterogen waren.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

In der SET-Studie wurden folgende Sensitivitätsanalysen für ausgewählte sekundäre Endpunkte durchgeführt:

- Verbesserung UQ-dTSD ≥ 90 min und LQ-nTST ≥ 90 min (*Sleep/Wake-Response*) bei Studienteilnehmern mit signifikanten Schlafproblemen zu *Baseline*

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. *Analysing data and undertaking meta-analyses*. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. *Measuring inconsistency in meta-analyses*. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Für den Endpunkt *Sleep/Wake-Response*, definiert mit einer Verbesserung von UQ-dTSD ≥ 90 min und LQ-nTST ≥ 90 min wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Für diese Analyse wurden ausschließlich Studienteilnehmer mit signifikanten Problemen des Tag- und Nachtschlafes zu *Baseline* herangezogen. Per Definition waren das Studienteilnehmer, die eine Differenz von mindestens 90 min zwischen dem oberen und unteren Quartil der nTST und dTSD zu *Baseline* aufzeigten.

In der RESET-Studie wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

1. Nicht-Synchronisierung (aMT6s) nach Ausschluss von Patienten in der SET-Studie, die durch Placebo synchronisiert wurden
2. Zirkadiane Zeit bis zum ersten Rückfall, definiert als Verschlechterung der durchschnittlichen wöchentlichen nTST ≥ 60 min

Es wurde eine Sensitivitätsanalyse zum primären Endpunkt Nicht-Synchronisierung (aMT6s) der RESET-Studie durchgeführt. Dazu erfolgte der Ausschluss eines Studienteilnehmers, der dem Placebo-Behandlungsarm der SET-Studie zugeteilt und anschließend als synchronisiert kategorisiert wurde.

Eine weitere Sensitivitätsanalyse wurde für den sekundären Endpunkt zirkadiane Zeit bis zum ersten Rückfall durchgeführt. Dabei wurde der Rückfall als eine Verschlechterung der durchschnittlichen wöchentlichen TST von ≥ 60 min definiert.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

A priori waren die folgenden Subgruppen mit Stratifizierungen und Trennpunkten festgelegt:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< 50 Jahre vs. ≥ 50 Jahre)
- Ethnizität (Kaukasier vs. nicht-Kaukasier)
- BMI (< 25 kg/m² vs. ≥ 25 kg/m² bis < 30 kg/m² vs. ≥ 30 kg/m²)
- Raucherstatus (Raucher vs. Nicht-Raucher)
- Verwendung Beta-Blocker (ja vs. nein)
- Synchronisierung (ja vs. nein; nur für die Endpunkte UQ-dTSD, LQ-nTST, MoST und CGI-C)

Es wurden für alle Subgruppen Interaktionstests durchgeführt. Für dichotome Endpunkte wurde die logistische Regression und für alle kontinuierlichen Endpunkte das ANCOVA/ANOVA-Modell verwendet. Ein Niveau von $\alpha = 0,05$ des Interaktionstests wurde entsprechend dem IQWiG-Methodenpapier Version 4.2 (11) als Beleg und ein Niveau von $\alpha = 0,20$ als Hinweis auf einen effektmodifizierenden Effekt gewertet. Wurde in einer Subgruppe durch einen Interaktionstest signifikant unterschiedliche Effekte ermittelt ($p \leq 0,2$), wurden die Ergebnisse zu den jeweiligen Endpunkten detailliert dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und völlig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
SET (NCT01163032)	ja	ja	abgeschlossen	08/2010-11/2012 (bis zu 26 Wochen)	a) Tasimelton 20 mg p. o. b) Placebo
RESET (NCT01430754)	ja	ja	abgeschlossen	09/2011-12/2012 (20 bis 24 Wochen)	<u>Prä-Randomisierungs-Phase:</u> a) Tasimelton 20 mg p. o. <u>Randomisierungs-Absetzungs-Phase:</u> a) Tasimelton 20 mg p. o. b) Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 02.05.2016

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
nicht zutreffend	-

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

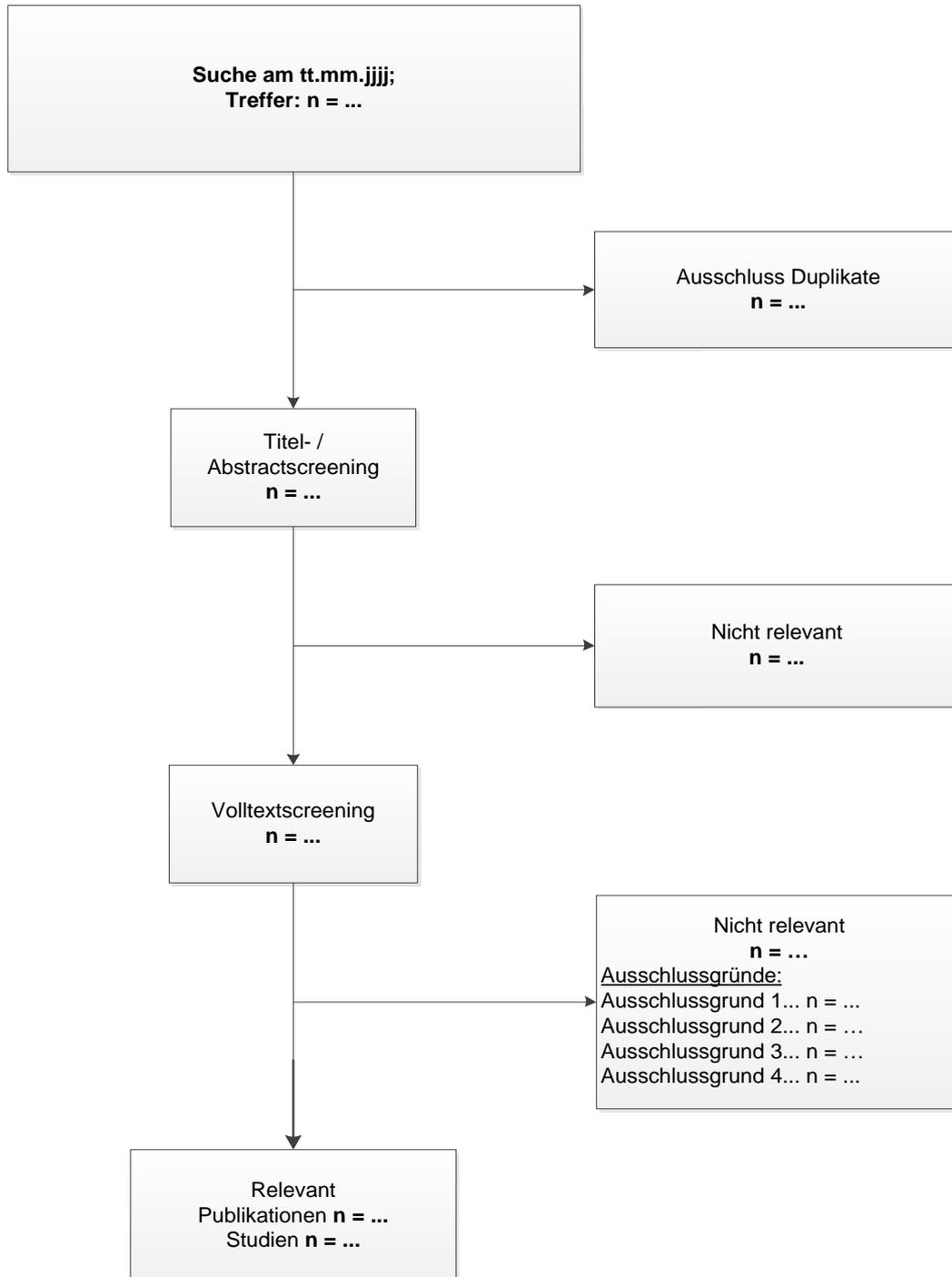


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

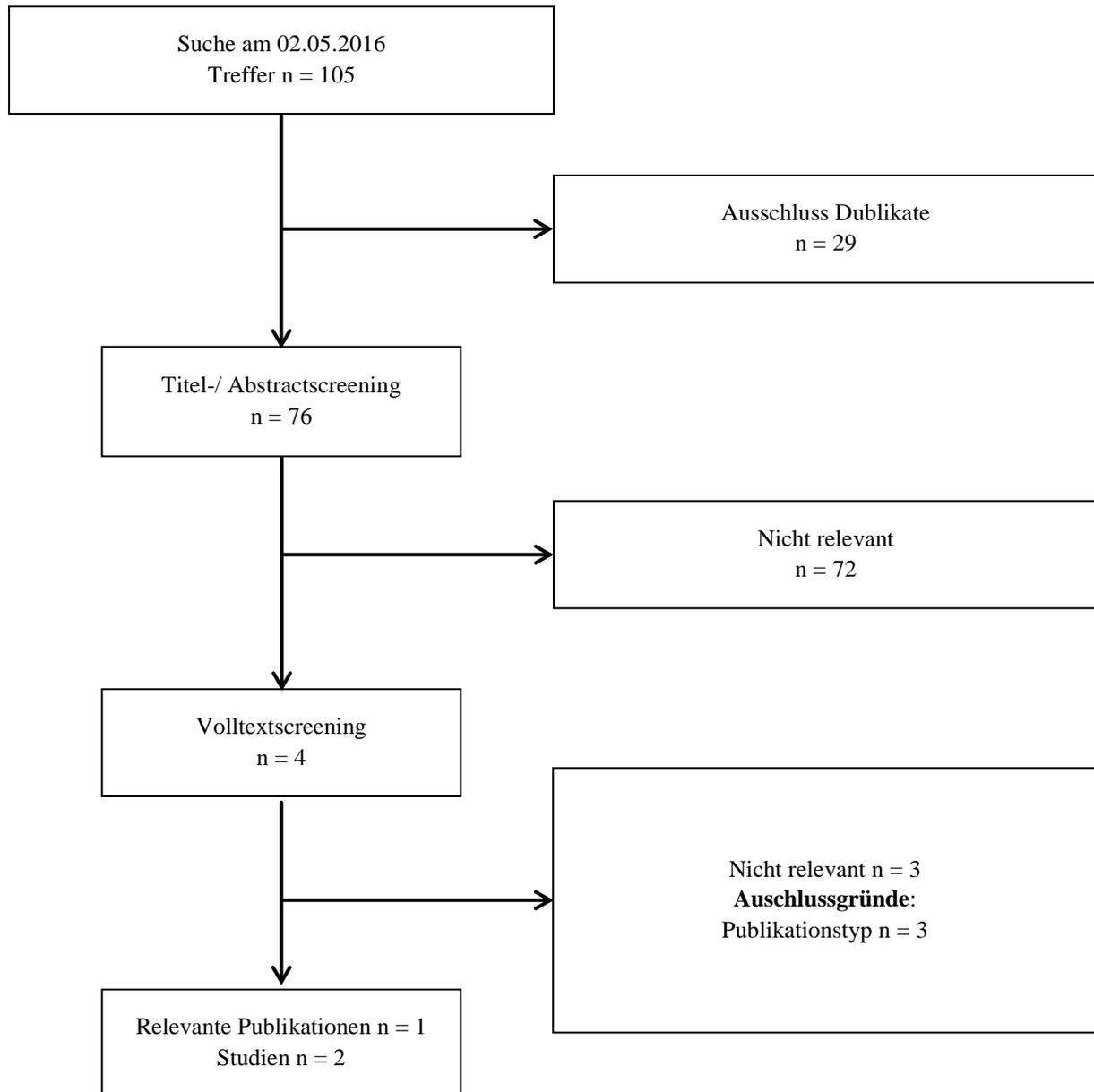


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde eine bibliografische Literaturrecherche zur Identifizierung von relevanten Studien mit Tasimelteon in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der *Cochrane*-Datenbank *Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)* durchgeführt.

Die am 02.05.2016 durchgeführte Suche nach RCT ergab insgesamt 105 Treffer. Nach automatischen und händischem Ausschluss von Duplikaten wurden die verbliebenen Publikationen anhand ihres Titels oder des Abstracts (definierte Einschlusskriterien Abschnitt 4.2.2) gesichtet. 72 Treffer wurden durch Titel bzw. Abstract als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Von den übrigen Publikationen wurde der Volltext gesichtet.

Es konnten anhand der bibliografischen Literaturrecherche eine relevante Publikation mit zwei relevanten Studien identifiziert werden.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
SET	<u>clinicaltrials.gov</u> NCT01163032 (26) <u>ICTRP</u> NCT01163032 (28) <u>PharmNet.Bund</u> 2011-000281-35 (25) <u>EU CTR</u> NCT01163032 (27)	ja	ja	abgeschlossen
RESET	<u>clinicaltrials.gov</u> NCT01430754 (29) <u>ICTRP</u> NCT01430754 (30)	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 02.05.2016

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
SET	ja	ja	nein	ja (41)	ja (25-28)	ja (15, 16)
RESET	ja	ja	nein	ja (40)	ja (29, 30)	ja (15, 16)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-	-	-	-	-	-	-
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakter- istika, z. B. Schwere- grad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobach- tung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SET	RCT, zweiarmig (1:1) doppelt-maskiert placebo-kontrolliert multizentrisch Phase III	völlig blinde Erwachsene mit Non-24	Tasimelton n = 42 Placebo n = 42	26 Wochen	USA, Deutschland 8/2010 - 12/2012	<u>Primärer Endpunkt</u> <ul style="list-style-type: none"> • Synchronisierung (aMT6s) <u>Sekundäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Synchronisierung (Cortisol) • UQ-dTSD <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung der UQ-dTSD ○ Anteil Responder, definiert als UQ-dTSD ≥ 45 min ○ Anteil Responder, definiert als synchronisiert (aMT6s) und UQ-dTSD ≥ 45 min • LQ-nTSD <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung der LQ-nTST ○ Anteil Responder, definiert als LQ-nTST ≥ 45 min ○ Anteil Responder, definiert als synchronisiert (aMT6s) und LQ-nTST ≥ 45 min • <i>Sleep/Wake-Response</i>, definiert als <ul style="list-style-type: none"> ○ Verbesserung des UQ-dTSD ≥ 45 min^a und LQ-nTST ≥ 45 min^a oder UQ-dTSD ≥ 90 min und LQ-nTST ≥ 90 min • MoST <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung des MoST

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobach- tung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil Responder, definiert als MoST ≥ 30 min (SD ≤ 2 Stunden) ○ Anteil Responder, definiert als synchronisiert (aMT6s) und MoST ≥ 30 min (SD ≤ 2 Stunden) ● CGI-C <ul style="list-style-type: none"> ○ CGI-C ○ Anteil Responder, definiert als synchronisiert (aMT6s) und Veränderung des CGI-C ≤ 2 Punkte ○ Anteil Responder, definiert als Verbesserung/Keine Verbesserung des CGI-C-Score ○ deskriptive Analyse ● Unerwünschte Ereignisse
RESET	RCT, zweiarmig (1:1), doppelt-maskiert, placebo-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	völlig blinde Erwachsene mit Non-24	Tasimelton n = 10 Placebo n = 10	20-24 Wochen	USA 9/2011 - 11/2012	<p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Nicht-Synchronisierung (aMT6s) <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Nicht-Synchronisierung (Cortisol) ● UQ-dTSD und dTSD <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung der UQ-dTSD und dTSD ● LQ-nTSD und nTST

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobach- tung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/cross- over etc.>	<relevante Charakter- istika, z. B. Schwere- grad>				<ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung der nTST und LQ-nTST ○ Anteil Non-Responder, definiert als nicht-synchronisiert (aMT6s) und nTST \geq 30 min • MoST <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung des MoST • Zeit bis zum ersten Rückfall <ul style="list-style-type: none"> ○ zirkadiane Zeit (%), definiert als Verschlechterung der nTST \geq 45 min ○ Ist-Zeit (Wochen), definiert als Verschlechterung der nTST \geq 45 min • Unerwünschte Ereignisse
<p>aMT6s: 6-Sulfatoxy-Melatonin; CGI-C: <i>Clinical Global Impression-Change</i>; dTSD: <i>Daytime Total Sleep Duration</i> (Tag-Gesamtschlafdauer); LQ-nTST: <i>Lower Quartile of Nighttime Total Sleep Time</i> (unteres Quartil der Nacht-Gesamtschlafzeit); nTST: <i>Nighttime Total Sleep Time</i> (Nacht-Gesamtschlafzeit); MoST: <i>Midpoint of Sleep Time</i> (Mittelpunkt des Schlafes); UQ-dTSD: <i>Upper Quartile of Daytime Total Sleep Duration</i> (oberes Quartil der Tag-Gesamtschlafdauer)</p>						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tasimelton	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
SET	20 mg Kapsel p. o. qd für 26 Wochen	Kapsel p. o. qd für 26 Wochen	<p><u>Prä-Randomisierungs-Phase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Screening</i> • τ-Bestimmung • In-Phase-Transitions-Phase <p><u>Randomisierungs-Phase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tasimelton (p. o.) 20 mg qd oder Placebo (p. o.) qd • Die Einnahme erfolgte ca. eine Stunde vor der Schlafenszeit mit Wasser. Die Kapseln haben ein identisches Aussehen und wurden oral über einen Zeitraum von 26 Wochen eingenommen. <p><u>Zuordnung in Randomisierungs- oder Open-Label-Extension-Phase in Abhängigkeit von der τ-Länge</u> (und Erfüllung der anderen Einschlusskriterien)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deutschland: Teilnahme an Randomisierungs-Phase gefolgt von <i>Open-Label-Extension-Phase</i> (nach Auswaschphase) oder direkte Teilnahme an <i>Open-Label-Extensions-Phase</i> (abhängig von τ-Länge) • USA: Teilnahme an Randomisierungs-Phase oder <i>Open-Label-Extension-Phase</i> (abhängig von τ-Länge) <p><u>nach Abschluss der Randomisierungs-Phase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Deutschland: <i>Open-Label-Extension-Phase</i> • USA: Studienteilnahme an RESET-Studie oder VP-VEC-162-3204
RESET	20 mg Kapsel p. o. qd für 8 Wochen	Kapsel p. o. qd für 8 Wochen	<p>Studienteilnehmer, die für die SET-Studie gescreent oder bereits teilgenommen und die eine τ-Länge > 24 Stunden (95 %-KI schließt 24 Stunden nicht ein) haben und die Ein- und Ausschlusskriterien für die RESET-Studien erfüllen, waren geeignet für das <i>Screening</i> und können an dieser Studie teilnehmen.</p> <p><u>Prä-Randomisierungsphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Run in-Phase</i>: Tasimelton (p. o.) 20 mg qd für 6 Wochen • τ-Bewertungsphase: Tasimelton (p. o.) 20 mg qd für 6 Wochen <p><u>Randomisierungs-Absetzungs-Phase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tasimelton (p. o.) 20 mg qd oder Placebo (p. o.) qd für 8 Wochen

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	SET ^a		RESET	
	Tasimelteon	Placebo	Tasimelteon	Placebo
Gruppe (n, %)				
N	42 [38]	42 [34]	10	10
Alter (Jahre)				
MW (SD)	50,8 (12,63) [51,0 (12,70)]	50,7 (13,15) [51,4 (13,33)]	51,3 (12,87)	52,1 (12,01)
Altersgruppen (Jahre)				
• 18 – 40	10 (23,8) [9 (23,7)]	9 (21,4) [7 (23,7)]	1 (10,0)	2 (20,0)
• 41 – 65	29 (69,0) [26 (68,4)]	28 (66,7) [23 (67,6)]	7 (70,0)	8 (80,0)
• > 65	3 (7,1) [3 (7,9)]	5 (11,9) [4 (11,8)]	2 (20,0)	0 (0,0)
Geschlecht				
• männlich	24 (57,1) [21 (55,3)]	25 (59,5) [19 (55,9)]	6 (60,0)	6 (60,0)
• weiblich	18 (42,9) [17 (44,7)]	17 (40,5) [15 (44,17)]	4 (40,0)	4 (40,0)
Ethnische Herkunft				
• amerikanisch-indisch oder indigenes Volk Alaskas	0 (0,0) [0 (0,0)]	1 (2,4) [0 (0,0)]	0 (0,0)	0 (0,0)
• asiatisch	1 (2,4) [1 (2,6)]	0 (0,0) [0 (0,0)]	0 (0,0)	0 (0,0)
• farbig oder afrikanisch oder afrikanisch-amerikanisch	4 (9,5) [4 (10,5)]	6 (14,3) [4 (11,8)]	0 (0,0)	1 (10,0)
• Hawaiianer oder andere Pazifik-Insulaner	0 (0,0) [0 (0,0)]	0 (0,0) [0 (0,0)]	0 (0,0)	0 (0,0)
• weiß/kaukasisch	36 (85,7) [32 (84,2)]	34 (81) [29 (85,3)]	9 (90,0)	9 (90,0)
• andere	1 (2,4) [1 (2,6)]	1 (2,4) [1 (2,9)]	1 (10,0)	0 (0,0)
UQ-dTSD (h)				
MW (SD)	2,3 (1,66) [2,2 (1,62)]	2,5 (1,71) [2,6 (1,75)]	0,956 (1,1055)	0,994 (0,9025)
Median	2,0 [1,7]	2,1 [2,2]	0,869	0,891

Studie	SET ^a		RESET	
	Tasimelton	Placebo	Tasimelton	Placebo
dTSD (h)				
MW (SD)	0,9 (0,77) [0,8 (0,76)]	1,0 (0,74) [1,0 (0,78)]	0,340 (0,4479)	0,353 (0,2809)
Median	0,6 [0,6]	0,8 [0,8]	0,268	0,310
LQ-nTST (h)				
MW (SD)	3,2 (1,19) [3,3 (1,15)]	3,2 (1,61) [3,2 (1,62)]	5,512 (0,9390)	5,344 (1,3608)
Median	3,4 [3,4]	3,0 [3,0]	5,356	5,267
nTST (h)				
MW (SD)	5,2 (1,04) [5,3 (1,07)]	5,4 (1,27) [5,4 (1,13)]	6,812 (0,8605)	6,801 (1,0267)
Median	5,2 [5,2]	5,2 [5,1]	6,919	6,946
τ (aMT6s) (h)				
MW (SD)	24,5 (0,16) [24,5 (0,15)]	24,5 (0,17) [24,5 (0,18)]	24,00 (0,043)	23,99 (0,033)
Median	24,5 [25,53]	24,4 [24,39]	24,00	23,99
τ (Cortisol) (h)				
MW (SD)	24,5 (0,25) [24,5 (0,25)]	24,4 (0,33) [24,4 (0,25)]	24,01 (0,085)	23,99 (0,080)
Median	24,5 [24,5]	24,4 [24,4]	24,01	24,00
a: ITT-Population [Analysis-Population] aMT6s: 6-Sulfatoxy-Melatonin; LQ-nTST: <i>Lower Quartile of Nighttime Total Sleep Time</i> (unteres Quartil der Nacht-Gesamtschlafzeit); nTST: <i>Nighttime Total Sleep Time</i> (Nacht-Gesamtschlafzeit); dTSD: <i>Daytime Total Sleep Duration</i> (Tag-Gesamtschlafdauer); MoST: <i>Midpoint of Sleep Time</i> (Mittelpunkt des Schlafes); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UQ-dTSD: <i>Upper Quartile of Daytime Total Sleep Duration</i> (oberes Quartil der Tag-Gesamtschlafdauer) Quellen: (32); (40)				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die SET- und RESET-Studie sind zweiarmige, doppelt-maskierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, randomisierte (1:1) Phase III Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit bzw. der Langzeitwirkung und der Sicherheit von Tasimelton (Tabelle 4-10). Bei der RESET-Studie handelt es sich um eine Absetzungs-Studie, die zumindest eine vorherige Teilnahme an der SET-Studie *Screening*-Phase voraussetzt.

Die Studienteilnehmer waren völlig blinde Erwachsene mit diagnostizierter Non-24. Einschlusskriterien für die Studienteilnahme an der SET-Studie war eine Altersspanne zwischen 18 und 75 Jahren, ein BMI zwischen $\geq 18 \text{ kg/m}^2$ und $\leq 33 \text{ kg/m}^2$ sowie völlige Blindheit (ohne Wahrnehmung von Licht). Weitere Kriterien waren die Diagnose der Non-24 und eine τ -Länge von mindestens 24,25 Stunden mit einer unteren Grenze des 95 %-KI von >24 Stunden und einer oberen Grenze des 95 %-KI von $<24,9$ Stunden. Die τ -Länge wurde mittels linearer Regression anhand der Höhepunkte der Sekretionsraten von aMT6s im Urin über einen Zeitraum von vier Wochen kalkuliert. Um an der RESET-Studie teilnehmen zu können, mussten die Studienteilnehmer erfolgreich gescreened worden sein oder bereits an der SET-Studie teilgenommen haben. Weitere Einschlusskriterien der RESET-Studie waren eine τ -Länge von mindestens 24,1 Stunden (untere Grenze des 95 %-KI von $> 24,0$ Stunden).

Die SET-Studie war in folgende Phasen untergliedert: Prä-Randomisierungsphase, Randomisierungsphase und *Open-Label-Extension*-Phase. Die Prä-Randomisierungsphase dauerte ca. fünf bis sechs Wochen und bestand aus den Abschnitten *Screening*, τ -Bestimmungssegment und dem „*variable length in-phase transition*“-Segment. Während des *Screenings* wurde zunächst die Teilnahmeberechtigung der Studienteilnehmer geprüft. Die Studienteilnehmer wurden außerdem gebeten, eine bevorzugte neunstündige Schlafzeit für die gesamte Studiendauer zu definieren und somit die Zubettgehzeit und die tägliche Einnahme der Studienmedikation festzulegen. Während der τ -Bestimmungsphase wurde der Urin der Studienteilnehmer über einen Zeitraum von 48 Stunden für ca. vier Wochen gesammelt und die Konzentration des Melatonin-Metaboliten aMT6s und von Cortisol bestimmt. Während des „*variable length in-phase transition*“-Segments warteten die Studienteilnehmer auf den Beginn ihrer Behandlung, d. h. bis ihr zirkadianer Rhythmus mit der zuvor festgelegten Zubettgehzeit übereinstimmte. Nach der Prä-Randomisierungsphase folgte die Randomisierungsphase mit einer Behandlungsdauer von 26 Wochen, bei der die Studienteilnehmer entweder 20 mg Tasimelteon oder Placebo einmal täglich zur selben Zeit, ca. eine Stunde vor der Zubettgehzeit, einnahmen.

Studienteilnehmer in den USA, die für die Studienteilnahme geeignet waren, konnten an der Randomisierungsphase oder der *Open-Label-Extension*-Phase teilnehmen (in Abhängigkeit ihrer τ -Länge). Studienteilnehmer in Deutschland hatten die Möglichkeit im Anschluss an die Randomisierungsphase in die *Open-Label-Extension*-Phase einzutreten oder direkt an der *Open-Label-Extension*-Phase teilzunehmen. Dies erfolgte direkt oder nach einer Auswaschungs-Phase in Abhängigkeit ihrer τ -Länge. Während dieser Phase erhielten die Studienteilnehmer ebenfalls 20 mg Tasimelteon für 26 Wochen einmal täglich zur selben Zeit, ca. eine Stunde vor der Zubettgehzeit. Eine erfolgreiche Beendigung der SET-Studie machte es den Studienteilnehmern in den USA möglich, mit der RESET-Studie fortzufahren.

Die RESET-Studie war in eine Prä-Randomisierungsphase und eine Randomisierungs-Absetzungs-Phase untergliedert. Während der zwölfwöchigen Prä-Randomisierungsphase, bestehend aus einer sechswöchigen offenen *Run-in*-Phase und der ebenso langen τ -Bestimmungsphase erhielten alle Studienteilnehmer 20 mg Tasimelteon einmal täglich zur selben Zeit, ca. eine Stunde vor der Zubettgehzeit.

Zum Visit 4 (Tag 0 der Randomisierungs-Absetzungs-Phase) wurde anhand des Synchronisierungsstatus‘ der Studienteilnehmer das weitere Vorgehen festgelegt: Studienteilnehmer, die zu diesem Zeitpunkt synchronisiert waren ($\tau < 24,1$ Stunden; 95 %-KI 24,0 Stunden eingeschlossen) und alle weiteren Einschlusskriterien erfüllten, konnten in die randomisierte Absetzungs-Phase übergehen. Während Studienteilnehmer, die zu diesem Zeitpunkt als nicht-synchronisiert ($\tau \geq 24,1$ Stunden; 95 %-KI 24,0 Stunden nicht eingeschlossen) eingestuft wurden, die Möglichkeit hatten, an der *Open Label*-Extensions-Phase (VP-VEC-162-3204) teilzunehmen. Während der Randomisierungs-Absetzungs-Phase nahmen die Studienteilnehmer entweder 20 mg Tasimelteon oder Placebo einmal täglich zur selben Zeit, ca. eine Stunde vor der Zubettgehzeit ein. Im Anschluss an diese Studie hatten Studienteilnehmer die Möglichkeit an der Studie VP-VEC-162-3204 teilzunehmen.

Die primären Endpunkte der SET- und RESET-Studie waren die Synchronisierungs- bzw. Nicht-Synchronisierung gemessen anhand des aMT6s-Spiegels im Urin. Als sekundäre Endpunkte wurden die Synchronisierung bzw. Nicht-Synchronisierung anhand des Cortisolspiegels im Urin analysiert. Durch die tägliche Befragung der Studienteilnehmer mittels Pre-SQ und PSQ wurden die verschiedenen Schlafgewohnheiten über den gesamten Studienzeitraum dokumentiert und Untersuchungen bezüglich der dTSD, nTST und MoST durchgeführt. Basierend auf diesen Schlafparametern wurden verschiedene Responder-Analysen durchgeführt. Des Weiteren wurde der Allgemeinzustand der Studienteilnehmer im Verlauf der Studie anhand des CGI-C in der SET-Studie bewertet.

Die SET-Studie fand im Zeitraum August 2010 und Oktober 2012 statt und wurde in verschiedenen Studienzentren in Deutschland und den USA durchgeführt. Der Durchführungszeitraum der RESET-Studie war von September 2011 bis November 2012 und fand in 18 Studienzentren der USA statt.

Innerhalb der und zwischen den Studien waren die Behandlungsgruppen Tasimelteon im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Patientencharakteristika vergleichbar. Das mittlere Alter in den Studien betrug 50,7 Jahre (SET) bis 52,1 Jahre (RESET) und der Anteil an männlichen Studienteilnehmern betrug 57,1 % (SET) bis 60,0 % (RESET). Auch die τ -Länge (aMT6s) zu *Baseline* war in den Behandlungsgruppen in den beiden der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studien SET und RESET mit 23,99 Stunden bis 24,45 Stunden nahezu identisch (Tabelle 4-12).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde unter anderem in deutschen Studienzentren durchgeführt.

Es kann davon ausgegangen werden, dass die Studienergebnisse grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SET-Studie	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RESET-Studie	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl die SET- als auch die RESET-Studie wurden als doppelt-maskierte, randomisierte, Placebo-kontrollierte und multizentrische Studien durchgeführt.

Die Randomisierung erfolgte adäquat mit Hilfe des *Interactive Voice Response Systems* (IVRS). Das Randomisierungsschema wurde mittels *Citation Clinical Labeling System* generiert. Die Gruppenzuteilung erfolgte sowohl für die Studienteilnehmer als auch für das behandelnde Personal verdeckt und ließ keine Rückschlüsse auf die Gruppenzuteilung zu.

Die Auswertung der Endpunkte der SET- und RESET-Studie erfolgte gemäß Prüfplan. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt daher nicht vor.

Die Methodik und die Ergebnisse der verwendeten Analysen sowie der Patientenfluss sind transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte auf sonstige verzerrende Aspekte.

Aufgrund der genannten Punkte kann das Verzerrungspotential der SET- und RESET-Studie als niedrig eingestuft werden.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie

dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Neue tabelle erstellen

Studie	Morbidität							Verträglichkeit	
	Synchronisierung	Nicht-Synchronisierung	Zeit bis zum ersten Rückfall	UQ-dTSD / dTSD	LQ-nTST / nTST	Sleep/Wake-Response	MoST		CGI-C
SET	ja	-	-	ja	ja	ja	ja	ja	ja
RESET	-	ja	ja	ja	ja	-	ja	-	ja

4.3.1.3.1 Endpunkt-RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

4.3.1.3.1.1 Synchronisierung - RCT

Synchronisierung bzw. Nicht-Synchronisierung

Tabelle 4-15: Operationalisierung der Synchronisierung bzw. Nicht-Synchronisierung

Studie	Operationalisierung
SET	<p><u>Synchronisierung anhand des Melatonin-Metaboliten aMT6s und Cortisols im Urin</u></p> <p>Definition: Die τ-Länge, die Länge einer zirkadianen Periode, gibt die Synchronisierung bzw. Nicht-Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus' vom 24-Stunden-Rhythmus an. Für die SET-Studie war die Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus', gemessen anhand der Exkretionsraten von aMT6s und Cortisol im Urin, definiert als eine τ-Länge von < 24,1 Stunden zu Post-Baseline und einem 95 % KI, das 24,0 Stunden einschließt. Es wurde der Anteil synchronisierter Studienteilnehmer in den verschiedenen Behandlungsarmen erfasst.</p> <p>Erhebung: Während der Prä-Randomisierungsphase (Tag 7, 14, 21 und 28) wurde der Urin jedes Studienteilnehmers über einen Zeitraum von 48 Stunden, alle vier Stunden am Tag bzw. alle acht bis zehn Stunden in der Nacht gesammelt und die Konzentration sowie die Höhepunkte der Sekretionsraten von aMT6s und Cortisol bestimmt. Unter Einbezug der Akrophasen, dem Zeitpunkt der stärksten Sekretion, wurden die τ-Längen der Studienteilnehmer zu Studienbeginn ermittelt. Dieses Prozedere wurde ebenfalls während der Randomisierungsphase (Tag 14, 21, 28, 35, 154 + 1 Woche) durchgeführt, um die Synchronisierung im Studienverlauf und zu Studienende zu bestimmen.</p>
RESET	<p><u>Nicht-Synchronisierung anhand des Melatonin-Metaboliten aMT6s und Cortisols im Urin</u></p> <p>Definition: Die τ-Länge, die Länge einer zirkadianen Periode, gibt die Synchronisierung bzw. Nicht-Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus' vom 24-Stunden-Rhythmus an. Für die RESET-Studie war die Nicht-Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus, gemessen anhand der Sekretionsraten von aMT6s und Cortisol im Urin, definiert als eine τ-Länge \geq 24,1 Stunden zu Post-Baseline und einer unteren Grenze des 95 %-KI von > 24,0 Stunden. Es wurde der Anteil nicht-synchronisierter Studienteilnehmer in den verschiedenen Behandlungsarmen erfasst.</p> <p>Erhebung: Während der Prä-Randomisierungsphase (Tag 42, 49, 56 und 63) wurde der Urin der Studienteilnehmer über einen Zeitraum von 48 Stunden gesammelt und die τ-Länge auf Basis von aMT6s und Cortisol analog wie in der SET-Studie kalkuliert. Dieses Prozedere wurde ebenfalls während der Randomisierungs-Absetzungs-Phase (Tag 21, 28, 35 und 42) durchgeführt und die τ-Längen der Studienteilnehmer ermittelt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Synchronisierung bzw. Nicht-Synchronisierung in der SET- und RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SET	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RESET	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Datenerhebung für die Endpunkte Synchronisierung bzw. Nicht-Synchronisierung erfolgte verblindet. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte konservativ nach dem ITT-Prinzip. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer, die eine kalkulierte τ -Länge zum Zeitpunkt Post-Randomisierung aufwiesen. In der SET-Studie wurden die Ergebnisse zusätzlich auf Basis der *Analysis*-Population ausgewertet. Dies schloss alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein, von denen es mindestens 70 % nTST-Daten einer zirkadianen Periode während *Screening* und Post-Randomisierung gab. Die Auswertungskriterien für die Endpunkte Synchronisierung bzw. Nicht-Synchronisierung waren im Prüfplan *a priori* definiert (33, 34). Die Ergebnisse wurden gemäß Prüfplan ausgewertet und transparent berichtet. Für den primären Endpunkt Nicht-Synchronisierung in der RESET-Studie wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt (Abschnitt 4.2.5.4). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse unterstützen die Robustheit der Ergebnisse der Primäranalysen. Eine ergebnisgesteuerte Publikation liegt daher nicht vor. Die Beschreibung der Methodik und Ergebnisse von Analysen im Studienbericht, statistischen Analyseplan und Studienprotokoll ist transparent. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist daher niedrig.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Synchronisierung bzw. Nicht-Synchronisierung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für die Synchronisierung in der SET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	n ^a	Synchronisierung n ^b (%)	OR ^c (95 %-KI)	RR ^c (95 %-KI)	RD ^c (95 %-KI)	p-Wert ^d
SET	Synchronisierung (aMT6s) ^e						
	Tasimelteon	40 [38]	8 (20,0) [7 (18,4)]	9,25 (1,11; 421,28) [7,45]	7,6 (0,72; 170.595,58) [6,26]	17,37 (3,18; 31,55) [15,48]	0,0171 [0,0426]
	Placebo	38 [34]	1 (2,6) [1 (2,9)]	(0,86; 345,79]	(0,35; 186.351,96)]	(0,94; 30,02)]	
	Synchronisierung (Cortisol) ^e						
	Tasimelteon	40 [38]	7 (17,5) [6 (15,8)]	7,85 (0,91; 363,06) [6,19]	6,65 (0,37; 17.769,23) [5,37]	14,87 (1,4; 28,34) [12,85]	0,0313 [0,0834]
	Placebo	38 [34]	1 (2,6) [1 (2,9)]	(0,68; 293,05)]	(0,35; 138.393,98)]	(-0,86; 26,56)]	
a: Anzahl Studienteilnehmer ITT-Population [Analysis-Population] b: Anteil synchronisierter Studienteilnehmer in der ITT-Population [Analysis-Population] c: exaktes Konfidenzintervall d: Barnard's Test e: Abweichende Anzahl Studienteilnehmer von der ITT-Population aufgrund von unzureichenden Urinproben zur Kalkulation der τ -Länge in der Post-Randomisierungsphase. Quelle: (32)							

Der Endpunkt Synchronisierung, basierend auf dem Melatonin-Metaboliten aMT6s und Cortisol, war in der SET-Studie definiert mit einer τ -Länge von < 24,1 Stunden und einem 95 % KI von 24,0 Stunden zu Post-Baseline. Der Anteil synchronisierter (aMT6s und Cortisol) Studienteilnehmer war im Tasimelteon-Behandlungsarm größer als im Placebo-Behandlungsarm (20 % vs. 2,6 % und 17,5 % vs. 2,6 %; Tabelle 4-17).

Eine Auswertung einer Teilpopulation der SET Studienteilnehmer nach sieben Monaten ergab, dass zehn von 17 Studienteilnehmern (59 %) der Tasimelteon-behandelten Studienteilnehmer nach sieben Monaten (mittlere Dauer 221 Tage; Standardabweichung (SD) 36,2 Tage) synchronisiert waren. In dieser Teilpopulation (n = 17) blieben vier von vier Studienteilnehmern, die im ersten Monat synchronisiert waren auch im siebten Monat synchronisiert. Zusätzlich erreichten sechs von 13 Studienteilnehmern (46 %), die nicht synchronisiert waren oder deren Status der Synchronisierung im ersten Monat nicht bekannt war, im siebten Monat eine Synchronisierung. Damit ergibt sich insgesamt eine Synchronisierungsrate von 59 %, d. h. zehn von 17 Studienteilnehmern, im siebten Monat, dies zeigt, dass ein Ansprechen auf die Tasimelteon-Behandlung bei einigen Studienteilnehmern Wochen oder Monate dauert (15, 16, 37, 42).

Das OR [95 %-KI] für den Anteil synchronisierter Studienteilnehmer, deren τ -Länge anhand der Exkretionsraten von aMT6s berechnet wurde, beträgt 9,25 [1,11; 421,28].

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p = 0,0171$) und belegt einen Vorteil zugunsten von Tasimelton gegenüber Placebo. Auch für den Anteil synchronisierter Studienteilnehmer, deren τ -Länge anhand der Exkretionsraten des Hormons Cortisol berechnet wurde, ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant (OR [95 %-KI] 7,85 [0,91; 363,06]; $p = 0,0313$).

Tabelle 4-18: Ergebnisse für die Nicht-Synchronisierung in der RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	n ^a	Nicht-Synchronisierung n ^b (%)	OR ^c (95 %-KI)	RR ^c (95 %-KI)	RD ^c (95 %-KI)	p-Wert ^d
RESET	Nicht-Synchronisierung (aMT6s)						
	Tasimelton	10	1 (10,0)	0,03 (0,00; 0,49)	0,13 (0,00; 1,19)	-70 (-113,61; -26,39)	0,003
	Placebo	10	8 (80,0)				
	Nicht-Synchronisierung (Cortisol)						
	Tasimelton	10	2 (20,0)	0,06 (0,00; 0,76)	0,25 (0,00; 2,39)	-60 (-103,83; -16,17)	0,012
	Placebo	10	8 (80,0)				

a: Anzahl Studienteilnehmer ITT-Population
b: Anteil nicht-synchronisierter Studienteilnehmer in der ITT-Population
c: exaktes Konfidenzintervall
d: Barnard's Test
Quelle: (31)

Der Endpunkt Nicht-Synchronisierung, basierend auf dem Melatonin-Metaboliten aMT6s und Cortisol, war in der RESET-Studie definiert mit einem τ -Länge von $\geq 24,1$ Stunden und einem 95 % KI von $< 24,0$ Stunden zu *Post-Baseline*. Der Anteil nicht-synchronisierter Studienteilnehmer (aMT6s und Cortisol) war im Placebo-Behandlungsarm größer als im Tasimelton-Behandlungsarm (10 % vs. 80 % und 20 % vs. 80 %; Tabelle 4-18). Das OR [95 %-KI] beträgt für die synchronisierten Studienteilnehmer, deren τ -Länge anhand der Exkretionsraten von aMT6s berechnet wurde, 0,03 [0,00; 0,49]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p = 0,003$) und belegt einen Vorteil zugunsten von Tasimelton gegenüber Placebo und zeigt, dass eine kontinuierliche Gabe von Tasimelton wichtig für eine Aufrechterhaltung des Behandlungseffektes ist. Gleiches ist der Fall für die synchronisierten Studienteilnehmer basierend auf Cortisol (OR [95 %-KI]: 0,06 [0,00; 0,76]; $p = 0,012$).

Für den Endpunkt Nicht-Synchronisierung in der RESET-Studie wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt (Abschnitt 4.2.5.4).

Tabelle 4-19: Ergebnisse die Nicht-Synchronisierung in der RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	n ^a	Nicht-Synchronisierung n ^b (%)	OR ^c (95 %-KI)	RR ^c (95 %-KI)	RD ^c (95 %-KI)	p-Wert ^d
RESET	Nicht-Synchronisierung (aMT6s)						
	Tasimelton	10	1 (10,0)	72 (3,84; 1349,55)	0,11 (1,36; 57,89)	-78,89 (-123,85; -33,92)	0,0007
	Placebo	9	8 (88,89)				
a: Anzahl Studienteilnehmer ITT-Population b: Anteil Studienteilnehmer in der ITT-Population c: exaktes Konfidenzintervall d: Barnard's Test Die Analyse schloss einen Patienten aus, der dem Placebo-Arm der SET-Studie randomisiert zugeteilt und anschließend als synchronisiert kategorisiert wurde. Quelle: (31)							

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (Tabelle 4-19) unterstützen die Robustheit der Ergebnisse der Primäranalyse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Zeit bis zum ersten Rückfall

Tabelle 4-20: Operationalisierung der Zeit bis zum ersten Rückfall

Studie	Operationalisierung
RESET	<p><u>Zirkadiane Zeit bis zum ersten Rückfall</u></p> <p><u>Definition:</u> Als Rückfall ist definiert, wenn sich die durchschnittliche wöchentliche nTST relativ zur <i>Run-in</i>-Phase der RESET-Studie um mindestens 45 min verschlechtert, berechnet in Einheiten der zirkadianen Periode. Die zirkadiane Zeit bis zum ersten Rückfall wird wie folgt berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Zirkadiane Zeit = (Ist-Zeit/Länge der zirkadianen Periode)*100 <p>Die Länge der zirkadianen Periode wird auf Grundlage der τ-Länge, die während des <i>Screenings</i> der SET-Studie berechnet wurde, ermittelt.</p> <p><u>Erhebung:</u> Grundlage dieser Berechnungen waren die täglich mittels Pre-SQ erfassten Daten der Schlafgewohnheiten der Studienteilnehmer. Die nTST ist die durchschnittliche Schlafdauer in der Nacht.</p> <p><u>Ist-Zeit bis zum ersten Rückfall</u></p> <p><u>Definition:</u> Als Rückfall ist definiert, wenn sich die durchschnittliche wöchentliche nTST relativ zur <i>Run-in</i>-Phase der RESET-Studie um mindestens 45 min verschlechtert. Dabei wird die Zeitdauer bis zum Rückfall, angegeben in Wochen, als Ist-Zeit bezeichnet.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zum ersten Rückfall in der RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RESET	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Datenerhebung für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Rückfall erfolgte verblindet. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte konservativ nach dem ITT-Prinzip. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer, die eine kalkulierte τ -Länge zum Zeitpunkt Post-Randomisierung hatten. Die Auswertungskriterien für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Rückfall war im Prüfplan *a priori* definiert (35). Die Ergebnisse wurden gemäß Prüfplan ausgewertet und transparent berichtet.

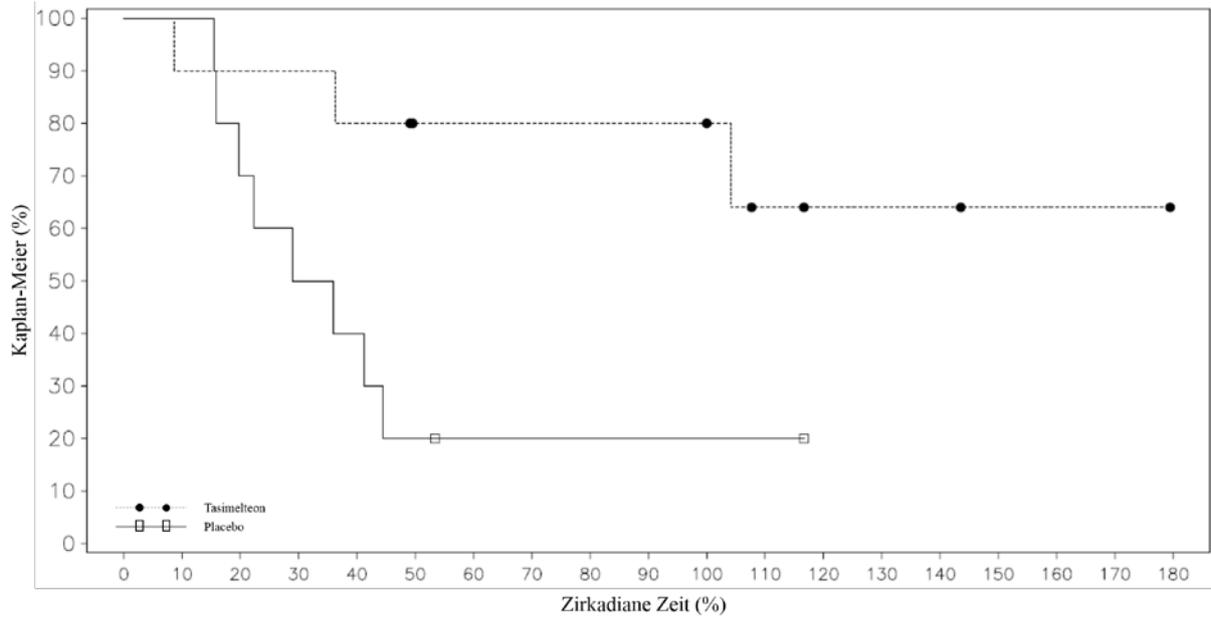
Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Rückfall in der RESET-Studie wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt (Abschnitt 4.2.5.4). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse unterstützen die Robustheit der Ergebnisse der Primäranalyse. Eine ergebnisgesteuerte Publikation liegt daher nicht vor. Die Beschreibung der Methodik und Ergebnisse von Analysen im Studienbericht, statistischen Analyseplan und Studienprotokoll ist transparent. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist daher niedrig.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Rückfall für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Rückfall in der RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

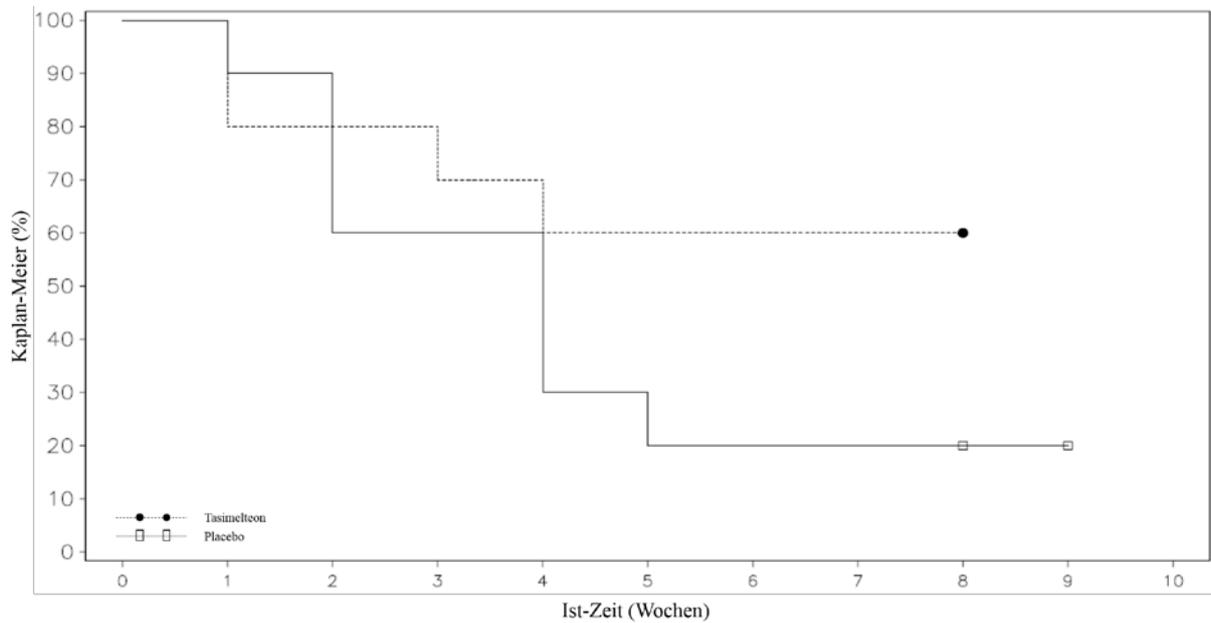
Studie	Behandlung	n ^a	Zeit bis zum ersten Rückfall ^b (Median; 95 % KI)	HR ^c (95 %-KI); p-Wert ^d
RESET	zirkadiane Zeit bis zum ersten Rückfalls (%)			
	Tasimelton	10	N. E. (8,8; N. E.)	2,732 (0,814; 9,173); 0,091
	Placebo	10	24,7 (11,1; 44,4)	
	Ist-Zeit bis zum ersten Rückfalls (Wochen)			
	Tasimelton	10	N. E. (1,0; N. E.)	2,234 (0,668; 7,469); 0,148
	Placebo	10	4,0 (1,0; 5,0)	
a: Anzahl Studienteilnehmer ITT-Population b: Kaplan-Meier-Schätzer c: Wald-Test im proportionalen Cox-Hazard-Modell d: Log-rank Test Quelle: (31)				

Für die Endpunkte zirkadiane Zeit bis zum ersten Rückfall ($p = 0,091$) sowie Ist-Zeit bis zum ersten Rückfall ($p = 0,148$) lagen keinen signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen Tasimelton und Placebo vor (Tabelle 4-22).



Quelle: Studienbericht SET-Studie

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve zirkadiane Zeit (%) bis zum ersten Rückfall



Quelle: Studienbericht SET-Studie

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve Ist-Zeit (Woche) bis zum ersten Rückfall

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte zirkadiane Zeit bis zum ersten Rückfall sowie Ist-Zeit bis zum ersten Rückfall zeigen, dass unter der Behandlung mit Tasimelton weniger Studienteilnehmer einen Rückfall, definiert als Verschlechterung der durchschnittlichen wöchentlichen nTST relativ zur *Run-in*-Phase um mindestens 45 min, erlitten als unter Placebo (Abbildung 4-5, Abbildung 4-6). Mit zunehmender Beobachtungszeit gehen die Kurvenverläufe der Studienteilnehmer, die einen Rückfall erleiden zwischen den Behandlungsgruppen Tasimelton und Placebo auseinander.

Für den primären Endpunkt Zeit bis zum ersten Rückfall der RESET-Studie wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt (Abschnitt 4.2.5.4).

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die zirkadiane Zeit bis zum ersten Rückfall in der RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	n ^a	Zeit bis zum ersten Rückfall ^b (Median; 95 % KI)	HR ^c (95 %-KI); p-Wert ^d
RESET	zirkadiane Zeit bis zum ersten Rückfalls (%) ^e			
	Tasimelton	10.	32,4 (15,6; 44,4)	k. A (k. A.; k. A.); 0,0181
	Placebo	10	N. E. (8,8; N. E.)	
a: Anzahl Studienteilnehmer ITT-Population b: Kaplan-Meier-Schätzer c: Wald-Test im proportionalen Cox-Hazard-Modell d: Log-rank Test e: Ein Rückfall ist definiert als eine Abnahme ≥ 60 min der wöchentlich durchschnittlichen nTST. Quelle: (31, 40)				

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (Tabelle 4-23) unterstützen die Robustheit der Ergebnisse der Primäranalyse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Schlafparameter - RCT

Oberes Quartil der Tag-Gesamtschlafdauer (UQ-dTSD) und Tag-Gesamtschlafdauer (dTSD)

Tabelle 4-24: Operationalisierung der UQ-dTSD und dTSD

Studie	Operationalisierung
SET	<p><u>Veränderung der UQ-dTSD</u></p> <p><u>Definition:</u> Grundlage dieser Berechnungen waren die täglich mittels Prä-SQ erfasste Summe der Tag-Schlafzeit (<i>Daily Total Sleep Time</i>, dTST), einschließlich der Anzahl der <i>Naps</i>. Die UQ-dTSD beschreibt die durchschnittliche Tag-Gesamtschlafdauer (dTSD) an den 25 % schlechtesten Tagen, in Bezug auf die Tag-Gesamtschlafzeit. Es wurde die Veränderung der UQ-dTSD von <i>Baseline</i> zu <i>Post-Baseline</i> untersucht.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Studienteilnehmer mussten täglich die Fragen des Prä-SQ beantworten und die Daten mit Hilfe des IVRS übermitteln. Es wurde die Anzahl der <i>Naps</i> sowie die Tag-Gesamtschlafzeit erfasst. Ein <i>Nap</i> war definiert als ein Schlafereignis, dass während der 14-stündigen Wachphase, definiert als die Zeit zwischen präspezifizierter Aufstehzeit und täglicher Einnahme der Studienmedikation, des Studienteilnehmers stattfindet und länger als fünf Minuten dauert.</p> <p><u>Anteil Responder mit UQ-dTSD \geq 45 min</u></p> <p>Definition: Studienteilnehmer waren als Responder definiert, wenn sie eine Verbesserung der UQ-dTSD von mehr als 45 Minuten im Vergleich zu <i>Baseline</i> aufwiesen.</p> <p><u>Anteil Responder mit Synchronisierung (aMT6s) und UQ-dTSD \geq 45 min</u></p> <p>Definition: Studienteilnehmer waren als Responder definiert, wenn sie synchronisiert (aMT6s) waren und eine Verbesserung der UQ-dTSD von mehr als 45 min im Vergleich zu <i>Baseline</i> hatten.</p>
RESET	<p><u>Veränderung der UQ-dTSD sowie der dTSD</u></p> <p><u>Definition:</u> Die Analyse zur Veränderung der UQ-dTSD wurde analog zur SET-Studie durchgeführt. Zusätzlich wurde die Veränderung der dTSD, der durchschnittlichen Tag-Gesamtschlafdauer, von <i>Baseline</i> zu <i>Post-Baseline</i> untersucht.</p> <p><u>Erhebung:</u> Analog zur SET-Studie</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UQ-dTSD und dTSD in der SET- und RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SET	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RESET	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Datenerhebung für die Endpunkte zum UQ-dTSD und zur dTSD erfolgte verblindet. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte konservativ nach dem ITT-Prinzip. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer, die eine kalkulierte τ -Länge zum Zeitpunkt Post-Randomisierung hatten. In der SET-Studie wurden die Ergebnisse zusätzlich auf Basis der *Analysis*-Population ausgewertet. Dies schloss alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein, von denen es mindestens 70 % nTST-Daten einer zirkadianen Periode während *Screening* und Post-Randomisierung gab. Die Auswertungskriterien für die Endpunkte zur UQ-dTSD und dTSD waren im Prüfplan *a priori* definiert (33, 34). Die Ergebnisse wurden gemäß Prüfplan ausgewertet und transparent berichtet. Eine ergebnisgesteuerte Publikation liegt daher nicht vor. Die Beschreibung der Methodik und Ergebnisse von Analysen im Studienbericht, statistischen Analyseplan und Studienprotokoll ist transparent. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist daher niedrig.

Stellen Sie die Ergebnisse für die Endpunkte zur UQ-dTSD und dTSD für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Veränderung der UQ-dTSD der SET- und RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	n ^a	UQ-dTSD (min)			Tasimelton vs. Placebo ^b	
			Baseline MW (SD)	Post-Baseline MW (SD)	Veränderung zu Baseline MWD (SE)	MWD ^b (SE)	p-Wert (95 %-KI)
SET	Tasimelton	42 [38]	137,38 (99,35) [131,18 (97,40)]	91,08 (78,07) [89,72 (74,513)]	-50,45 (7,58) [-46,48 (6,60)]	-33,51 (10,95) [-28,61 (9,82)]	0,0031 (-55,34; -11,68); [0,005 (-48,26; -8,97)]
	Placebo	42 [34]	151,97 (102,50) [154,03 (104,72)]	128,47 (93,95) [129,62 (91,15)]	-16,94 (7,64) [-17,87 (6,89)]		
RESET	Tasimelton	10	57,35 (66,33)	48,51 (49,48)	-9,31 (17,25)	-59,25 (24,40)	0,027 (-110,74; -7,77)
	Placebo	10	59,63 (54,15)	109,10 (75,56)	49,95 (17,25)		

a: Anzahl Studienteilnehmer ITT-Population [Analysis-Population]
b: SET-Studie: Statistische Analyse der Kovarianz mittels ANCOVA mit Termen für Behandlungsgruppe, „pooled site“ und *Baseline* UQ-dTSD als Kovariate.
RESET-Studie: Statistische Analyse der Kovarianz mittels ANCOVA mit Termen für Behandlungsgruppe und *Run-in*-Wert UQ-dTSD als Kovariate.
Quelle: (31, 32)

Das UQ-dTSD beschreibt die durchschnittliche Tag-Gesamtschlafdauer an den 25 % schlechtesten Tagen, in Bezug auf die Tag-Gesamtschlafzeit. Die Abnahme der UQ-dTSD im Studienverlauf war bei Tasimelton-behandelten Studienteilnehmern größer als bei Placebo-behandelten Studienteilnehmern (-50,45 min vs. -16,94 min; Tabelle 4-26). Die Mittelwert-Differenz [95 %-KI] zwischen den Behandlungsgruppen betrug -33,51 min [-55,34; -11,68] zugunsten der Tasimelton-Behandlung mit statistisch signifikantem Effekt ($p = 0,0031$).

In der RESET-Studie nahm die UQ-dTSD bei Studienteilnehmern in der Tasimelton-Behandlungsgruppe um 9,31 min ab, hingegen im Placebo-Behandlungsarm um 49,95 min zu. Die MWD [95 %-KI] betrug -59,25 min. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Tasimelton ($p = 0,027$).

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Responder-Analysen zur UQ-dTSD der SET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	n ^a	Responder n ^b (%)	OR ^c (95 %-KI)	RR ^c (95 %-KI)	RD ^c (95 %-KI)	p-Wert ^d
SET	UQ-dTSD \geq 45 min						
	Tasimelteon	42 [38]	20 (47,6) [18 (47,4)]	2,91 (1,05; 8,32) [3,47 (1,10; 11,64)]	2 (0,07; 84,437,65) [2,3 (0,06; 93,671,21)]	23,81 (3,32; 44,3) [26,78 (4,75; 48,81)]	0,0241 [0,017]
	Placebo	42 [34]	10 (23,8) [7 (20,6)]				
	Synchronisiert und UQ-dTSD \geq 45 min ^e						
	Tasimelteon	40 [38]	11 (27,5) [11 (28,9)]	N. E. (3,78; Inf.)	N. E. (3,49; Inf.)	27,5 (12,05; 42,95)	0,0004 [0,0006]
Placebo	38 [34]	0(0,0) [0 (0,0)]	[N. E. (3,60; Inf.)]	[N. E. (3,30; Inf.)]	[28,95 (12,3; 45,59)]		

a: Anzahl Studienteilnehmer ITT-Population [Analysis-Population]
b: Anzahl/Anteil Responder in der ITT-Population [Analysis-Population]
c: exaktes Konfidenzintervall
d: Barnard's Test
e: Abweichende Anzahl Studienteilnehmer von der ITT-Population aufgrund von unzureichenden Urinproben zur Kalkulation der τ -Länge in der Post-Randomisierungsphase.
Quelle: (32)

Für den Endpunkt Responder mit UQ-dTSD \geq 45 min ist der Anteil an Studienteilnehmern, unabhängig ob sie synchronisiert waren, im Tasimelteon-Behandlungsarm größer als in der Placebo-Gruppe (Tabelle 4-27).

Sowohl für den Endpunkt UQ-dTSD \geq 45 min (47,6 % vs. 23,8 %) als auch für den Endpunkt synchronisiert und UQ-dTSD \geq 45 min (27,5 % vs. 0,0 %) zeigten mehr Studienteilnehmer in der Tasimelteon-Gruppe eine Verbesserung des Tag-Gesamtschlafes an den 25 % schlechtesten Tagen. Für den Endpunkt UQ-dTSD \geq 45 min betrug das OR [95 %] zwischen den Behandlungsgruppen 2,91 [1,05; 8,32] mit statistisch signifikantem Effekt zugunsten von Tasimelteon (p = 0,0241). Auch für den Endpunkt synchronisiert und UQ-dTSD \geq 45 min lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Tasimelteon und Placebo vor (p = 0,0004).

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Veränderung der dTSD der RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	n ^a	dTSD (min)			Tasimelteon vs. Placebo ^b	
			Baseline MW (SD)	Post-Baseline MW (SD)	Veränderung zu Baseline MWD (SE)	MWD (SE)	p-Wert (95 %-KI)
RESET	Tasimelteon	10	20,39 (26,87)	17,49 (18,86)	-3,12 (7,19)	-20,97 (10,163)	0,055 (-42,41; 0,47)
	Placebo	10	21,17 (16,85)	38,80 (28,42)	17,85 (7,19)		

a: Anzahl Studienteilnehmer ITT-Population
b: Statistische Analyse der Kovarianz mittels ANCOVA mit Termen für Behandlungsgruppe und *Run in*-Wert dTSD als Kovariate.
Quelle: (31)

Die tägliche Gesamtschlafzeit (*daytime total sleep duration*, dTSD) nahm bei den Studienteilnehmern, die mit Tasimelteon-behandelt wurden im Verlauf der Studie im Vergleich zu *Baseline* um 3,12 min ab und bei Studienteilnehmern mit Placebo-Behandlung um 17,85 min zu (Tabelle 4-28). Die Mittelwert-Differenz [95 %-KI] zwischen den Behandlungsgruppen betrug -20,97 min [42,41; 0,47], jedoch war der Unterschied nicht statistisch signifikant ($p = 0,055$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Unteres Quartil der Nacht-Gesamtschlafzeit (LQ-nTST) und Nacht-Gesamtschlafzeit (nTST)

Tabelle 4-29: Operationalisierung der LQ-nTST und nTST

Studie	Operationalisierung
SET	<p><u>Veränderung der LQ-nTST</u></p> <p><u>Definition:</u> Grundlage dieser Berechnungen waren die täglich mittels PSQ erfasste Schlafdauer in der Nacht (nTST) und die Qualität des Schlafes während der zehnstündigen Schlafphase, definiert als die Zeit zwischen täglicher Einnahme der Studienmedikation und präspezifizierter Aufstehtzeit. Die LQ-nTST beschreibt die durchschnittliche Nacht-Gesamtschlafzeit an den 25 % schlechtesten Nächten in Bezug auf die Nacht-Gesamtschlafzeit. Es wurde die Veränderung der LQ-nTST von <i>Baseline</i> zu <i>Post-Baseline</i> untersucht.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Studienteilnehmer mussten täglich die Fragen des PSQ beantworten und die Daten mit Hilfe des IVRS übermitteln.</p> <p><u>Anteil Responder mit LQ-nTST \geq 45 min</u></p> <p>Definition: Studienteilnehmer waren als Responder definiert, wenn sie eine Verbesserung der LQ-nTST von mehr als 45 Minuten im Vergleich zu <i>Baseline</i> aufwiesen.</p> <p><u>Anteil Responder mit Synchronisierung (aMT6s) und LQ-nTST \geq 45 min</u></p> <p>Definition: Studienteilnehmer waren als Responder definiert, wenn sie synchronisiert waren (aMT6s) und eine Verbesserung der LQ-nTST von mehr als 45 min im Vergleich zu <i>Baseline</i> hatten.</p>
RESET	<p><u>Veränderung der LQ-nTST sowie der nTST</u></p> <p><u>Definition:</u> Die Analyse zur Veränderung der LQ-nTST wurde analog zur SET-Studie durchgeführt. Zusätzlich wurde die Veränderung der nTST von <i>Baseline</i> zu <i>Post-Baseline</i> untersucht.</p> <p><u>Erhebung:</u> Analog zur SET-Studie</p> <p><u>Anteil Non-Responder mit Nicht-Synchronisierung (aMT6s) und nTST \geq 30 min</u></p> <p>Definition: Studienteilnehmer waren als Non-Responder definiert, wenn sie nicht-synchronisiert waren (aMT6s) und eine Verschlechterung der nTST von mehr als 30 Minuten im Vergleich zur <i>Baseline</i> aufwiesen.</p> <p><u>Erhebung:</u> Analog zur SET-Studie</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für LQ-nTST und nTST in der SET- und RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SET	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RESET	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Datenerhebung für die Endpunkte zur LQ-nTST und nTST erfolgte verblindet. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte konservativ nach dem ITT-Prinzip. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer, die eine kalkulierte τ -Länge zum Zeitpunkt Post-Randomisierung hatten. In der SET-Studie wurden die Ergebnisse zusätzlich auf Basis der *Analysis*-Population ausgewertet. Dies schloss alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein, von denen es mindestens 70 % nTST-Daten einer zirkadianen Periode während *Screening* und Post-Randomisierung gab. Die Auswertungskriterien für die Endpunkte zur LQ-nTST und nTST waren im Prüfplan *a priori* definiert (33, 34). Die Ergebnisse wurden gemäß Prüfplan ausgewertet und transparent berichtet. Eine ergebnisgesteuerte Publikation liegt daher nicht vor. Die Beschreibung der Methodik und Ergebnisse von Analysen im Studienbericht, statistischen Analyseplan und Studienprotokoll ist transparent. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist daher niedrig.

Stellen Sie die Ergebnisse für die Endpunkte zur LQ-nTST und nTST für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Veränderung der LQ-nTST der SET- und RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	n ^a	LQ-nTST (min)			Tasimelton vs. Placebo ^b	
			Baseline MW (SD)	Post-Baseline MW (SD)	Veränderung zu Baseline MWD (SE)	MWD (SE)	p-Wert (95 %-KI)
SET	Tasimelton	42 [38]	194,69 (71,41) [197,18 (68,73)]	244,66 (84,94) [252,58 (71,59)]	53,16 (10,71) [56,80 (9,31)]	35,81 (15,43) [39,71 (13,77)]	0,0232 (5,04; 66,58) [0,006 (12,16; 67,27)]
	Placebo	42 [34]	194,79 (96,42) [193,34 (97,13)]	216,90 (113,34) [212,77 (95,42)]	17,35 (10,75) [17,08 (9,70)]		
RESET	Tasimelton	10	330,69 (56,34)	322,73 (82,95)	-6,74 (18,99)	67 (26,89)	0,0233 (10,26; 123,73)
	Placebo	10	320,63 (81,65)	248,11 (74,47)	-73,74 (18,99)		

a: Anzahl Studienteilnehmer ITT-Population [Analysis-Population]
b: SET-Studie: Statistische Analyse der Kovarianz mittels ANCOVA mit Termen für Behandlungsgruppe, „pooled site“ und Baseline LQ-nTST als Kovariate
RESET-Studie: Statistische Analyse der Kovarianz mittels ANCOVA mit Termen für Behandlungsgruppe und Run-in-Wert LQ-nTST als Kovariate
Quelle: (31, 32)

Die LQ-nTST beschreibt die durchschnittliche Nacht-Gesamtschlafdauer in den 25 % schlechtesten Nächten, in Bezug auf die Nacht-Gesamtschlafzeit. Die Zunahme der LQ-nTST im Studienverlauf war bei Tasimelton-behandelten Studienteilnehmern größer als bei Placebo-behandelten Studienteilnehmern (53,16 min vs. 17,35 min; Tabelle 4-31). Die Mittelwert-Differenz [95 %-KI] zwischen den Behandlungsgruppen betrug 35,81 min [5,04; 66,58] zugunsten der Tasimelton-Behandlung mit statistisch signifikantem Effekt ($p = 0,0232$).

Im Gegensatz zur SET-Studie nahm in der RESET-Studie die LQ-nTST in beiden Untersuchungsarmen ab. Bei Studienteilnehmern in der Tasimelton-Behandlungsgruppe lag eine Abnahme der LQ-nTST um 6,74 min und bei Studienteilnehmern in der Placebo-Gruppe um 73,74 min vor. Die MWD [95 %-KI] betrug 67 min. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Tasimelton ($p = 0,0233$).

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Responder-Analysen zur LQ-nTST der SET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	n ^a	Responder n ^b (%)	OR ^c (95 %-KI)	RR ^c (95 %-KI)	RD ^c (95 %-KI)	p-Wert ^d
SET	LQ-nTST \geq 45 min						
	Tasimelteon	42 [38]	23 (54,8) [21 (55,3)]	3,87 (1,39; 11,08) [4,76 (1,51; 15,95)]	2,3 (0,07; 84,277,21) [2,68 (0,06; 93,214,81)]	30,95 (10,06; 51,84) [34,67 (12,12; 57,23)]	0,0038 [0,003]
	Placebo	42 [34]	10 (23,8) [7 (20,6)]				
	Synchronisiert und LQ-nTST \geq 45 min ^e						
	Tasimelteon	40 [38]	11 (27,5) [10 (26,3)]	N. E. (3,78; Inf) [N. E. (3,13; Inf.)]	N. E. (3,49; Inf) [N. E. (2,99; Inf.)]	27,5 (12,05; 42,95) [26,32 (10,31; 42,32)]	0,0004 [0,0013]
	Placebo	38 [34]	0 (0,0) [0 (0,0)]				
a: Anzahl Studienteilnehmer ITT-Population [<i>Analysis</i> -Population] b: Anzahl/Anteil Responder in der ITT-Population [<i>Analysis</i> -Population] c: exaktes Konfidenzintervall d: Barnard's Test e: Abweichende Anzahl Studienteilnehmer von der ITT-Population aufgrund von unzureichenden Urinproben zur Kalkulation der τ -Länge in der Post-Randomisierungsphase. Quelle: (32)							

Für den Endpunkt Responder mit LQ-nTST \geq 45 min ist der Anteil an Studienteilnehmern, unabhängig ob sie synchronisiert waren, im Tasimelteon-Behandlungsarm größer als in der Placebo-Gruppe (Tabelle 4-32).

Sowohl für den Endpunkt LQ-nTST \geq 45 min (54,8 % vs. 23,8 %) als auch für den Endpunkt synchronisiert und LQ-nTST \geq 45 min (27,5 % vs. 0,0 %) zeigten mehr Studienteilnehmer in der Tasimelteon-Gruppe eine Verbesserung des Nacht-Gesamtschlafes in den 25 % schlechtesten Nächten. Für den Endpunkt LQ-nTST \geq 45 min betrug das OR [95 %] zwischen den Behandlungsgruppen 3,87 [1,39; 11,08] mit statistisch signifikantem Effekt zugunsten von Tasimelteon (p = 0,0038). Auch für den Endpunkt synchronisiert und LQ-nTST \geq 45 min lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Tasimelteon und Placebo vor (p = 0,0004).

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Veränderung der nTST der RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	n ^a	nTST (min)			Tasimelteon vs. Placebo ^b	
			Baseline MW (SD)	Post- Baseline MW (SD)	Veränder- ung zu Baseline MWD (SE)	MWD (SE)	p-Wert (95 %-KI)
RESET	Tasimelteon	10	408,69 (51,63)	396,43 (70,74)	-12,23 (14,40)	32,26 (20,36)	0,132 (-10,69; 75,22)
	Placebo	10	408,06 (61,60)	363,61 (63,23)	-44,49 (14,40)		

a: Anzahl Studienteilnehmer ITT-Population
b: Statistische Analyse der Kovarianz mittels ANCOVA mit Termen für Behandlungsgruppe und *Run-in*-Wert nTST als Kovariate.
Quelle: (31)

Die nächtliche Gesamtschlafzeit (*nighttime total sleep time*, nTST) verkürzte sich im Verlauf der RESET-Studie bei den Studienteilnehmern, die mit Placebo-behandelt wurden, um 44,49 min und bei Studienteilnehmern mit Tasimelteon-Behandlung um 12,23 min (Tabelle 4-33). Die Mittelwert-Differenz [95 %-KI] zwischen den Behandlungsgruppen betrug 32,26 min [-10,69; 75,22], dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,132$).

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Responder-Analysen zur nTST der RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	n ^a	Non- Responder n ^b (%)	OR ^c (95 %-KI)	RR ^c (95 %-KI)	RD ^c (95 %-KI)	p-Wert ^d
RESET	Nicht-synchronisiert und nTST ≥ 30 min						
	Tasimelteon	10	1 (10,0)	0,11 (0,00; 1,57)	0,20 (0,00; 2,39)	-40 (-80,17; 0,17)	0,062
	Placebo	10	5 (50,0)				

a: Anzahl Studienteilnehmer ITT-Population
b: Anzahl/Anteil Non-Responder in der ITT-Population
c: exaktes Konfidenzintervall
d: Barnard's Test
Quelle: (31)

Der Endpunkt Nicht-Synchronisierung und nTST ≥ 30 min in der RESET-Studie zeigte, dass der Anteil Non-Responder im Tasimelteon-Behandlungsarm (10 %) geringer war als in der Placebo-Gruppe (50,0 %; Tabelle 4-34). Die OR [95 %-KI] betrug 0,11 [0,00; 1,57]. Die Ergebnisse für die Behandlungsgruppen Tasimelteon und Placebo zeigen eine Tendenz zugunsten von Tasimelteon, jedoch ohne statistisch signifikanten Effekt ($p = 0,062$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Sleep/Wake-Response

Tabelle 4-35: Operationalisierung der *Sleep/Wake-Response*

Studie	Operationalisierung
SET	<p><u>Sleep/Wake-Response</u></p> <p><u>Definition:</u> Studienteilnehmer waren als Responder definiert, wenn sie eine gleichzeitige Verbesserung des UQ-dTSD ≥ 45 min^a und des LQ-nTST ≥ 45 min^a oder eine gleichzeitige Verbesserung des UQ-dTSD ≥ 90 min und des LQ-nTST ≥ 90 min im Vergleich zu <i>Baseline</i> hatten.</p> <p><u>Erhebung:</u> Grundlage dieser Berechnungen waren die täglich mittels Pre-SQ und PSQ erfassten Daten der Schlafgewohnheiten der Studienteilnehmer. Es wurden die Daten des UQ-dTSD und des LQ-nTST über die gesamte Studiendauer betrachtet und die Verbesserung des UQ-dTSD ≥ 45 min^a und des LQ-nTST ≥ 45 min^a oder Verbesserung des UQ-dTSD ≥ 90 min und LQ-nTST ≥ 90 min analysiert.</p>
a: Post-hoc Analyse	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die *Sleep/Wake-Response* in der SET- und RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SET	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Datenerhebung für den Endpunkt zur *Sleep-Wake-Response* erfolgte verblindet. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte konservativ nach dem ITT-Prinzip. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer, die eine kalkulierte τ -Länge zum Zeitpunkt Post-Randomisierung hatten. In der SET-Studie wurden die Ergebnisse zusätzlich auf Basis der *Analysis-Population* ausgewertet. Dies schloss alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein, von denen es mindestens 70 % nTST-Daten einer zirkadianen Periode während *Screening* und Post-Randomisierung gab. Die Auswertungskriterien für den Endpunkt *Sleep/Wake-Response* war im Prüfplan *a priori* definiert (34). Die Ergebnisse wurden gemäß Prüfplan ausgewertet und transparent berichtet. Für den Endpunkt *Sleep/Wake-Response* in der SET-Studie wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt (Abschnitt 4.2.5.4). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse unterstützen die Robustheit der Ergebnisse der Primäranalyse. Eine ergebnisgesteuerte Publikation liegt daher nicht vor. Die Beschreibung der Methodik und Ergebnisse von Analysen im Studienbericht, statistischen Analyseplan und Studienprotokoll ist transparent. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist daher niedrig.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Sleep/Wake-Response für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die *Sleep/Wake-Response* in der SET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	n ^a	Responder n ^b (%)	OR ^c (95 %-KI)	RR ^c (95 %-KI)	RD ^c (95 %-KI)	p-Wert ^d
SET	UQ-dTSD \geq 45 min ^e und LQ-nTST \geq 45 min ^e						
	Tasimelteon	42 [38]	12 (28,6) [12 (31,6)]	2,96 (0,84; 11,81) [4,77 (1,10; 28,55)]	2,40 (0,07; 84.641,30) [3,58 (0,35; 138.242,87)]	16,67 (-0,52; 33,85) [22,76 (3,96; 41,55)]	0,063 [0,0177]
	Placebo	42 [34]	5 (11,9) [3 (8,8)]				
	UQ-dTSD \geq 90 min ^f und LQ-nTST \geq 90 min ^f						
	Tasimelteon	42 [38]	5 (11,9) [5 (13,2)]	2,7 (0,41; 29,68) [5 (0,51; 243,51)]	2,5 (0,07; 86.257,04) [4,47 (0,35; 140.356,44)]	7,14 (-4,68; 18,96) [10,22 (-2,57; 23)]	0,2718 [0,1312]
	Placebo	42 [34]	2 (4,8) [1 (2,9)]				
a: Anzahl Studienteilnehmer ITT-Population [<i>Analysis</i> -Population] b: Anzahl/Anteil Responder in der ITT-Population [<i>Analysis</i> -Population] c: exaktes Konfidenzintervall d: Barnard's Test e: <i>Post-hoc</i> Analyse f: Studienteilnehmer ohne Schlafprobleme oder <i>Naps</i> Quelle: (32)							

Der Endpunkt *Sleep/Wake-Response* in der SET-Studie war definiert als eine gleichzeitige Verlängerung der UQ-dTSD und der LQ-nTST von mindestens 45 Minuten oder mindestens 90 Minuten im Vergleich zu *Baseline* (Tabelle 4-37).

Sowohl für die Responder-Analysen UQ-dTSD \geq 45 min und LQ-nTST \geq 45 min (28,6 % vs. 11,9 %) als auch für UQ-dTSD \geq 90 min und LQ-nTST \geq 90 min (11,9 % vs. 4,8 %) war der Anteil Studienteilnehmer in der Tasimelteon-Behandlungsgruppe circa 3-fach größer als in der Placebo-Gruppe.

Für beide Responder-Analysen zum Endpunkt *Sleep/Wake-Response* gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (UQ-dTSD \geq 45 min und LQ-nTST \geq 45 min: OR [95 %-KI] 2,96 [0,84; 11,81]; p = 0,063; UQ-dTSD \geq 90 min und LQ-nTST \geq 90 min: OR [95 %-KI] 2,7 [0,41; 29,68]; p = 0,2718). Bei der Responder-Analyse UQ-dTSD \geq 90 min und LQ-nTST \geq 90 min wurden ausschließlich Studienteilnehmer ohne Schlafprobleme oder *Naps* zu *Baseline* berücksichtigt.

Für den primären Endpunkt *Sleep/Wake-Response* der SET-Studie wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt (Abschnitt 4.2.5.4).

Tabelle 4-38: Ergebnisse für UQ-dTSD \geq 90 min und LQ-nTST \geq 90 min in der SET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	n ^a	Responder n ^b (%)	OR ^c (95 %-KI)	RR ^c (95 %-KI)	RD ^c (95 %-KI)	p-Wert ^d
SET	UQ-dTSD \geq 90 min und LQ-nTST \geq 90 min						
	Tasimelteon	24 [21]	5 (20,8) [5 (23,8)]	3,42 (0,48; 38,65) [6,56]	2,92 (0,08; 143.594,44) [5,24]	13,69 (-4,92; 32,3) [19,26]	0,1733 [0,0767]
	Placebo	28 [22]	2 (7,1) [1 (4,5)]	(0,62; 324,82)]	(0,41; 245.366,14)]	(-1,46; 39,98)]	
a: Anzahl Studienteilnehmer ITT-Population mit Schlafproblem und <i>Naps</i> [Analysis-Population mit Schlafproblem und <i>Naps</i>] b: Anzahl/Anteil Responder in der ITT-Population mit Schlafproblem und <i>Naps</i> [Analysis-Population mit Schlafproblem und <i>Naps</i>] c: exaktes Konfidenzintervall d: Barnard's Test Quelle: (32)							

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (Tabelle 4-38) unterstützen die Robustheit der Ergebnisse der Primäranalyse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Mittelpunkt des Schlafes (MoST)

Tabelle 4-39: Operationalisierung MoST

Studie	Operationalisierung
SET	<p><u>Veränderung des MoST</u></p> <p><u>Definition:</u> Mit Hilfe des MoST wird die durchschnittliche Schlafzeit relativ zu einem individuellen, gewünschten Zeitraum eines festgelegten Schlafes für eine zirkadiane Periode bestimmt.</p> <p><u>Erhebung:</u> Der MoST eines Kalendertages (-12 Stunden vor der festgelegten Zubettgehzeit bis +12 Stunden nach der Zubettgehzeit) wird aus den mittels Pre-SQ und PSQ erfassten Schlafzeiten abgeleitet und für jeden einzelnen Tag berechnet. Der Mittelpunkt und die Wichtung, z. B. die Länge einer Schlafperiode, wird für jede Schlafperiode ermittelt. Die Gesamt-Schlafzeit ist die Summe aller Schlafepisoden in einer 24-Stunden Periode. Jeder individuellen Schlafepisode wird eine Wichtung zugeordnet, relativ zum Abschnitt des Schlafes innerhalb von 24 Stunden, wo diese vorkommt. Der Durchschnitt jedes täglichen MoST-Wertes wird zwischen <i>Screening</i>-Phase und Post-Randomisierungs-Phase verglichen. Der MoST beträgt ungefähr 3,5 bis 4 für eine Person mit einer 7-8 stündigen Schlafenszeit und ohne <i>Naps</i> am Tag. Personen mit <i>Naps</i> am Nachmittag und einer frühen Aufwachzeit haben einen kleinen oder sogar einen negativen MoST-Wert.</p> <p><u>Anteil Responder mit MoST \geq 30 min (SD \leq 2 Stunden)</u></p> <p><u>Definition:</u> Studienteilnehmer waren als Responder definiert, wenn Sie eine Verbesserung des MoST von mehr als 30 Minuten hatten.</p> <p><u>Anteil Responder mit Synchronisierung (aMT6s) und MoST \geq 30 min (SD \leq 2 Stunden)</u></p> <p><u>Definition:</u> Studienteilnehmer waren als Responder definiert, wenn Sie synchronisiert waren (aMT6s) und eine Verbesserung des MoST von mehr als 30 Minuten (SD \leq 2 Stunden) hatten.</p>
RESET	<p><u>Veränderung des MoST</u></p> <p><u>Definition:</u> Analog zur SET-Studie</p> <p><u>Erhebung:</u> Analog zur SET-Studie</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den MoST in der SET- und RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SET	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RESET	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Datenerhebung für den Endpunkt MoST erfolgte verblindet. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte konservativ nach dem ITT-Prinzip. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer, die eine kalkulierte τ -Länge zum Zeitpunkt Post-Randomisierung hatten. In der SET-Studie wurden die Ergebnisse zusätzlich auf Basis der *Analysis*-Population ausgewertet. Dies schloss alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein, von denen es mindestens 70 % nTST-Daten einer zirkadianen Periode während *Screening* und Post-Randomisierung gab. Die Auswertungskriterien für den Endpunkt MoST war im Prüfplan *a priori* definiert (33, 34). Die Ergebnisse wurden gemäß Prüfplan ausgewertet und transparent berichtet. Eine ergebnisgesteuerte Publikation liegt daher nicht vor. Die Beschreibung der Methodik und Ergebnisse von Analysen im Studienbericht, statistischen Analyseplan und Studienprotokoll ist transparent. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist daher niedrig.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt MoST für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den MoST in der SET- und RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	n ^a	MoST (min)			Tasimelteon vs. Placebo ^b	
			Baseline MW (SD)	Post-Baseline MW (SD)	Veränderung zu Baseline MWD (SE)	MWD (SE)	p-Wert (95 %-KI)
SET	Tasimelteon	42 [38]	168,93 (53,18) [171,27 (54,97)]	198,87 (50,77) [202,01 (52,35)]	33,79 (6,15) [35,00 (5,31)]	20,78 (8,93) [20,52 (7,95)]	0,0229 (2,96; 38,59) [0,0123 (4,62; 36,42)]
	Placebo	42 [34]	156,48 (70,61) [156,54 (65,54)]	173,43 (59,57) [175,61 (57,62)]	13,01 (6,20) [14,48 (5,55)]		
RESET	Tasimelteon	10	217,88 (57,79)	227,70 (40,46)	19,99 (8,61)	36,04 (12,59)	0,011 (9,47; 62,61)
	Placebo	10	174,35 (60,88)	168,47 (40,81)	-16,05 (8,61)		

a: Anzahl Studienteilnehmer ITT-Population [*Analysis*-Population]
b: SET-Studie: Statistische Analyse der Kovarianz mittels ANCOVA mit Termen für Behandlungsgruppe, „pooled site“ und *Baseline* MoST als Kovariate.
RESET-Studie: Statistische Analyse der Kovarianz mittels ANCOVA mit Termen für Behandlungsgruppe und *Run-in*-Wert MoST als Kovariate.
Quelle: (31, 32)

Mit Hilfe des MoST wird die durchschnittliche Schlafzeit relativ zu einem individuellen, gewünschten Zeitraum eines festgelegten Schlafes für eine zirkadiane Periode bestimmt. Die Verschiebung des MoST war im Studienverlauf bei Tasimelton-behandelten Studienteilnehmern größer als bei Placebo-behandelten Studienteilnehmern (33,79 min vs. 13,01 min; Tabelle 4-41). Die Mittelwert-Differenz [95 %-KI] zwischen den Behandlungsgruppen betrug 20,78 min [2,96; 38,59] zugunsten der Tasimelton-Behandlung mit statistisch signifikantem Effekt ($p = 0,0229$).

In der RESET-Studie verschob sich der MoST bei Studienteilnehmern in der Tasimelton-Behandlungsgruppe um 19,99 min, hingegen im Placebo-Behandlungsarm um -16,05 min. Die MWD [95 %-KI] betrug 36,04 min. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Tasimelton ($p = 0,011$).

Die Ergebnisse beider Studien belegen die Konsolidierung des Schlafes zur Nacht.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den MoST in der SET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	n ^a	Responder n ^b (%)	OR ^c (95 %-KI)	RR ^c (95 %-KI)	RD ^c (95 %-KI)	p- Wert ^d
SET	MoST ≥ 30 min (SD ≤ 2 Stunden)						
	Tasimelteon	42 [38]	11 (26,2) [11 (28,9)]	3,37 (0,87; 15,75) [4,21 (0,96; 25,45)]	2,75 (0,07; 85,052,18) [3,28 (0,35; 139,574,85)]	16,67 (0,29; 33,05) [20,12 (1,81; 38,44)]	0,0513 [0,0329]
	Placebo	42 [34]	4 (9,5) [3 (8,8)]				
	Synchronisiert (aMT6s) und MoST ≥ 30 min ^e (SD ≤ 2 Stunden)						
	Tasimelteon	40 [38]	8 (20,0) [8 (21,1)]	N. E. (2,39; Inf.) [N. E. (2,26; Inf.)]	N. E. (2,49; Inf.) [N. E. (2,35; 380,327,66)]	20 (6,53; 33,47) [21,05 (6,51; 35,59)]	0,0043 [0,0046]
	Placebo	38 [34]	0 (0,0) [0 (0,0)]				
a: Anzahl Studienteilnehmer ITT-Population [Analysis-Population] b: Anzahl/Anteil Responder in der ITT-Population [Analysis-Population] c: exaktes Konfidenzintervall d: Barnard's Test e: Abweichende Anzahl Studienteilnehmer von der ITT-Population aufgrund von unzureichenden Urinproben zur Kalkulation der τ-Länge in der Post-Randomisierungsphase. Quelle: (32)							

Für den Endpunkt Responder mit MoST ≥ 30 min (SD ≤ 2 Stunden) ist der Anteil an Studienteilnehmern, unabhängig ob sie synchronisiert waren, im Tasimelteon-Behandlungsarm größer als in der Placebo-Gruppe (Tabelle 4-42).

Sowohl für die Responder-Analyse MoST ≥ 30 min (SD ≤ 2 Stunden) (26,2 % vs. 9,5 %) als auch für die Responder-Analyse synchronisiert (aMT6s) und MoST ≥ 30 min (SD ≤ 2 Stunden) (20,0 % vs. 0,0 %) zeigten mehr Studienteilnehmer in der Tasimelteon-Gruppe eine Verbesserung hinsichtlich der Verschiebung des MoST. Für den Endpunkt MoST ≥ 30 min (SD ≤ 2 Stunden) betrug das OR [95 %-KI] zwischen den Behandlungsgruppen 3,37 ohne statistisch signifikantem Effekt ([0,87; 15,75]; p = 0,0513). Für den Endpunkt synchronisiert (aMT6s) und MoST ≥ 30 min (SD ≤ 2 Stunden) lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Tasimelteon und Placebo vor (p = 0,0043).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Clinical Global Impression-Change (CGI-C)

Tabelle 4-43: Operationalisierung CGI-C

Studie	Operationalisierung
SET	<p><u>Veränderung des CGI-C</u></p> <p><u>Definition:</u> Mit Hilfe der Siebenpunkte-Skala des CGI-C wird die Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks des Patienten durch den Prüfarzt zu Post-Baseline im Vergleich zu Studienbeginn bewertet.</p> <p><u>Erhebung:</u> Dabei werden der Gesamteindruck der Veränderungen im neurologischen Status und für den Allgemeinzustand des Patienten nach Studientherapie im Vergleich zum Zustand vor der Therapie auf einer Siebenpunkte-Skala mit folgender Kategorisierung analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 1: sehr starke Verbesserung ○ 2: starke Verbesserung ● 3: geringe Verbesserung ● 4: keine Verbesserung ● 5: geringe Verschlechterung ● 6: -starke Verschlechterung ● 7: sehr starke Verschlechterung <p>Die Bewertung erfolgte an den Tagen 56, 112, 183 und Studienende während der Randomisierungs-Phase.</p> <p><u>Anteil Responder mit Synchronisierung und CGI-C < 2</u></p> <p><u>Definition:</u> Studienteilnehmer waren als Responder definiert, wenn Sie synchronisiert waren (aMT6s) und eine Verbesserung des Punktwertes von durchschnittlich ≤ 2 Punkten an den Tagen 112 und 183 im Studienverlauf hatten.</p> <p><u>Anteil Responder mit einer Verbesserung/keiner Verbesserung des CGI-C</u></p> <p><u>Definition:</u> Studienteilnehmer waren als Responder definiert, wenn eine Verbesserung, d. h. ein durchschnittlicher Punktescore von ≤ 3 auf der Siebenpunkte-Skala zu Post-Baseline, dokumentiert war. Studienteilnehmer waren als Non-Responder definiert, wenn keine Verbesserung, d. h. ein durchschnittlicher Punktescore von > 3 auf der Siebenpunkte-Skala zu Post-Baseline, vorlag.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die CGI-C in der SET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SET	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Datenerhebung für den Endpunkt CGI-C erfolgte verblindet. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte konservativ nach dem ITT-Prinzip. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer, die eine kalkulierte τ -Länge zum Zeitpunkt Post-Randomisierung hatten. In der SET-Studie wurden die Ergebnisse zusätzlich auf Basis der *Analysis*-Population ausgewertet. Dies schloss alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein, von denen es mindestens 70 % nTST-Daten einer zirkadianen Periode während *Screening* und Post-Randomisierung gab. Die Auswertungskriterien für den Endpunkt CGI-C war im Prüfplan *a priori* definiert (34). Die Ergebnisse wurden gemäß Prüfplan ausgewertet und transparent berichtet. Eine ergebnisgesteuerte Publikation liegt daher nicht vor. Die Beschreibung der Methodik und Ergebnisse von Analysen im Studienbericht, statistischen Analyseplan und Studienprotokoll ist transparent. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist daher niedrig.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt CGI-C für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den CGI-C in der SET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	n ^a	CGI-C	Tasimelteon vs. Placebo ^b	
			Post-Baseline MW (SD)	MWD (SE)	p-Wert (95 %-KI)
SET	Tasimelteon	36 [36]	2,59 (0,20) [2,63 (0,20)]	-0,78 (0,29) [-0,79 (0,29)]	0,0086 (-1,36; -0,21) [0,0093 (-1,38; -0,20)]
	Placebo	35 [33]	3,37 (0,20) [3,42 (0,21)]		

a: Anzahl Studienteilnehmer ITT-Population [Analysis-Population] mit Bewertung an Tag 112 und/oder Tag 183
b: Statistische Analyse der Kovarianz mittels ANOVA mit Termen für Behandlungsgruppe und „pooled site“.
Quelle: (32)

Mit Hilfe des CGI-C wird der klinische Gesamteindruck des Patienten durch den Prüfarzt bewertet, wobei ein geringer Punktescore eine Verbesserung reflektiert. Die Veränderung zu Post-Baseline betrug im Tasimelteon-Behandlungsarm 2,59 Punkte und im Placebo-Behandlungsarm 3,37 Punkte. Die MWD [95 %-KI] zwischen den Behandlungsgruppen hatten einen Wert von -0,78 Punkten [-1,36; -0,21] mit statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Tasimelteon (p = 0,0086; Tabelle 4-45).

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den CGI-C in der SET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	n ^a	Responder n ^b (%)	OR (95 %-KI)	RR (95 %-KI)	RD (95 %-KI)	p-Wert ^c
SET	Synchronisiert und CGI-C ≤ 2 Punkte						
	Tasimelteon	36 [36]	7 (19,4) [7 (19,4)]	N. E. (2,05; Inf.)	N. E. (2,20; Inf.)	19,44 (5,57; 33,31)	0,0064 [0,0078]
	Placebo	35 [33]	0 (0,0) [0 (0,0)]	[N. E. (1,93; Inf.)	[N. E. (2,08; 360.333,86)]	[19,44 (5,18; 33,71)]	
	Verbesserung/keine Verbesserung des CGI-C						
	Tasimelteon	36 [36]	25 (69,4) [25 (69,4)]	2,76 (0,92; 8,30)	1,02 (0,68; 1,52)	23,73 (N. E.)	0,0296 [0,0326]
	Placebo	33 [33]	16 (45,7) [14 (42,4)]	[2,46 (0,84; 7,20)]	[1,02 (0,80; 1,30)]	[27,02 (N. E.)]	
a: Anzahl Studienteilnehmer ITT-Population [<i>Analysis</i> -Population]							
b: Anzahl/Anteil Responder in der ITT-Population [<i>Analysis</i> -Population]							
c: Cochran-Mantel-Haenszel-Test							
Quelle: (32)							

Sowohl für den Endpunkt synchronisiert (aMT6s) und CGI-C ≤ 2 Punkte (19,4 % vs. 0,0 %) als auch für den Endpunkt Verbesserung/keine Verbesserung des CGI-C (69,4 % vs. 45,7 %) zeigten mehr Studienteilnehmer in der Tasimelteon-Gruppe eine Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks als in der Placebo-Gruppe. Für den Endpunkt synchronisiert (aMT6s) und CGI-C ≤ 2 Punkte gab es einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Tasimelteon (p = 0,0064). Auch für den Endpunkt Verbesserung/keine Verbesserung des CGI-C lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Tasimelteon und Placebo vor. Das OR [95 %-KI] war 2,76 ([0,92; 8,30]; p = 0,0296; Tabelle 4-46).

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den deskriptive Analyse des CGI-C in der SET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kategorien	n ^a (%)							
		Tag 56		Tag 112		Tag 183		Studienende	
		Tasimelteon n = 39 [38]	Placebo n = 38 [34]	Tasimelteon n = 39 [38]	Placebo n = 35 [34]	Tasimelteon n = 33 [33]	Placebo n = 32 [30]	Tasimelteon n = 33 [38]	Placebo n = 32 [34]
SET	Starke Verbesserung	9 (23,1) [8 (21,1)]	2 (5,3) [2 (5,9)]	10 (25,6) [9 (23,7)]	3 (8,6) [3 (9,1)]	9 (27,3) [9 (27,3)]	2 (6,3) [2 (6,7)]	10 (25,6) [9 (23,7)]	3 (7,9) [3 (8,8)]
	Verbesserung	10 (25,6) [10 (26,3)]	6 (15,8) [6 (17,6)]	8 (20,5) [8 (21,1)]	5 (14,3) [3 (9,1)]	8 (24,2) [8 (24,2)]	3 (9,4) [2 (6,7)]	12 (30,8) [12 (31,6)]	4 (10,5) [3 (8,8)]
	Geringe Verbesserung	10 (25,6) [10 (26,3)]	12 (31,6) [10 (29,4)]	12 (30,8) [12 (31,6)]	10 (28,6) [10 (30,3)]	7 (21,2) [7 (21,2)]	9 (28,1) [8 (26,7)]	8 (20,5) [8 (21,1)]	10 (26,3) [9 (26,5)]
	Keine Veränderung	6 (15,4) [6 (15,8)]	15 (39,5) [13 (38,2)]	6 (15,4) [6 (15,8)]	14 (40,0) [14 (42,4)]	6 (18,2) [6 (18,2)]	16 (50,0) [16 (53,3)]	6 (15,4) [6 (15,8)]	20 (52,6) [18 (52,9)]
	Geringe Verschlechterung	3 (7,7) [3 (7,9)]	2 (5,3) [2 (5,9)]	3 (7,7) [3 (7,9)]	0 (0,0) [0 (0,0)]	3 (9,1) [3 (9,1)]	1 (3,1) [1 (3,3)]	3 (7,7) [3 (7,9)]	0 (0,0) [0 (0,0)]
	Verschlechterung	1 (2,6) [1 (2,6)]	1 (2,6) [1 (2,9)]	0 (0,0) [0 (0,0)]	3 (8,6) [3 (9,1)]	0 (0,0) [0 (0,0)]	1 (3,1) [1 (3,3)]	0 (0,0) [0 (0,0)]	1 (2,6) [1 (2,9)]
	Starke Verschlechterung	0 (0,0) [0 (0,0)]	0 (0,0) [0 (0,0)]	0 (0,0) [0 (0,0)]	0 (0,0) [0 (0,0)]	0 (0,0) [0 (0,0)]	0 (0,0) [0 (0,0)]	0 (0,0) [0 (0,0)]	0 (0,0) [0 (0,0)]

a: Anzahl Studienteilnehmer ITT-Population [Analysis-Population]
Quelle: (41), Tab. 14.2.10.2

Die deskriptive Analyse des CGI-C in der SET-Studie zeigte, dass die Anzahl an Patienten, die eine starke Verbesserung, eine Verbesserung sowie eine geringe Verbesserung zu den Erhebungszeitpunkten Tag 56, Tag 112, Tag 183 sowie zu Studienende hatten, unter Tasimelteon größer war als unter Placebo (Tag 56: n = 29 vs. n = 20; Tag 112: n = 30 vs. n = 18; Tag 183: n = 24 vs. n = 14; Studienende: n = 30 vs. n = 17; Tabelle 4-47). Im Studienverlauf zeigte sich die Tendenz, dass bei mehr Studienteilnehmern mit einer Tasimelteon-Behandlung eine Verbesserung (stark bis gering) des klinischen Gesamteindrucks zu verzeichnen war als bei Placebo-behandelten Studienteilnehmern.

Keine Veränderung des klinischen Gesamteindrucks während der Erhebungszeitpunkte Tag 56, Tag 112 und Tag 183 wurde bei ca. doppelt so vielen, zu Studienende sogar bei dreifach so vielen Studienteilnehmern im Placebo-Behandlungsarm erfasst als bei Studienteilnehmern die mit Tasimelton-behandelt wurden (Tag 56: n = 6 vs. n = 15; Tag 112: n = 6 vs. n = 14; Tag 183: n = 6 vs. n = 16; Studienende: n = 6 vs. n = 20; Tabelle 4-47). Während unter Placebo die Anzahl an Studienteilnehmern ohne Veränderung des klinischen Gesamteindrucks im Studienverlauf stetig zunahm, blieb diese für die Tasimelton-behandelten Studienteilnehmer gleich, was wiederum für die Intervention Tasimelton spricht.

Die deskriptive Analyse des CGI-C in der SET-Studie zeigte, dass die Anzahl an Studienteilnehmern, die eine geringe Verschlechterung bzw. eine Verschlechterung zu den Erhebungszeitpunkten Tag 56, Tag 112 sowie Tag 183 in beiden Behandlungsgruppen Tasimelton und Placebo nahezu identisch waren (Tag 56: n = 4 vs. n = 3; Tag 112: n = 3 vs. n = 3; Tag 183: n = 3 vs. n = 2; Tabelle 4-47). Lediglich zu Studienende gaben mehr Studienteilnehmer in der Tasimelton-Behandlungsgruppe eine geringe Verschlechterung bzw. eine Verschlechterung als in der Placebo-Behandlungsgruppe an (n = 3 vs. n = 1). Während des gesamten Studienverlaufs wurde bei keinem Studienteilnehmer weder unter der Tasimelton- noch unter der Placebo-Behandlung eine starke Verschlechterung dokumentiert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.3 Verträglichkeit - RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z. B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
SET	<p data-bbox="320 331 791 360"><u>Gesamtzahl Unerwünschte Ereignisse (UE)</u></p> <p data-bbox="320 371 1401 555"><u>Definition:</u> Ein UE war definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Vorkommnis bei einem Studienteilnehmer während der Studie, das nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit dem angewandten Arzneimittel steht. Ein UE kann demnach ein ungünstiges und ungewolltes Anzeichen, einschließlich signifikant abnormaler Laborparameter, ein Symptom oder eine Krankheit sein, die zeitlich während der Studie und abhängig oder unabhängig von der Einnahme der Studienarzneimittel auftreten.</p> <p data-bbox="320 566 1401 712"><u>Erhebung:</u> Untersuchungen zu UE wurden während der gesamten Studiendauer zu allen Visiten durchgeführt (Tag 0, 28, 56, 84, 112 und 183). UE sind Vorkommnisse, die neu auftreten oder sich im Vergleich zu <i>Baseline</i> verschlechtern. Ein Vorkommnis, das später als drei Tage nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation auftritt, wurde nicht berücksichtigt, es sei denn, es führte zu einer Unterbrechung der Therapie.</p> <p data-bbox="320 723 994 752"><u>Gesamtzahl Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)</u></p> <p data-bbox="320 763 1401 853"><u>Definition:</u> UE werden in schwerwiegende und nicht-schwerwiegende UE untergliedert. Ein SUE war definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Vorkommnis bei einem Studienteilnehmer während der Studie, auf das eines der folgenden Kriterien zutrifft:</p> <ul data-bbox="368 864 1401 1671" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="368 864 1401 920">○ Tod des Studienteilnehmers: Ein Vorkommnis, das zum Tod des Studienteilnehmers führt. <li data-bbox="368 931 1401 1021">○ Lebensbedrohlich: Ein Vorkommnis, das nach Einschätzung des Prüfarztes, unmittelbar zum Tod des Studienteilnehmers geführt hätte, wenn kein medizinisches Eingreifen erfolgt wäre. <li data-bbox="368 1032 1401 1088">○ Hospitalisierung: Ein Vorkommnis, das zu einer Einweisung ins Krankenhaus führt. Dies schließt nicht einen Besuch in der Notaufnahme oder einer ambulanten Einrichtung ein. <li data-bbox="368 1099 1401 1155">○ Verlängerung der Hospitalisierung: Ein Vorkommnis, das während eines Krankenhausaufenthaltes auftritt und zu dessen Verlängerung führt. <li data-bbox="368 1167 1401 1223">○ Kongenitale Anomalie/Geburtsfehler: Eine Anomalie, die bei oder nach der Geburt entdeckt wurde oder zu einer Fehlgeburt geführt hat. <li data-bbox="368 1234 1401 1391">○ Dauerhafte oder deutliche Behinderung/Unfähigkeit: Ein Vorkommnis, das die täglichen Aktivitäten des Studienteilnehmers beeinflusst. Als Behinderung gilt nicht die vorübergehende Unterbrechung täglicher Aktivitäten, hervorgerufen durch Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Grippe und Unfallverletzungen (z. B. Knöchelverstauchung). <li data-bbox="368 1402 1401 1671">○ Wichtiges medizinisches Vorkommnis, das ein medizinisches oder chirurgisches Eingreifen erfordert, um schwerwiegende Konsequenzen zu verhindern: Ein wichtiges medizinisches Vorkommnis, basierend auf einer medizinischen Beurteilung, welches möglicherweise nicht sofort lebensbedrohlich oder zum Tod oder zur Hospitalisierung führt, aber für den Studienteilnehmer eine Gefahr darstellt und möglicherweise einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderlich macht, um die oben genannten Konsequenzen zu verhindern (Tod, lebensbedrohlich, Hospitalisierung, Verlängerung der Hospitalisierung, kongenitale Anomalien, Dauerhafte oder deutliche Behinderung/Unfähigkeit). <p data-bbox="320 1682 730 1711"><u>UE, die zum Therapieabbruch führten</u></p> <p data-bbox="320 1722 1401 1778"><u>Definition:</u> Jegliches berichtete UE, das als Grund für eine definitive Beendigung der Therapie mit der Studienmedikation angegeben wurde.</p> <p data-bbox="320 1789 592 1818"><u>UE, die zum Tod führten</u></p> <p data-bbox="320 1830 927 1859"><u>Definition:</u> Jegliches berichtete UE, das zum Tod führte.</p>

Studie	Operationalisierung
	<u>UE nach Schweregrad <i>severe</i></u> <u>SUE by preferred term</u> <u><i>severe</i> UE by preferred term</u> <u>UE von besonderem Interesse</u>
RESET	<u>Definition:</u> Analog zur SET-Studie <u>Erhebung:</u> Analog zur SET-Studie

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in der SET- und RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SET	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RESET	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Datenerhebung für den Endpunkt Verträglichkeit erfolgte verblindet. Die Auswertung erfolgte auf Basis der *Safety*-Population. In der SET-Studie waren das alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die *Safety*-Population der RESET-Studie wurde für die *Run-in*-Phase und die randomisierte Absetzungs-Phase dieser Studie getrennt definiert. Die *Safety*-Population der *Run-in*-Phase und der randomisierten Absetzungs-Phase bestand aus allen Patienten der jeweiligen Phase, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertungskriterien für den Endpunkt Verträglichkeit war im Prüfplan *a priori* definiert (33, 34). Die Ergebnisse wurden gemäß Prüfplan ausgewertet und transparent berichtet. Eine ergebnisgesteuerte Publikation liegt daher nicht vor. Die Beschreibung der Methodik und Ergebnisse von Analysen im Studienbericht, statistischen Analyseplan und Studienprotokoll ist transparent. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist daher niedrig.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Gesamtzahl UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führten und Gesamtzahl UE nach Schweregrad *severe* in der SET- und RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamthäufigkeit	Behandlung n ^a		OR ^b (95%-KI)	RR ^b (95%-KI)	RD ^b (95%-KI)	p-value ^c
		Tasimelteon n = 42 [38]	Placebo n = 42 [34]				
SET	UE	34 (81,0) [31 (81,6)]	24 (57,1) [21 (61,8)]	3,19 (1,09; 9,82) [2,74 (0,84; 9,45)]	1,42 (0,07; 87.199,43) [1,32 (0,06; 92.744,98)]	23,81 (1,31; 44,58) [19,81 (-3,39 41,67)]	0,0326 [0,0711]
	SUE	2 (4,8) [2 (5,3)]	0 (0,0) [0 (0,0)]	N. E. (0,29; Inf.) [N. E. (0,26; Inf.)]	N. E. (0,39; Inf.) [N. E. (0,35; Inf.)]	4,76 (-17,26; 26,8) [5,26 (-18,15; 28,16)]	0,494 [0,4945]
	UE, die zum Therapieabbruch führten	3 (7,1) [0 (0,0)]	2 (4,8) [1 (2,9)]	1,54 (0,17; 19,26) [0 (0,0; 17,00)]	1,5 (0,07; 84.313,06) [0,0 (0,00; 12,57)]	2,38 (19,93; 24,52) [-2,94 (-8,36; 2,74)]	1 [0,4722]
	UE, die zum Tod führten	0 (0,0) [0 (0,0)]	0 (0,0) [0 (0,0)]	N. E. [N. E.]	N. E. [N. E.]	N. E. [N. E.]	N. E. [N. E.]
	UE nach Schweregrad <i>severe</i>	8 (19,0) [6 (15,8)]	5 (11,9) [5 (14,7)]	1,74 (0,45; 7,41) [1,09 (0,25; 5,02)]	1,6 (0,07; 84.095,61) [1,07 (0,06; 92.643,46)]	7,14 (-15,29; 29,06) [1,08; (-21,81; 24,06)]	0,5477 [1]

Studie	Gesamt häufigkeit	Behandlung n ^a		OR ^b (95%-CI)	RR ^b (95%-CI)	RD ^b (95%-CI)	p-value ^c
		Tasimelton n = 10	Placebo n = 10				
RESET	UE	6 (60,0)	4 (40,0)	2,25 (0,28; 19,15)	1,5 (0,07; Inf.)	20 (-23,83; 63,83)	0,5235
	SUE	0 (0,0)	0 (0,0)	N. E.	N. E.	N. E.	N. E.
	UE, die zum Therapieabbruch führten	0 (0,0)	0 (0,0)	N. E.	N. E.	N. E.	N. E.
	UE, die zum Tod führten	0 (0,0)	0 (0,0)	N. E.	N. E.	N. E.	N. E.
	UE nach Schweregrad <i>severe</i>	1 (10,0)	0 (0,0)	N. E. (0,05; Inf.)	N. E. (0,07; Inf.)	10 (-9,1; 29,1)	0,5221
a: Anzahl Studienteilnehmer <i>Safety</i> -Population [<i>Analysis</i> -Population] b: exaktes Konfidenzintervall c: Fisher´s Test Quelle: (31, 32)							

Unerwünschte Ereignisse traten sowohl in der SET- als auch in der RESET-Studie bei der Behandlung mit Tasimelton häufiger auf als mit Placebo (SET-Studie: 81,0 % vs. 57,1 %; RESET-Studie: 60,0 % vs. 40,0 %). In der SET-Studie war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant (OR [95 %-KI] 3,19 [1,09; 9,82]; p = 0,0326). In der RESET-Studie lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor (OR [95 %-KI] 2,25 [0,28; 19,15]; p = 0,5235).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in der SET-Studie unter der Behandlung mit Tasimelton häufiger auf als unter Placebo (4,8 % vs. 0,0 %). Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor (p = 0,494). In der RESET-Studie traten weder unter Tasimelton noch unter Placebo SUE auf.

UE, die zum Therapieabbruch führten und UE nach Schweregrad *severe* traten in der SET-Studie unter der Behandlung mit Tasimelton häufiger auf als unter Placebo (7,1 % vs. 4,8 %; 19,1 % vs. 11,9 %). Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor (OR [95 %-KI] 1,54 [0,17; 19,26]; p = 1; OR [95 %-KI] 1,74 [0,45; 7,41]; p = 0,5477). In der RESET-Studie trat unter Tasimelton ein (10 %) UE nach Schweregrad *severe* auf (p = 0,5221). In der RESET-Studie traten weder unter Tasimelton noch unter Placebo UE, die zum Therapieabbruch führten auf.

Weder in der SET- noch in der RESET-Studie traten UE, die zum Tod führten auf.

Tabelle 4-51: Detaildarstellung SUE *by preferred term*, UE mit Schweregrad *severe* sowie UE von besonderem Interesse in der SET- und RESET-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Klassifikation	SET		RESET	
	Behandlung n ^a (%)		Behandlung n ^a (%)	
	Tasimelteon n = 42 [38]	Placebo n = 42 [34]	Tasimelteon n = 10	Placebo n = 10
<i>SUE by preferred term</i>				
Divertikulitis	1 (2,4) [1 (2,6)]	0 (0,0) [0 (0,0)]	-	-
Ohnmacht	1 (2,4) [1 (2,6)]	0 (0,0) [0 (0,0)]	-	-
<i>UE mit Schweregrad severe</i>				
Insomnie	1 (2,4)	0 (0,0)	-	-
Ohnmacht	2 (4,8) [1 (2,6)]	0 (0,0) [0 (0,0)]	-	-
Kopfschmerz	1 (2,4) [1 (2,6)]	1 (2,4) [1 (2,9)]	-	-
Gelenkverstauchung	1 (2,4) [1 (2,6)]	0 (0,0) [0 (0,0)]	-	-
Rhinorrhoe	1 (2,4) [1 (2,6)]	0 (0,0) [0 (0,0)]	-	-
Barrett's Oesophagus	1 (2,4) [1 (2,6)]	0 (0,0) [0 (0,0)]	-	-
Pharyngitis	1 (2,4) [1 (2,6)]	0 (0,0) [0 (0,0)]	-	-
Albtraum	1 (2,4) [1 (2,6)]	0 (0,0) [0 (0,0)]	-	-
Arthritis	0 (0,0) [0 (0,0)]	1 (2,4) [1 (2,9)]	-	-
Ohrenentzündung	0 (0,0) [0 (0,0)]	1 (2,4) [1 (2,9)]	-	-
Sinusitis	0 (0,0) [0 (0,0)]	1 (2,4) [1 (2,9)]	-	-
Muskelzerrung	0 (0,0) [0 (0,0)]	1 (2,4) [1 (2,9)]	-	-
neurosensorische Gehörlosigkeit	0 (0,0) [0 (0,0)]	1 (2,4) [1 (2,9)]	-	-
Migräne	-	-	1 (10,0)	0 (0,0)
Hyperakusis	-	-	1 (10,0)	0 (0,0)

Klassifikation	SET		RESET	
	Behandlung n ^a (%)		Behandlung n ^a (%)	
	Tasimelton n = 42 [38]	Placebo n = 42 [34]	Tasimelton n = 10	Placebo n = 10
UE von besonderem Interesse				
Kopfschmerzen	7 (16,7) [6 (15,8)]	3 (7,1) [3 (8,8)]	1 (10,0)	0 (0,0)
Albtraum	2 (4,8) [2 (5,3)]	0 (0,0) [0 (0,0)]	-	-
abnormale Träume	2 (4,8) [2 (5,3)]	0 (0,0) [0 (0,0)]	-	-
Schläfrigkeit	1 (2,4) [1 (2,6)]	1 (2,4) [1 (2,9)]	2 (20,0)	0 (0,0)
Sturz	0 (0,0) [0 (0,0)]	1 (2,4) [1 (2,9)]	-	-
Schwindel	0 (0,0) [0 (0,0)]	1 (2,4) [1 (2,9)]	1 (10,0)	0 (0,0)
a: Anzahl Studienteilnehmer <i>Safety</i> -Population [<i>Analysis</i> -Population] Quelle: (31, 32)				

Zwei SUE, Divertikulitis und Ohnmacht, traten in der SET-Studie auf und wurden durch den Prüfarzt als irrelevant eingestuft (Tabelle 4-51).

Mit jeweils 2,4 %, d. h. bei nur einem von 42 Studienteilnehmern, traten Insomnie, Gelenkverstauchung, Rhinorrhoe, Barrett´s Oosphagus, Pharyngitis und Albtraum als häufigste UE vom Schweregrad *severe* im Tasimelton-Behandlungsarm in der SET-Studie auf, wobei diese nicht im Placebo-Arm vorkamen (Tabelle 4-51). Ohnmacht trat mit 4,8 %, d. h. bei zwei von 42 Studienteilnehmern, als häufigstes UE vom Schweregrad *severe* in der Tasimelton-Behandlungsgruppe auf. Mit jeweils 2,4 %, d. h. bei nur einem von 42 Studienteilnehmern, zählten Arthritis, Ohrenentzündung, Sinusitis, Muskelzerrung und neurosensorische Gehörlosigkeit zu den häufigsten UE vom Schweregrad *severe* im Placebo-Behandlungsarm in der SET-Studie, die im Tasimelton-Arm nicht auftraten. Kopfschmerz trat in beiden Behandlungsarmen gleich oft auf, d. h. bei je einem von 42 Studienteilnehmern (2,4 % vs. 2,4 %).

In der RESET-Studie wurden als häufigste UE vom Schweregrad *severe* Migräne und Hyperakusis dokumentiert (Tabelle 4-51). Diese UE traten häufiger in der Tasimelton-Behandlungsgruppe als in der Placebo-Behandlungsgruppe auf (10,0 % vs. 0,0 %).

In der SET- und RESET-Studie wurden als UE von besonderem Interesse Kopfschmerzen, Albträume, abnormale Träume, Schläfrigkeit sowie Sturz und Schwindel dokumentiert.

Die Ereignisse traten, mit Ausnahme von Kopfschmerz (Tasimelton: 16,7 %) in der SET-Studie und Schläfrigkeit (Tasimelton: 20,0 %) in der RESET-Studie, in geringer Häufigkeit (< 10 %) auf (Tabelle 4-51).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Aussagekraft von Subgruppenanalysen, insbesondere auf Studienebene, muss kritisch beurteilt werden. Die Wahrscheinlichkeit für falsch positive signifikante Ergebnisse wird durch geringe Studienteilnehmerzahlen innerhalb der Subgruppenkategorien, ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppenkategorien und die steigende Anzahl statistischer Tests erhöht (11). Diese Aspekte müssen bei der Bewertung von Ergebnissen aus Subgruppenanalysen berücksichtigt werden.

In diesem Dossier werden ausschließlich die Subgruppenanalysen der SET-Studie dokumentiert (Tabelle 4-52).

Tabelle 4-52: Subgruppen, zu denen Interaktionstest durchgeführt wurden

Subgruppe	Merkmale
Geschlecht	Männer vs. Frauen
Alter	< 50 Jahre vs. \geq 50 Jahre
Ethnie	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier
BMI [kg/m ²]	<25 kg/m ² vs. \geq 25 kg/m ² bis < 30 kg/m ² vs. \geq 30 kg/m ²
Raucherstatus	Raucher vs. Nicht-Raucher
Verwendung Beta-Blocker	ja vs. nein
Synchronisierung	ja vs. nein

Die Interaktionswerte für die verschiedenen Subgruppen für alle relevanten Endpunkte der SET-Studie sind in Tabelle 4-53 gelistet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-53: Übersicht der p-Werte der Interaktionstests für die verschiedenen Endpunkte zur Morbidität

Subgruppe Endpunkte ^{ab}	Geschlecht	Alter	Ethnie	BMI	Raucher- status	Verwendung BetaBlocker	Synchroni- sierung
Synchronisierung (aMT6s)	0,224	0,7589	0,5209	0,4897	0,731	0,9963	N. E.
Synchronisierung (Cortisol)	0,7161	0,2649	0,996	0,0856	0,1796	0,9965	N. E.
UQ-dTSD (min)	0,0777	0,0468	0,2246	0,5576	0,0444	0,7107	0,0311
UQ-dTSD ≥45 min	0,1869	0,5546	0,2142	0,3832	0,8055	0,6921	N. E.
synchronisiert und UQ-dTSD ≥45 min	0,9956	0,9952	0,9956	0,9933	0,9956	N E	N. E.
LQ-nTST (min)	0,8916	0,1445	0,0081	0,249	0,2774	0,0097	0,2756
LQ-nTST ≥45 min	0,7948	0,3899	0,0156	0,1474	0,5767	0,1485	N. E.
synchronisiert und LQ-nTST ≥45 min	0,9956	0,9956	0,9956	1,0	0,9956	N. E.	N. E.
<i>Sleep/Wake-Response</i> (UQ-dTSD ≥ 45 min und LQ- nTST ≥ 45 min)	0,6551	0,534	0,0152	0,5564	0,1891	0,9971	N. E.
<i>Sleep/Wake-Response</i> (UQ-dTSD ≥ 90 min und LQ- nTST ≥ 90 min)	0,1475	0,7302	0,1216	0,8844	0,5194	0,9968	N. E.
MoST	0,4889	0,239	0,0579	0,0548	0,0768	0,336	0,0383
MoST ≥30 min	0,7667	0,0722	0,9918	0,1989	0,2087	0,6832	N. E.
synchronisiert und MoST ≥30 min	0,9961	0,9962	0,9961	1,0	0,9961	N. E.	N. E.
CGI-C	0,3397	0,2126	0,2134	0,3176	0,2248	0,0062	0,9039
synchronisiert und CGI ≤2	0,9964	0,996	0,9964	1,0	0,9964	N. E.	N. E.
Verbesserung/keine Verbesserung des CGI	0,0522	0,5823	0,1036	0,3108	0,2932	0,1037	N. E.
a: dichotome Endpunkte: logistische Regression oder exakte logistische Regression (p < 0,05) b: kontinuierliche Endpunkte: ANCOVA/ANOVA-Modell Quelle: (32)							

Im Folgenden werden für alle Subgruppenanalysen von kontinuierlichen Endpunkten für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert des Interaktionstests < 0,2) die detaillierten Ergebnisse vorgestellt (Tabelle 4-54)

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für kontinuierliche Endpunkte der SET-Studie

Subgruppe	Behandlung	n ^a	n ^b	Tasimelton vs. Placebo ^d	
				MWD (SE)	p-Wert (95 %-CI)
Veränderung des UQ-dTSD (min)					
Geschlecht p-Wert Interaktionstest ^c : 0,0777					
weiblich	Tasimelton	42	18	-35,10 (14,12)	0,0166 (-63,53; -6,67)
	Placebo	42	17		
männlich	Tasimelton	42	24	-16,79 (13,92)	0,2366 (-45,14; 11,56)
	Placebo	42	25		
Alter p-Wert Interaktionstest ^c : 0,0468					
< 50 Jahre	Tasimelton	42	17	-50,83 (16,52)	0,0043 (-84,48; -17,18)
	Placebo	42	18		
≥ 50 Jahre	Tasimelton	42	25	-9,94 (13,17)	0,4541 (-36,44; 16,56)
	Placebo	42	24		
Raucherstatus p-Wert Interaktionstest ^c : 0,0444					
Nicht-Raucher	Tasimelton	42	36	-22,89 (11,40)	0,0485 (-45,62; -0,15)
	Placebo	42	37		
Raucher	Tasimelton	42	6	-86,24 (28,92)	0,0175 (-152,93; -19,55)
	Placebo	42	5		
Synchronisierung p-Wert Interaktionstest ^c : 0,0311					
ja	Tasimelton	40	8	-86,30 (44,60)	0,1011 (-195,42; 22,83)
	Placebo	38	1		
nein	Tasimelton	40	32	-15,82 (9,54)	0,1020 (-34,87; 3,23)
	Placebo	38	37		
Veränderung des LQ-nTST (min)					
Alter p-Wert Interaktionstest ^c : 0,1445					
< 50 Jahre	Tasimelton	42	17	53,69 (23,72)	0,0306 (5,36; 102,01)
	Placebo	42	18		
≥ 50 Jahre	Tasimelton	42	25	11,67 (16,95)	0,4948 (-22,46; 45,79)
	Placebo	42	24		

Subgruppe	Behandlung	n ^a	n ^b	Tasimelton vs. Placebo ^d	
				MWD (SE)	p-Wert (95 %-CI)
Ethnie p-Wert Interaktionstest ^c : 0,0081					
Nicht-Kaukasier	Tasimelton	42	6	-57,14 (43,61)	0,2168 (-153,12; 38,84)
	Placebo	42	8		
Kaukasier	Tasimelton	42	36	47,32 (13,58)	0,0009 (20,21; 74,43)
	Placebo	42	34		
Verwendung von Beta-Blocker p-Wert Interaktionstest ^c : 0,0097					
ja	Tasimelton	42	33	46,62 (14,24)	0,0017 (18,22; 75,03)
	Placebo	42	40		
nein	Tasimelton	42	9	-72,91 (49,49)	0,1790 (-187,04; 41,23)
	Placebo	42	2		
Veränderung des MoST (min)					
Ethnie p-Wert Interaktionstest ^c : 0,0579					
Nicht-Kaukasier	Tasimelton	42	6	1,99 (17,78)	0,9130 (-37,14; 41,12)
	Placebo	42	8		
Kaukasier	Tasimelton	42	36	22,03 (8,40)	0,0108 (5,26; 38,80)
	Placebo	42	34		
BMI p-Wert Interaktionstest ^c : 0,0548					
<25 kg/m ²	Tasimelton	42	13	28,41 (14,84)	0,0686 (-2,36; 59,18)
	Placebo	42	12		
≥25 bis <30 kg/m ²	Tasimelton	42	13	42,51 (14,52)	0,0069 (12,72; 72,31)
	Placebo	42	17		
≥ 30 kg/m ²	Tasimelton	42	16	-8,77 (10,15)	0,3955 (-29,64; 12,10)
	Placebo	42	13		
Raucherstatus p-Wert Interaktionstest ^c : 0,0768					
Raucher	Tasimelton	42	36	12,77 (8,31)	0,1290 (-3,81; 29,34)
	Placebo	42	37		
Nicht-Raucher	Tasimelton	42	6	43,45 (31,80)	0,2090 (-29,88; 116,79)
	Placebo	42	5		
Synchronisierung p-Wert Interaktionstest ^c : 0,0383					
ja	Tasimelton	42	8	84,81 (48,07)	0,1282 (-32,82; 202,44)
	Placebo	42	1		
nein	Tasimelton	42	32	3,80 (8,02)	0,6372 (-12,22; 19,82)

Subgruppe	Behandlung	n ^a	n ^b	Tasimelteon vs. Placebo ^d	
				MWD (SE)	p-Wert (95 %-CI)
	Placebo	42	37		
CGI-C					
Verwendung von Beta-Blocker				p-Wert Interaktionstest ^c : 0,0062	
ja	Tasimelteon	42	33	-0,99 (0,28)	0,0008 (-1,55; -0,43)
	Placebo	42	40		
nein	Tasimelteon	42	9	1,50 (0,63)	0,0452 (0,04; 2,96)
	Placebo	42	2		
<p>a: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population. b: Anzahl Studienteilnehmer in der Subgruppe. c: Statistische Analyse der Kovarianz mittels ANCOVA mit Termen für Behandlungsgruppe, „pooled site“ und Baseline LQ-nTST/UQ-dTSD als Kovariate und Interaktionsterm der Behandlung als Subgruppe. CGI-C: Statistische Analyse der Varianz mittels ANOVA mit Termen für Behandlungsgruppe, „pooled site“ und Interaktionsterm der Behandlung als Subgruppe. d: Statistische Analyse der Kovarianz mittels ANCOVA mit Termen für Behandlungsgruppe, „pooled site“ und Baseline LQ-nTST/UQ-dTSD als Kovariate. CGI-C: Statistische Analyse der Varianz mittels ANOVA mit Termen für Behandlungsgruppe und „pooled site“.</p> <p>Quelle: (32)</p>					

Im Folgenden werden für alle Subgruppenanalysen von dichotomen Endpunkten für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert des Interaktionstests < 0,2) die detaillierten Ergebnisse vorgestellt (Tabelle 4-55).

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für dichotome Endpunkte der SET-Studie

Subgruppe	Behandlung	n ^a	n ^b (%)	Tasimelteon vs. Placebo			
				OR ^d (95 %-CI)	RR ^d (95 %-CI)	RD ^d (95 %-CI)	p-value ^e
Synchronisierung (Cortisol)							
BMI				p-Wert Interaktionstest ^c : 0,0856			
< 25 kg/m ²	Tasimelteon	13	5 (38,5)	Inf. (1,14; Inf.)	Inf. (1,29; Inf.)	38,46 (4,46; 72,47)	0,0354
	Placebo	10	0 (0,0)				
≥ 25 kg/m ² bis < 30 kg/m ²	Tasimelteon	13	2 (15,4)	Inf. (0,39; Inf.)	Inf. (0,53; Inf.)	15,38 (-2,63; 33,4)	0,1182
	Placebo	17	0 (0,0)				
≥ 25 kg/m ²	Tasimelteon	14	0 (0,0)	0 (0; 14,93)	0 (0;10,83)	-9,09 (-24,57; 6,38)	0,3424
	Placebo	11	1 (9,1)				

Subgruppe	Behandlung	n ^a	n ^b (%)	Tasimelteon vs. Placebo			
				OR ^d (95 %-CI)	RR ^d (95 %-CI)	RD ^d (95 %-CI)	p-value ^e
Raucherstatus				p-Wert Interaktionstest ^e : 0,1796			
Nicht-Raucher	Tasimelteon	34	5 (14,7)	Inf. (1,27; Inf.)	Inf. (1,48; 311111,32)	14,71 (2,12; 27,29)	0,0271
	Placebo	33	0 (0,0)				
Raucher	Tasimelteon	6	2 (33,3)	2 (0,07; 147,05)	1,67 (0,06; Inf.)	13,33 (-39,52; 66,19)	0,6895
	Placebo	5	1 (20,0)				
UQ-dTSD ≥ 45 min							
Geschlecht				p-Wert Interaktionstest ^e : 0,1869			
weiblich	Tasimelteon	18	8 (44,4)	1,47 (0,31; 7,13)	1,26 (0,07; 185.466,14)	9,15 (-23,32; 41,62)	0,7045
	Placebo	17	6 (35,3)				
männlich	Tasimelteon	24	12 (50,0)	5,25 (1,19; 26,58)	3,13 (0,07; 145.987,53)	34 (7,73; 60,27)	0,0115
	Placebo	25	4 (16,0)				
LQ-nTST ≥ 45 min							
Ethnie				p-Wert Interaktionstest ^e : 0,0156			
Nicht-Kaukasier	Tasimelteon	6	2 (33,3)	0,3 (0,02; 4,13)	0,53 (0; 17,64)	-29,17 (-82,09; 23,76)	0,3444
	Placebo	8	5 (62,5)				
Kaukasier	Tasimelteon	36	21 (58,3)	8,12 (2,29; 32,21)	3,97 (0,37; 148.228,24)	43,63 (20,98; 66,28)	0,0002
	Placebo	34	5 (14,7)				
BMI				p-Wert Interaktionstest ^e : 0,1474			
<25 kg/m ²	Tasimelteon	13	7 (53,9)	5,83 (0,71; 70,4)	3,23 (0,07; Inf.)	37,18 (-0,48; 74,84)	0,0591
	Placebo	12	2 (16,7)				
≥25 kg/m ² bis < 30 kg/m ²	Tasimelteon	13	9 (69,2)	10,5 (1,49; 84,21)	3,92 (0,09; 24.938,33)	51,58 (16,21; 86,96)	0,0058
	Placebo	17	3 (17,7)				
≥25 kg/m ²	Tasimelteon	16	7 (43,8)	1,24 (0,22; 7,19)	1,14 (0,06; 205.997,5)	5,29 (-30,76; 41,33)	0,8130
	Placebo	13	5 (38,5)				
Verwendung von Beta-Blocker				p-Wert Interaktionstest ^e : 0,1485			
ja	Tasimelteon	33	21 (63,6)	6,03 (1,94; 19,22)	2,83 (0,09; 106.098,83)	41,14 (18,46; 63,81)	0,0004
	Placebo	40	9 (22,5)				
nein	Tasimelteon	9	2 (22,2)	0,29 (0; 33,55)	0,44 (0,02; Inf.)	-27,78 (-96,02; 40,46)	0,5598
	Placebo	2	1 (50,0)				

Subgruppe	Behandlung	n ^a	n ^b (%)	Tasimelton vs. Placebo			
				OR ^d (95 %-CI)	RR ^d (95 %-CI)	RD ^d (95 %-CI)	p-value ^e
<i>Sleep/Wake-Response (UQ-dTSD ≥ 45 min und LQ-nTST ≥ 45 min)</i>							
Ethnie p-Wert Interaktionstest ^e : 0,0152							
Nicht-Kaukasier	Tasimelton	6	0 (0,0)	0 (0; 2,1)	0 (0; 1,48)	-37,5 (-80,93; 5,93)	0,1262
	Placebo	8	3 (37,5)				
Kaukasier	Tasimelton	36	12 (33,3)	8 (1,52; 78,05)	5,67 (0,37; 189,413,02)	27,45 (8,7; 46,2)	0,0046
	Placebo	34	2 (5,9)				
Raucherstatus p-Wert Interaktionstest ^e : 0,1891							
Nicht-Raucher	Tasimelton	36	9 (25,0)	2,13 (0,56; 9,04)	1,85 (0,07; 98,725,89)	11,49 (-6,58; 29,55)	0,2416
	Placebo	37	5 (13,5)				
Raucher	Tasimelton	6	3 (50,0)	Inf. (0,56; Inf.)	Inf. (0,79; Inf.)	50 (-2,86; 102,86)	0,085
	Placebo	5	0 (0,0)				
<i>Sleep/Wake-Response (UQ-dTSD ≥ 90 min und LQ-nTST)</i>							
Geschlecht p-Wert Interaktionstest ^e : 0,1475							
weiblich	Tasimelton	18	3 (16,7)	Inf. (0,58; Inf.)	Inf. (0,75; Inf.)	16,67 (-1,89; 35,22)	0,0923
	Placebo	17	0 (0,0)				
männlich	Tasimelton	24	2 (8,3)	1,05 (0,07; 15,58)	1,04 (0; 142,910,10)	0,33 (-15; 15,67)	1
	Placebo	25	2 (8,0)				
Ethnie p-Wert Interaktionstest ^e : 0,1216							
Nicht-Kaukasier	Tasimelton	6	0 (0,0)	0 (0; 25,33)	0 (0; 17,63)	-12,5 (-39,76; 14,76)	0,5599
	Placebo	8	1 (12,5)				
Kaukasier	Tasimelton	36	5 (13,9)	5,32 (0,54; 259,21)	4,72 (0,37; 147,955,66)	10,95 (-2,17; 24,07)	0,1196
	Placebo	34	1 (2,9)				
MoST ≥ 30 min							
Alter p-Wert Interaktionstest ^e : 0,0722							
< 50 Jahre	Tasimelton	17	5 (29,4)	Inf. (1,51; Inf.)	Inf. (1,68; Inf.)	29,41 (6,22; 52,61)	0,0167
	Placebo	18	0 (0,0)				
≥ 50 Jahre	Tasimelton	25	6 (24,0)	1,58 (0,31; 6,48)	1,44 (0,07; 138,086,75)	7,33 (-15,24; 29,91)	0,5682
	Placebo	24	4 (16,7)				

Subgruppe	Behandlung	n ^a	n ^b (%)	Tasimelton vs. Placebo			
				OR ^d (95 %-CI)	RR ^d (95 %-CI)	RD ^d (95 %-CI)	p-value ^e
Verbesserung/Keine Verbesserung des CGI-C							
Geschlecht				p-Wert Interaktionstest ^c : 0,0289			
weiblich	Tasimelton	15	12 (80,0)	11 (1,59; 87,27)	3 (0,07; 22.285,51)	53,33 (17,63; 89,04)	0,0052
	Placebo	15	4 (26,7)				
männlich	Tasimelton	21	13 (61,9)	1,08 (0,26; 4,54)	1,03 (0,07; 168.274,2)	1,9 (-27,97; 31,78)	0,9896
	Placebo	20	12 (60)				
Ethnie				p-Wert Interaktionstest ^c : 0,1036			
Nicht-Kaukasier	Tasimelton	6	2 (33,3)	0,5 (0,03; 8,3)	0,67 (0; 13,6)	-16,67 (-72,46; 39,12)	0,7744
	Placebo	6	3 (50,0)				
Kaukasier	Tasimelton	30	23 (76,7)	4,04 (1,17; 14,61)	1,71 (0,07; 115.915,75)	31,84 (6,95; 56,73)	0,0132
	Placebo	29	13 (44)				
Verwendung von Beta-Blocker				p-Wert Interaktionstest ^c : 0.1037			
ja	Tasimelton	28	21 (75,0)	4,07 (1,21; 14,4)	1,77 (0,08; 126.571,69)	32,58 (7,67; 57,48)	0,0116
	Placebo	33	14 (42)				
nein	Tasimelton	8	4 (50,0)	0 (0; 5,18)	0,5 (0,02; Inf.)	-50 (-125,91; 25,91)	0,3223
	Placebo	2	2 (100,0)				
a: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population b: Anteil Responder (synchronisiert) in der ITT-Population c: logistische Regression oder exakte logistische Regression (p < 0,05) d: exaktes Konfidenzintervall e: Barnard's Test Quelle: (32)							

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind unter folgenden Gesichtspunkten zu beurteilen. Die SET-Studie war nicht auf Subgruppenanalysen gepowert und aufgrund der Vielzahl der durchgeführten Interaktionstests kann das Auftreten signifikanter Werte zufällig erfolgen. Bei der Interpretation der Resultate sind zudem die kleinen Fallzahlen innerhalb der Subgruppen zu berücksichtigen. Es kann geschlussfolgert werden, dass die durchgeführten Subgruppenanalysen keinen Anhaltspunkt für einen unterschiedlichen Behandlungseffekt in den *a priori* geplanten Subgruppen ergeben.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Morbidität

Für die SET- und RESET-Studie wurden für die Nutzendimension *Morbidität* (Abschnitt 4.2.5.1) Ergebnisse zu folgenden Endpunkten dargestellt (Tabelle 4-56):

Tabelle 4-56: Endpunkte für die Nutzendimension *Morbidität* in der SET-Studie und RESET-Studie

SET-Studie	RESET-Studie
Synchronisierung	
Synchronisierung (aMT6s and Cortisol)	Nicht-Synchronisierung (aMT6s and Cortisol)
-	Zeit bis zum ersten Rückfall (zirkadiane und Ist-Zeit)
Schlafparameter	
UQ-dTSD (Veränderung und Responder-Analysen)	UQ-dTSD (Veränderung und Responder-Analysen)
LQ-nTST (Veränderung und Responder-Analysen)	dTSD (Veränderung)
<i>Sleep/Wake-Response</i>	nTST (Veränderung und Responder-Analysen)
MoST (Veränderung und Responder-Analysen)	MoST (Veränderung)
CGI-C (Veränderung und Responder-Analysen)	-

Synchronisierung

Synchronisierung bzw. Nicht-Synchronisierung

In der SET-Studie war der Anteil synchronisierter Studienteilnehmer (aMT6s und Cortisol) in der Tasimelteon-Behandlungsgruppe signifikant erhöht als in der Placebo-Gruppe (aMT6s: 20,0 % vs. 2,6 %; OR [95 %-KI] 9,25 [1,11; 421,28]; p = 0,0171; Cortisol: 17,5 % vs. 2,6 %; OR [95 %-KI] 7,85 [0,91; 363,06]; p = 0,0313; Tabelle 4-17).

Eine Auswertung einer Teilpopulation der SET Studienteilnehmer nach sieben Monaten ergab, dass zehn von 17 Studienteilnehmern (59 %) der Tasimelteon-behandelten Studienteilnehmer nach sieben Monaten (mittlere Dauer 221 Tage; Standardabweichung (SD) 36,2 Tage) synchronisiert waren. In dieser Teilpopulation (n = 17) blieben vier von vier Studienteilnehmern, die im ersten Monat synchronisiert waren auch im siebten Monat synchronisiert. Zusätzlich erreichten sechs von 13 Studienteilnehmern (46 %), die nicht synchronisiert waren oder deren Status der Synchronisierung im ersten Monat nicht bekannt war, im siebten Monat eine Synchronisierung. Damit ergibt sich insgesamt eine Synchronisierungsrate von 59 %, d. h. zehn von 17 Studienteilnehmern, im siebten Monat, dies zeigt, dass ein Ansprechen auf die Tasimelteon-Behandlung bei einigen Studienteilnehmern Wochen oder Monate dauert (15, 16, 37).

In der RESET-Studie konnte ein vergleichbarer Vorteil von Tasimelteon gegenüber Placebo für den Endpunkt Nicht-Synchronisierung (aMT6s oder Cortisol) verifiziert werden und zeigt, dass eine kontinuierliche Gabe von Tasimelteon wichtig ist für eine Aufrechterhaltung des Behandlungseffektes. Der Anteil nicht-synchronisierter Studienteilnehmer war im Placebo-Behandlungsarm größer als im Tasimelteon-Behandlungsarm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (aMT6s: 10,0 % vs. 80,0 %; OR [95 %-KI] 0,03 [0,00; 0,49]; p = 0,003; Cortisol: 20,0 % vs. 80,0 %; OR [95 %-KI] 0,06 [0,00; 0,76]; p = 0,012; Tabelle 4-18).

Zeit bis zum ersten Rückfall

In der RESET-Studie wurden die Endpunkte zirkadiane Zeit bis zum ersten Rückfall sowie Ist-Zeit bis zum ersten Rückfall erhoben und ausgewertet. Es lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen Tasimelteon und Placebo vor, was vermutlich auf die kleinen Fallzahlen zurückzuführen ist (HR [95 %-KI] 2,732 [0,814; 9,173]; p = 0,091; HR [95 %-KI] 2,234 [0,668; 7,469]; p = 0,148; Tabelle 4-22).

Jedoch zeigen die Kaplan-Meier-Kurven, dass unter der Behandlung mit Tasimelteon weniger Studienteilnehmer einen Rückfall, definiert als Verschlechterung der durchschnittlichen wöchentlichen nTST relativ zur *Run-in*-Phase um mindestens 45 min, erlitten als unter Placebo (Abbildung 4-5, Abbildung 4-6).

Schlafparameter

UQ-dTSD und dTSD

Die Abnahme des UQ-dTSD war in der Tasimelteon-Behandlungsgruppe in der SET-Studie größer als in der Placebo-Gruppe. In der RESET-Studie nahm das UQ-dTSD im Placebo-Behandlungsarm im Studienverlauf zu, hingegen im Tasimelteon-Behandlungsarm leicht ab. Diese Unterschiede waren in beiden Studien statistisch signifikant (SET-Studie: MWD [95 %-KI] -33,51 [-55,34; -11,68]; p = 0,0031; RESET-Studie: MWD [95 %-KI] -59,25 [-110,74; -7,77]; p = 0,027; Tabelle 4-26).

In der SET-Studie wurden des Weiteren Responder-Analysen für die Veränderung der UQ-dTSD ≥ 45 min sowie für die Synchronisierung (aMT6s) und Veränderung der UQ-dTSD ≥ 45 min ausgewertet. Für beide Endpunkte war der Anteil der Studienteilnehmer mit *Response* in der Tasimelteon-Behandlungsgruppe größer als in der Placebo-Gruppe. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren jeweils statistisch signifikant (UQ-dTSD ≥ 45 min: 47,6 % vs. 23,8 %; OR [95 %-KI] 2,91 [1,05; 8,32]; $p = 0,0241$; synchronisiert (aMT6s) und UQ-dTSD ≥ 45 min: 27,5 % vs. 0 %; OR [95 %-KI] N. E. [3,78; Inf.]; $p = 0,0004$) (Tabelle 4-27).

In der RESET-Studie war die Abnahme der Tag-Gesamtschlafdauer bei den Tasimelteon-behandelten Studienteilnehmern größer als bei Placebo-behandelten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (MWD [95 %-KI] -20,97 min [-42,41; 0,47]; $p = 0,055$) (Tabelle 4-28). Es lag jedoch eine Tendenz zugunsten einer Tasimelteon-Behandlung vor.

LQ-nTST und nTST

In der SET-Studie war die Zunahme der LQ-nTST in der Tasimelteon-Behandlungsgruppe signifikant größer als in der Placebo-Gruppe (MWD [95 %-KI] 35,81 min [5,04; 66,58]; $p = 0,0232$; Tabelle 4-31).

In der RESET-Studie verkürzte sich das LQ-nTST bei den Studienteilnehmern mit Tasimelteon-Behandlung weniger als bei Placebo-behandelten Studienteilnehmern. Der Unterschied war jedoch statistisch signifikant, zugunsten der Tasimelteon-Gruppe und zeigt, dass eine kontinuierliche Gabe von Tasimelteon wichtig ist für eine Aufrechterhaltung des Behandlungseffektes (MWD [95 %-KI] 67 min [10,26; 123,73]; $p = 0,0233$, Tabelle 4-31).

In der SET-Studie wurden des Weiteren Responder-Analysen für die Veränderung der LQ-nTST ≥ 45 min sowie für die Synchronisierung (aMT6s) und Veränderung der LQ-nTST ≥ 45 min ausgewertet. Für beide Endpunkte war der Anteil der Studienteilnehmer mit *Response* in der Tasimelteon-Behandlungsgruppe größer als in der Placebo-Gruppe. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren jeweils statistisch signifikant (LQ-nTST ≥ 45 min: 54,8 % vs. 23,8 %; OR [95 %-KI] 3,87 [1,39; 11,08]; $p = 0,0038$; synchronisiert (aMT6s) und LQ-nTST ≥ 45 min: 27,5 % vs. 0 %; OR [95 %-KI] N. E. [3,78; Inf.]; $p = 0,0004$; Tabelle 4-32).

In der RESET-Studie verkürzte sich die Nacht-Gesamtschlafzeit bei Placebo-behandelten Studienteilnehmern mehr als bei Tasimelteon-behandelten Studienteilnehmern. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (MWD [95 %-KI] 32,26 min [-10,69; 75,22]; $p = 0,132$; Tabelle 4-33). Es lag jedoch eine Tendenz zugunsten der Tasimelteon-Behandlung vor.

Zusätzlich wurde eine Responder-Analyse, definiert als Studienteilnehmer die nicht-synchronisiert (aMT6s) waren und eine Veränderung der nTST ≥ 30 min hatten, in der RESET-Studie durchgeführt. Die Auswertung zeigt, dass es mehr *Non-Responder* in der Placebo-Behandlungsgruppe gab als in der Tasimelteon-Gruppe, was für eine vorteilhafte Behandlung und den anhaltenden Effekt mit Tasimelteon spricht. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (10,0 % vs. 50,0 %; OR [95 %-KI] 0,11 [0,00; 1,57]; $p = 0,062$; Tabelle 4-34).

Sleep/Wake-Response

In der SET-Studie wurden verschiedene Analysen zur *Sleep/Wake-Response*, definiert als Studienteilnehmer die eine gleichzeitige Verbesserung UQ-dTSD ≥ 45 min und LQ-nTST ≥ 45 min oder UQ-dTSD ≥ 90 min und LQ-nTST ≥ 90 min hatten, durchgeführt und ausgewertet.

Die Ergebnisse der Responder-Analyse hinsichtlich einer gleichzeitigen Verbesserung des Tag- bzw. Nachtschlafes von ≥ 45 min belegten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (LQ-nTST ≥ 45 min und UQ-dTSD ≥ 45 min: 28,6 % vs. 11,9 %; OR [95 %-KI] 2,96 [0,84; 11,81]; $p = 0,063$). Auch die Analyse bezüglich einer *Sleep/Wake-Response* von LQ-nTST ≥ 90 min und UQ-dTSD ≥ 90 min zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Tasimelteon und Placebo (11,9 % vs. 4,8 %; OR [95 %-KI] 2,7 [0,41; 29,68]; $p = 0,2718$; Tabelle 4-37). Bei der Responder-Analyse UQ-dTSD und LQ-nTST von ≥ 90 min wurden ausschließlich Studienteilnehmer ohne Schlafprobleme oder *Naps* zu *Baseline* berücksichtigt.

MoST

In der SET- und RESET-Studie war die Veränderung des Mittelpunkts des Schlafes bei den Tasimelteon-behandelten Studienteilnehmern größer als bei Placebo-behandelten Studienteilnehmern. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in beiden Studien statistisch signifikant und belegte einen Vorteil zugunsten der Tasimelteon-Gruppe (SET-Studie: MWD [95 %-KI] 20,78 min [2,96; 38,59]; $p = 0,0229$; RESET-Studie: MWD [95 %-KI] 36,04 min [9,47; 62,61]; $p = 0,011$; Tabelle 4-41).

In der SET-Studie wurden des Weiteren Responder-Analysen für die Veränderung des MoST ≥ 30 min ($SD \leq 2$ Stunden) sowie für die Synchronisierung (aMT6s) und Veränderung des MoST ≥ 30 min ($SD \leq 2$ Stunden) ausgewertet. Für beide Endpunkte war der Anteil der Studienteilnehmer mit *Response* in der Tasimelteon-Behandlungsgruppe größer als in der Placebo-Gruppe. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren für den Endpunkt Veränderung des MoST ≥ 30 min ($SD \leq 2$ Stunden) nicht jedoch für den Endpunkt Synchronisierung (aMT6s) und Veränderung des MoST ≥ 30 min ($SD \leq 2$ Stunden) statistisch signifikant (MoST ≥ 30 min ($SD \leq 2$ Stunden): 26,2 % vs. 9,5 %; OR [95 %-KI] 3,37 [0,87; 15,75]; $p = 0,0513$; synchronisiert (aMT6s) und MoST ≥ 30 min ($SD \leq 2$ Stunden): 20,0 % vs. 0 %; OR [95 %-KI] N. E. [2,39; Inf.]; $p = 0,0043$; Tabelle 4-42).

CGI-C

Mit Hilfe des CGI-C wird der klinische Gesamteindruck des Patienten durch den Prüfarzt bewertet, wobei ein geringer Punktescore eine Verbesserung angibt. Die Veränderung zu *Post-Baseline* betrug im Tasimelton-Behandlungsarm 2,59 Punkte und im Placebo-Behandlungsarm 3,37 Punkte. Die MWD [95 %-KI] zwischen den Behandlungsgruppen hatten einen Wert von -0,78 Punkten [-1,36; -0,21] mit statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Tasimelton ($p = 0,0086$; Tabelle 4-45). Sowohl für die Responder-Analyse synchronisiert und $CGI-C \leq 2$ Punkte als auch für die Responder-Analyse Verbesserung/keine Verbesserung des CGI-C ist der Anteil an Studienteilnehmern im Tasimelton-Behandlungsarm größer als in der Placebo-Gruppe. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren jeweils statistisch signifikant (synchronisiert und $CGI-C \leq 2$ Punkte: 19,4 % vs. 0 %; OR [95 %-KI] N. E. [2,05; Inf.]; $p = 0,0064$; Verbesserung/keine Verbesserung des CGI-C: 69,4 % vs. 45,7 %; OR [95 %-KI] 2,76 [0,92; 8,30]; $p = 0,0296$; Tabelle 4-46).

Des Weiteren wurden in der SET-Studie deskriptive Analysen zu den sieben verschiedenen Kategorien des CGI-C durchgeführt (Tabelle 4-47).

Verträglichkeit

Für die SET- und RESET-Studie wurden für die Nutzendimension Verträglichkeit (Abschnitt 4.3.1.3.1.3) Ergebnisse zu folgenden Endpunkten dargestellt:

- Gesamtanzahl UE
- Gesamtanzahl SUE
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE, die zum Tod führten
- UE nach Schweregrad *severe*
- SUE *by preferred term*
- *Severe UE by preferred term*
- UE von besonderem Interesse

Tasimelton ist der einzig in Europa zugelassene Wirkstoff mit einem guten Verträglichkeitsprofil und mit guter Effektivität zur Behandlung der Non-24 bei völlig blinden Erwachsenen.

In der SET-Studie war die Gesamtanzahl UE (81,0 % vs. 57,1 %) signifikant größer in der Tasimelton-Behandlungsgruppe als in der Placebo-Gruppe (Tabelle 4-50). SUE (4,8 % vs. 0,0 %). UE, die zum Therapieabbruch führten (7,1 % vs. 4,8 %) sowie UE vom Schweregrad *severe* (15,8 % vs. 14,7 %) traten in der Tasimelton-Behandlungsgruppe häufiger auf als in der Placebo-Behandlungsgruppe. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-50).

Auch in der RESET-Studie gab es mehr UE (60,0 % vs. 40,0 %) sowie mehr UE vom Schweregrad *severe* (10,0 % vs. 0,0 %) bei Tasimelton-behandelten Studienteilnehmern als bei Placebo-behandelten. Es lagen jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede vor (Tabelle 4-50).

Zwei SUE, Divertikulitis und Ohnmacht, traten in der SET-Studie auf und wurden durch den Prüfarzt als irrelevant eingestuft. Keine SUE traten in der RESET-Studie auf (Tabelle 4-50).

Mit jeweils 2,4 %, d. h. bei einem von 42 Studienteilnehmern, traten Insomnie, Gelenkverstauchung, Rhinorrhoe, Barrett´s Oosphagus, Pharyngitis und Albtraum als häufigste UE vom Schweregrad *severe* im Tasimelton-Behandlungsarm in der SET-Studie auf, wobei diese nicht im Placebo-Arm vorkamen (Tabelle 4-51). Ohnmacht trat mit 4,8 %, d. h. bei zwei von 42 Studienteilnehmern, als häufigstes UE vom Schweregrad *severe* in der Tasimelton-Behandlungsgruppe auf. Mit jeweils 2,4 %, d. h. bei einem von 42 Studienteilnehmern, zählten Arthritis, Ohrenentzündung, Sinusitis, Muskelzerrung und neurosensorische Gehörlosigkeit zu den häufigsten UE vom Schweregrad *severe* im Placebo-Behandlungsarm in der SET-Studie, die im Tasimelton-Arm nicht auftraten. Kopfschmerz trat in beiden Behandlungsarmen gleich oft auf, d. h. bei je einem von 42 Studienteilnehmern (2,4 % vs. 2,4 %).

In der RESET-Studie wurden als häufigste UE vom Schweregrad *severe* Migräne und Hyperakusis dokumentiert (Tabelle 4-51). Diese UE traten häufiger in der Tasimelton-Behandlungsgruppe als in der Placebo-Behandlungsgruppe auf (10,0 % vs. 0,0 %).

In der SET- und RESET-Studie wurden als UE von besonderem Interesse Kopfschmerzen, Albträume, abnormale Träume, Schläfrigkeit sowie Sturz und Schwindel dokumentiert. Die Ereignisse traten, mit Ausnahme von Kopfschmerz (Tasimelton: 16,7 %) in der SET-Studie und Schläfrigkeit (Tasimelton: 20,0 %) in der RESET-Studie, in geringer Häufigkeit (< 10 %) auf (Tabelle 4-51).

Subgruppen

Die durchgeführten Subgruppenanalysen für alle relevanten Endpunkte der SET-Studie ergaben keine Anhaltspunkte für einen unterschiedlichen Behandlungseffekt.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-58: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1, 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Tasimelton ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. 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 (7). Nach der Zulassung von Hetlioz durch die EMA, wurde der Orphan Drug Status zur selben Zeit durch das COMP erneut bestätigt. Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V gilt daher durch die Zulassung der medizinische Zusatznutzen als **belegt**.

Für den zusätzlichen datenbasierten Nachweis zum Ausmaß des Zusatznutzens wurden im vorliegenden Dossier auf Grundlage der Zulassungsstudien bewertet, deren Methodik internationalen Standards und evidenzbasierter Medizin entspricht. Hierbei handelt es sich um die multizentrische, doppelt-maskierte, randomisierte und kontrollierte SET- und RESET-Studie, die die Wirksamkeit von Tasimelton gegenüber Placebo bei völlig blinden Erwachsenen mit Non-24 untersuchen und der Evidenzstufe Ib entsprechen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen für den Wirkstoff Tasimelteon gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als **belegt**.

Die Bewertung des Zusatznutzen von Tasimelteon für die Behandlung von völlig blinden Erwachsenen mit Non-24, erfolgte in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Morbidität* und *Verträglichkeit*, die im vorliegenden Dossier weiter operationalisiert wurden (Tabelle 4-2).

Morbidität

Die Endpunkte der Nutzendimension *Morbidität* werden als therapie- und patientenrelevant eingestuft, da sie die Krankheitslast von Non-24 sowie den Einfluss auf das Schlaf-Wach-Verhalten wiedergeben. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Nutzendimension *Morbidität* erfolgte in den Kategorien Synchronisierung (Anteil synchronisierter/nicht-synchronisierter Studienteilnehmer, Zeit bis zum ersten Rückfall) und Schlafparameter (UQ-dTSD/dTSD, LQ-nTST/nTST, *Sleep/Wake-Response*, MoST, CGI-C). Sowohl in der SET- als auch in der RESET-Studie konnte in den genannten Kategorien durch die Behandlung mit Tasimelteon eine Verbesserung erzielt werden.

Synchronisierung (Synchronisierung bzw. Nicht-Synchronisierung sowie Zeit bis zum ersten Rückfall)

Der Anteil synchronisierter Studienteilnehmer, deren τ -Länge sowohl anhand der Exkretionsraten des Melatonin-Metaboliten aMT6s als auch anhand des Hormons Cortisol berechnet wurden, war im Tasimelteon-Behandlungsarm signifikant erhöht als im Placebo-Behandlungsarm. Das OR [95 %-KI] für den Anteil synchronisierter Studienteilnehmer mit einer kalkulierten τ -Länge basierend auf dem Melatonin-Metaboliten aMT6s beträgt 9,25 ([1,11; 421,28], $p = 0,0171$). Für synchronisierte Studienteilnehmer mit einer kalkulierten τ -Länge basierend auf dem Hormon Cortisol hatte das OR einen Wert von 7,85 ([0,91; 363,06]; $p = 0,0313$).

Eine Auswertung einer Teilpopulation der SET Studienteilnehmer nach sieben Monaten ergab, dass zehn von 17 Studienteilnehmern (59 %) der Tasimelteon-behandelten Studienteilnehmer nach sieben Monaten (mittlere Dauer 221 Tage; Standardabweichung (SD) 36,2 Tage) synchronisiert waren. In dieser Teilpopulation ($n = 17$) blieben vier von vier Studienteilnehmern, die im ersten Monat synchronisiert waren auch im siebten Monat synchronisiert. Zusätzlich erreichten sechs von 13 Studienteilnehmern (46 %), die nicht synchronisiert waren oder deren Status der Synchronisierung im ersten Monat nicht bekannt war, im siebten Monat eine Synchronisierung. Damit ergibt sich insgesamt eine Synchronisierungsrate von 59 %, d. h. zehn von 17 Studienteilnehmern, im siebten Monat, dies zeigt, dass ein Ansprechen auf die Tasimelteon-Behandlung bei einigen Studienteilnehmern Wochen oder Monate dauert (15, 16, 37, 42).

In der RESET-Studie wurde der Anteil nicht-synchronisierter Studienteilnehmer, basierend auf den Exkretionsraten des Melatonin-Metaboliten aMT6s bzw. dem Hormon Cortisol sowie der diesbezüglich kalkulierten τ -Länge nach Behandlung mit Tasimelteon im Vergleich zu Placebo analysiert. Der Anteil nicht-synchronisierter Studienteilnehmer, deren τ -Länge sowohl anhand der Exkretionsraten des Melatonin-Metaboliten aMT6s als auch anhand von Cortisol berechnet wurden, war im Placebo-Behandlungsarm signifikant größer als im Tasimelteon-Behandlungsarm. Das OR [95 %-KI] für den Anteil nicht-synchronisierter Studienteilnehmer, deren τ -Länge basierend auf dem Melatonin-Metaboliten aMT6s kalkuliert wurde, hatte einen Wert von 0,03 ([0,00; 0,49]; $p = 0,003$).

Für nicht-synchronisierte Studienteilnehmer, deren τ -Länge anhand der Exkretionsraten des Hormons Cortisol berechnet wurde, hatte das OR einen Wert von 0,06 ([0,00; 0,76]; $p = 0,012$).

Darüber hinaus wurde in der RESET-Studie die Zeit bis zum ersten Rückfall der Studienteilnehmer im Tasimelteon- und Placebo-Behandlungsarm untersucht. Sowohl für den Endpunkt zirkadiane Zeit bis zum ersten Rückfall ($p = 0,091$) als auch für die Ist-Zeit bis zum ersten Rückfall ($p = 0,148$) lagen keinen signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen Tasimelteon und Placebo vor. Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen jedoch, dass mit zunehmender Beobachtungszeit die Kurvenverläufe der Studienteilnehmer, die einen Rückfall erleiden zwischen den Behandlungsgruppen auseinandergehen, was für die Behandlung mit Tasimelteon spricht.

Für die Gesamtheit der Ergebnisse bezüglich der Synchronisierung ergibt sich ein **nicht quantifizierbarer** Zusatznutzen von Tasimelteon.

Tasimelteon bewirkt die Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus mit dem 24-h-Rhythmus der Umgebung und führt zu einer erhebliche Verbesserung der Lebensqualität. Dem hohen Leidensdruck völlig blinder Erwachsener mit Non-24, gekennzeichnet durch nächtliche Schlaflosigkeit, gefolgt von extremer Tagesmüdigkeit und Schwierigkeiten beim Ein- und Durchschlafen und den damit verbundenen erheblichen Einschränkungen des sozialen Lebens, des Arbeitsalltages und des täglichen Lebens sowie Beeinträchtigungen psychologischer Aspekte, wird durch die Behandlung mit Tasimelteon im bedeutendem Maße entgegengewirkt. Eine kontinuierliche Gabe von Tasimelteon ist dabei unerlässlich.

Schlafparameter (UQ-dTSD/dTSD, LQ-nTST/nTST, *Sleep/Wake-Response*, MoST, CGI-C)

Durch die Behandlung mit Tasimelteon konnte bei den Studienteilnehmern sowohl in der SET- als auch RESET-Studie eine signifikante Verbesserung des UQ-dTSD und des LQ-nTST, d. h. eine Verbesserung der durchschnittlichen Tag- bzw. Nacht-Gesamtschlafzeit an den 25 % schlechtesten Tagen bzw. Nächten in Bezug auf die Tag- bzw. Nacht-Gesamtschlafzeit, erzielt werden. Die Ergebnisse zeigen, dass Studienteilnehmer im Tasimelteon-Behandlungsarm in der SET-Studie durchschnittlich 34 min und in der RESET-Studie sogar durchschnittlich 60 min weniger am Tag schliefen als Studienteilnehmer im Placebo-Behandlungsarm (SET: MWD [95 %-KI]: -33,51 min [-55,34; -11,68]; $p = 0,0031$; RESET: MWD [95 %-KI]: -59,25 [-110,74; -7,77]; $p = 0,027$). Des Weiteren gab es eine signifikante Verlängerung des nächtlichen Schlafes in der SET-Studie um durchschnittlich 35 min bei Studienteilnehmern im Tasimelteon-Behandlungsarm im Vergleich zum Placebo-Behandlungsarm (MWD [95 %-KI]: 35,81 min [5,04; 66,58]; $p = 0,0232$). In der RESET-Studie nahm die Nacht-Gesamtschlafzeit der Studienteilnehmer in beiden Behandlungsarmen im Studienverlauf im Vergleich zu *Baseline* ab, wobei eine circa 10-fach stärkere Abnahme im Placebo-Behandlungsarm dokumentiert wurde. Die MWD [95 %-KI] betrug 67 min ([10,26; 123,73]; $p = 0,023$). Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren in beiden Studien statistisch signifikant und belegten den Vorteil zugunsten von Tasimelteon.

Auch die Responder-Analysen in der SET-Studie für Studienteilnehmer mit einer Verbesserung des UQ-dTSD bzw. LQ-nTST von mehr als 45 min und für synchronisierte Studienteilnehmer (aMT6s) mit einer Verbesserung des UQ-dTSD bzw. LQ-nTST von mehr als 45 min belegten einen signifikanten Vorteil zugunsten von Tasimelteon. Circa doppelt so viele Studienteilnehmer im Tasimelteon-Behandlungsarm wiesen eine Verbesserung des UQ-dTSD bzw. des LQ-nTST von mehr als 45 min im Vergleich zum Placebo-Behandlungsarm auf (UQ-dTSD: OR [95 %-KI]: 2,91 [1,05; 8,32]; $p = 0,0241$; LQ-nTST: OR [95 %-KI]: 3,87 [1,39; 11,08]; $p = 0,0038$). Der Anteil synchronisierter Studienteilnehmer (aMT6s) mit einer Verbesserung des UQ-dTSD bzw. des LQ-nTST von mehr als 45 min war ebenfalls um ein Vielfaches signifikant größer im Tasimelteon-Behandlungsarm als im Placebo-Behandlungsarm (UQ-dTSD: OR [95 %-KI]: N E [3,78; Inf.]; $p = 0,0004$; LQ-nTST: OR [95 %-KI]: N E [3,78; Inf.]; $p = 0,0004$).

Darüber hinaus wurde in der RESET-Studie die Veränderung der Tag-Gesamtschlafdauer (dTSD) bzw. der Nacht-Gesamtschlafzeit (nTST) sowie in der SET-Studie-Analysen zur *Sleep/Wake-Response* der Studienteilnehmer, definiert als eine gleichzeitige Verbesserung des UQ-dTSD ≥ 45 min und LQ-nTST ≥ 45 min bzw. UQ-dTSD ≥ 90 min und LQ-nTST ≥ 90 min, in den verschiedenen Behandlungsarmen durchgeführt. Durch die Behandlung der Studienteilnehmer mit Tasimelteon konnte eine Verbesserung der dTSD bzw. der nTST sowie des UQ-dTSD und LQ-nTST erzielt werden, die jedoch im Vergleich zur Placebo-Behandlung nicht statistisch signifikant waren, aber für die Behandlung mit Tasimelteon sprachen.

Ein weiterer therapierelevanter Parameter ist der Mittelpunkt des Schlafes (MoST). Sowohl in der SET- als auch in der RESET-Studie zeigte sich im Studienverlauf eine positive Veränderung bzw. Verschiebung des MoST bei Studienteilnehmern im Tasimelteon-Behandlungsarm im Vergleich zum Placebo-Behandlungsarm, was die Konsolidierung des Schlafes zur Nacht abbildet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Verlagerung des MoST betrug in der SET-Studie durchschnittlich 21 min und in der RESET-Studie sogar durchschnittlich 36 min mit statistisch signifikantem Effekt zugunsten von Tasimelteon (SET: MWD [95 %-KI]: 20,78 min [2,96; 38,59]; $p = 0,0229$; RESET: MWD [95 %-KI]: 36,04 [9,47; 62,61]; $p = 0,011$).

Des Weiteren wurden in der SET-Studie Responder-Analysen zum MoST, definiert als Verbesserung des MoST von mehr als 30 min ($SD \leq 2$ Stunden) bzw. synchronisierte Studienteilnehmer (aMT6s) mit einer Verbesserung des MoST von mehr als 30 min ($SD \leq 2$ Stunden), durchgeführt. Der Anteil synchronisierter Studienteilnehmer (aMT6s) mit einer Verbesserung des MoST von mehr als 30 min ($SD \leq 2$ Stunden) war um ein Vielfaches signifikant größer in der Tasimelteon-Behandlungsgruppe im Vergleich zur Placebo-Behandlungsgruppe (OR [95 %-KI]: N E [2,39; Inf.]; $p = 0,0043$). Circa dreimal so viele Studienteilnehmer hatten in der Tasimelteon-Behandlungsgruppe eine Verbesserung des MoST größer 30 min ($SD \leq 2$ Stunden) als in der Placebo-Behandlungsgruppe (OR [95 %-KI]: 3,37 [0,87; 15,75]; $p = 0,0513$). Dies spricht für die Behandlung mit Tasimelteon, jedoch ohne statistisch signifikanten Effekt.

In der SET-Studie wird mit Hilfe des CGI-C der klinische Gesamteindruck der Studienteilnehmer durch den Prüfarzt im Studienverlauf erfasst, wobei Symptomschwere, Therapieansprechen sowie die Wirksamkeit der Therapie in die Beurteilung einfließen. In der SET-Studie wurde die Veränderung zu *Post-Baseline* zwischen den Behandlungsgruppen Tasimelton und Placebo analysiert und es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tasimelton (MWD: [95 %-KI] -0,78 Punkte [-1,36; -0,21]; $p = 0,0086$). Es wurden Responder-Analysen, definiert als synchronisierte Studienteilnehmer (aMT6s) mit einem CGI-C ≤ 2 Punkte sowie Studienteilnehmer mit einer Verbesserung, d. h. ein durchschnittlicher Punktescore von ≤ 3 auf der Siebenpunkte-Skala zu *Post-Baseline*, durchgeführt. Der Anteil synchronisierter Studienteilnehmer (aMT6s) mit einem CGI-C ≤ 2 Punkte war im Tasimelton-Behandlungsarm dreimal so groß wie im Placebo-Behandlungsarm (OR [95 %-KI]: NE [2,05; Inf.]; $p = 0,0064$). Circa 1,5-fach größer war der Anteil synchronisierter Studienteilnehmer mit einer Verbesserung des CGI-C im Studienverlauf (OR [95 %-KI]: 2,76 [0,92; 8,30]; $p = 0,0296$). Diese Ergebnisse belegen einen signifikanten Vorteil zugunsten von Tasimelton.

Für die Gesamtheit der Ergebnisse bezüglich der verschiedenen Schlafparameter ergibt sich ein **nicht quantifizierbarer** Zusatznutzen von Tasimelton.

Tasimelton bewirkt die Verlängerung der Nacht-Schlafzeit sowie die Verkürzung der Tag-Schlafzeit und führt zu einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität. Bei völlig blinden Erwachsenen mit Non-24, die bereits durch die bestehende Blindheit im Alltag stark eingeschränkt sind, wird durch die kontinuierliche Einnahme von Tasimelton die Krankheitslast, gekennzeichnet durch zyklische, nächtliche Schlaflosigkeit und extreme Tagesmüdigkeit sowie Schwierigkeiten bei der Konzentration und der Durchführung alltäglicher Funktionen, erheblich verbessert.

Verträglichkeit

Die Kriterien zur Auswertung der Endpunkte der Nutzendimension *Verträglichkeit* waren im Prüfplan *a priori* definiert und wurden dementsprechend ausgewertet sowie transparent dargestellt. In den der Bewertung zugrunde liegenden Studien wurden alle UE routinemäßig bei jeder Studienvisite und bis 30 Tage nach der letzten Studienvisite erfasst.

In der SET- und RESET-Studie traten UE bei 81,0 % bzw. 60,0 % der Tasimelton-behandelten und bei 57,1 % bzw. 40,0 % der Placebo-behandelten Studienteilnehmer auf. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren in der RESET-Studie nicht, jedoch in der SET-Studie statistisch signifikant (OR [95 %-KI]: 3,19 [1,09; 9,82]; $p = 0,0326$).

SUE wurden in der SET-Studie bei 4,8 % der Studienteilnehmer im Tasimelton-Behandlungsarm und bei 0,0 % im Placebo-Behandlungsarm dokumentiert, wobei der Unterschied zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant war. In der RESET-Studie traten sowohl im Tasimelton- als auch im Placebo-Behandlungsarm keine SUE auf.

UE, die zum Therapieabbruch führten, traten in der SET-Studie bei 7,1 % der Studienteilnehmer im Tasimelteon-Behandlungsarm, verglichen mit 4,8 % der Studienteilnehmer im Placebo-Behandlungsarm, wobei der Unterschied zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant war. In der RESET-Studie traten sowohl im Tasimelteon- als auch im Placebo-Behandlungsarm keine UE auf, die zu einem Therapieabbruch führten.

In der SET- und RESET-Studie traten UE nach Schweregrad *severe* bei 11,9 % bzw. 10,0 % der Studienteilnehmer, die mit Tasimelteon-behandelt wurden, und bei 11,9 % bzw. 0,0% der Placebo-behandelten Studienteilnehmer, auf. In beiden Studien war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant.

Sowohl in der SET- noch in der RESET-Studie traten UE, die zum Tod führten, in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Für die Endpunkte SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten und UE nach Schweregrad *severe* liegt somit weder ein Zusatznutzen noch ein Nachteil von Tasimelteon gegenüber Placebo vor.

Für die Gesamtheit der Ergebnisse bezüglich der *Verträglichkeit* ergibt sich **kein zusätzlicher Schaden** durch die Behandlung mit Tasimelteon.

Generell sind die durch Tasimelteon verursachten Nebenwirkungen gut beherrschbar und entsprechen einem guten Verträglichkeitsprofil. Vor dem Hintergrund der Krankheitslast und dem hohen Leidensdruck völlig blinder Erwachsener mit Non-24 sind die auftretenden Nebenwirkungen als tolerierbar zu bewerten und es besteht kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenpotenzial.

Subgruppenanalysen

Statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,2$) zwischen den Subgruppen wurden im Dossier beschrieben und diskutiert (Abschnitt 4.3.1.3.2). Die durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben keinen Anhaltspunkt für einen unterschiedlichen Behandlungseffekt.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Völlig blinde Erwachsene mit Non-24	nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1 eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Im vorliegenden Nutzendossier wurden Melatonin und sein Metabolit aMT6 sowie Cortisol und die dazugehörigen Endpunkte zur Beschreibung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens genutzt.

Bei Melatonin und Cortisol handelt es sich jedoch nicht um Surrogatparameter im Sinne des Methodenpapiers des IQWiG (11). Surrogatparameter werden verwendet, wenn patientenrelevante Endpunkte aus methodischen Gründen einer direkten Messung nicht zugänglich sind. Dies trifft für Cortisol und Melatonin nicht zu. Vielmehr leitet sich eine Therapierelevanz aus der Tatsache ab, dass es sich um therapierelevante Laborparameter handelt, die im Rahmen der Behandlung Auskunft darüber geben, ob Tasimelteon bei Patienten mit Non-24 eine pharmakologische Wirksamkeit zeigt.

Aus der Literatur wird ersichtlich, dass die Messung von Melatonin und aMT6 die genaueste Methode zum Nachweis der zirkadianen Rhythmik sind und als die besten Biomarker für den zirkadianen Rhythmus beschrieben werden. Wie in Modul 3 detailliert beschrieben wird, wird das zirkulierende Melatonin ausschließlich in der Zirbeldrüse produziert und wird nahezu vollständig während der Dunkelperiode unter Kontrolle des suprachiasmatischen Nukleus (SCN), des sogenannten zirkadianen Taktgebers, ausgeschüttet. Damit der zirkadiane Rhythmus mit der Umgebung synchronisiert bleibt, bedarf es einer täglichen Kalibrierung um die tägliche Phasenverschiebung abzuwenden, die durch die intrinsische Periode des Taktgebers festgelegt ist.

Analog zum verschobenen Schlaf-Wach-Rhythmus, sind auch die Rhythmen der Hormone Melatonin und Cortisol zyklisch verändert und werden beide durch die „innere Uhr“ mit einigen anderen Störfaktoren, am bedeutungsvollsten Licht, reguliert (14, 18, 20, 23, 24, 45). Bei völlig blinden Erwachsenen ohne Lichtempfinden mit Non-24 ist dieser Störfaktor nicht vorhanden und die Betroffenen sind durch einen verschobenen Schlaf-Wach-Rhythmus gekennzeichnet (17, 21, 22). Folglich sind beide, sowohl der Schlaf-Wach-Rhythmus als auch die Sekretion von Melatonin zirkadiane Rhythmen, bei Patienten mit Non-24 nicht-synchronisiert.

Schlussfolgernd sind Melatonin und sein Metabolit aMT6 sowie Cortisol geeignet, um die Diagnose von Non-24 zu stützen und die Verschiebung der „inneren Uhr“ vom 24-Stunden-Rhythmus der Umgebung zu zeigen (1, 2). Demnach haben die Studien SET und RESET gezeigt, dass Melatonin und Cortisol validierte Biomarker sind.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Quellen
SET-Studie	<u>Studiendokumente</u> Studienbericht (41) Studienprotokoll (36) statistischer Analyseplan (34) <u>Zusatzanalysen</u> Mockshells (32) <u>Registereinträge</u> clinicaltrials.gov (26) EU CTR (27) ICTRP (28) PharmNet.Bund (25) <u>Publikation</u> Lockley er al., 2015 (15, 16)
RESET-Studie	<u>Studiendokumente</u> Studienbericht (40) Studienprotokoll (35) SAP (33) <u>Zusatzanalysen</u> Mockshells (31) <u>Registereinträge</u> clinicaltrials.gov (26) ICTRP (30) <u>Publikation</u> Lockley er al., 2015 (15, 16)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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-Wake Disorder*. International Classification of Sleep Disorder. 3rd Edition. 2014.
2. American Psychiatric Association. *Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorder*. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), 5th Edition. 2013.
3. Busner J, Targum SD. *The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice*. Psychiatry (Edgmont). 2007. 4, 28-37.
4. Clarenbach P, Hajak G, Klotz U, Koella WP, Lund R, Rudolf GAE, et al. *Gesamtschlafzeit*. Schering Lexikon Schlafmedizin. 1998. 103-104.
5. Clarenbach P, Hajak G, Klotz U, Koella WP, Lund R, Rudolf GAE, et al. *Schlafqualität*. Schering Lexikon Schlafmedizin. 1998. 235.
6. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on Medicinal Products for the Treatment of Insomnia*. 2011.
7. 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.
8. Filipski E, Delaunay F, King VM, Wu MW, Claustrat B, Grechez-Cassiau A, et al. *Effects of Chronic Jet Lag on Tumor Progression in Mice*. Cancer Research. 2004. 64, 7879-7885.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards*. 2013.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses*. 2014.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden Version 4.2*. 2015.
12. Kripke DF, Elliott JA, Youngstedt SD, Rex KM. *Circadian Phase Response Curves to Light in Older and Young Women and Men*. Journal of Circadian Rhythms. 2007. 5, 4.
13. Lockley SW, Arendt J, Skene DJ. *Visual Impairment and Circadian Rhythm Disorders*. Dialogues in Clinical Neuroscience. 2007. 9, 301-314.
14. Lockley SW, Dijk DJ, Kostj 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.
15. Lockley SW, Dressman MA, Licamele L, Xiao C, D, Fisher DM, et al. *Supplementary Appendix-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
16. 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.

17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Uchiyama M, Lockley SW. *Non-24-Hour Sleep-Wake Syndrome in Sighted and Blind Patients*. Sleep Medicine Clinics. 2009. 4, 195-211.
25. Vanda Pharmaceutical. *2011-000281-35 (PharmNet.Bund): A Multicenter, Randomized, Double-Mask, Placebo-Controlled, Parallel Study to Investigate the Efficacy and Safety of 20mg Tasimelteon Versus Placebo in Totally Blind Subjects With N24HSWD Followed by an OLE Phase 2015*.
26. Vanda Pharmaceutical. *NCT01163032 (clinicaltrials.gov): Efficacy and Safety of Tasimelteon Compared With Placebo in Totally Blind Subjects With Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder. 2015*.
27. Vanda Pharmaceutical. *NCT01163032 (EU CTR): A Multicenter, Randomized, Double-Mask, Placebo-Controlled, Parallel Study to Investigate the Efficacy and Safety of 20mg Tasimelteon Versus Placebo in Totally Blind Subjects With N24HSWD Followed by an OLE Phase. 2015*.
28. Vanda Pharmaceutical. *NCT01163032 (ICTRP): Efficacy and Safety of Tasimelteon Compared With Placebo in Totally Blind Subjects With Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder. 2015*.
29. Vanda Pharmaceutical. *NCT01430754 (clinicaltrials.gov): Withdrawal Study to Demonstrate the Maintenance Effect in the Treatment of Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder. 2015*.
30. Vanda Pharmaceutical. *NCT01430754 (ICTRP): Withdrawal Study to Demonstrate the Maintenance Effect in the Treatment of Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder. 2015*.
31. Vanda Pharmaceutical Inc. *Analyse der Efficacy- und Safety-Ergebnisse sowie Subgruppenanalysen der RESET-Studie. 2015*.
32. Vanda Pharmaceutical Inc. *Analyse der Efficacy- und Safety-Ergebnisse sowie Subgruppenanalysen der SET-Studie. 2015*.

33. Vanda Pharmaceutical Inc. *Statistischer Analyseplan RESET-Studie (VP-VEC-162-3203)*. 2012.
34. Vanda Pharmaceutical Inc. *Statistischer Analyseplan SET-Studie (VP-VEC-162-3201)*. 2012.
35. Vanda Pharmaceutical Inc. *Studienprotokoll RESET-Studie (VP-VEC-162-3203)*. 2012.
36. Vanda Pharmaceutical Inc. *Studienprotokoll SET-Studie (VP-VEC-162-3201)*. 2012.
37. Vanda Pharmaceuticals Inc. *Fachinformation Hetlio^z*. 2015.
38. Vanda Pharmaceuticals Inc. *Post-Sleep Questionnaire*. 2010.
39. Vanda Pharmaceuticals Inc. *Pre-Sleep Questionnaire*. 2010.
40. Vanda Pharmaceuticals Inc. *Studienbericht RESET-Studie (VP-VEC-162-3203)*. 2013.
41. Vanda Pharmaceuticals Inc. *Studienbericht SET-Studie (VP-VEC-162-3201)*. 2013.
42. Vanda Pharmaceuticals Inc. *Tasimelteon - Advisory Committee Meeting Briefing Materials*. 2013.
43. Waller EA, Bendel RE, Kaplan J. *Sleep Disorders and the Eye*. Mayo Clinic Proceedings. 2008. 83, 1251-1261.
44. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. *Comparison of Top-Performing Search Strategies for Detecting Clinically Sound Treatment Studies and Systematic Reviews in MEDLINE and EMBASE*. Journal of the Medical Library Association. 2006. 94, 451-455.
45. Zisapel N. *Circadian Rhythm Sleep Disorders: Pathophysiology and Potential Approaches to Management*. CNS Drugs. 2001. 15, 311-328.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbank	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	02.05.2016	
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#^a	Suchbegriffe	Treffer
2	CCTR93	927.687
3	FT=TASIMELTEON	22
4	FT=HETLIOZ	3
5	FT=(BMS-214778 OR BMS214778)	0
6	FT=(VEC-162 OR VEC162)	1
7	FT="N-((2-(2,3-DIHYDRO-4- BENZOFURANYL) CYCLOPROPYL) METHYL) PROPANAMIDE"	0
8	3 TO 7	22
9	CT=NON-24 HOUR SLEEP-WAKE DISORDER	64
10	CT DOWN SLEEP DISORDERS, CIRCADIAN RHYTHM	80
11	FT=(SLEEP? ?, DISORDER?. OR WAKE? ?, DISORDER?.)	5.091
12	FT=(SLEEP? ?, SYNDROM?. OR WAKE? ?, SYNDROM?.)	1.644
13	FT=(NON-24? ?, DISORDER?. OR NON24? ?, DISORDER?.)	24
14	FT=(NON-24? ?, SYNDROM?. OR NON24? ?, SYNDROM?.)	4
15	FT=N24HSWD	5
16	FT=(CIRCADIAN? ?, DISORDER?. OR CIRCADIAN? ?, SYNDROM?.)	214
17	FT=(FREE-RUNNING? ?, DISORDER?. OR FREE-RUNNING? ?, SYNDROM?.)	1
18	9 TO 17	6.340
19	8 AND 18	22
20	19 AND LA=(ENGL; GERM)	22
a: Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93, ME60, EM74: 54.576.133)		

Datenbank	Medline (ME60)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	02.05.2016	
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006	
#	Suchbegriffe	Treffer
21	ME60	25.992.936
22	TE=TASIMELTEON	23
23	FT=TASIMELTEON	49
24	FT=HETLIOZ	7
25	FT=(BMS-214778 OR BMS214778)	1
26	FT=(VEC-162 OR VEC162)	3
27	FT="N-((2-(2,3-DIHYDRO-4-BENZOFURANYL)CYCLOPROPYL)METHYL)PROPANAMIDE"	1
28	22 TO 27	50
29	CT=NON-24 HOUR SLEEP-WAKE DISORDER	1.486
30	CT DOWN SLEEP DISORDERS, CIRCADIAN RHYTHM	1.768
31	FT=(SLEEP? ?, DISORDER?. OR WAKE? ?, DISORDER?.)	43.943
32	FT=(SLEEP? ?, SYNDROM?. OR WAKE? ?, SYNDROM?.)	23.560
33	FT=(NON-24? ?, DISORDER?. OR NON24? ?, DISORDER?.)	73
34	FT=(NON-24? ?, SYNDROM?. OR NON24? ?, SYNDROM?.)	73
35	FT=N24HSWD	3
36	FT=(CIRCADIAN? ?, DISORDER?. OR CIRCADIAN? ?, SYNDROM?.)	3.704
37	FT=(FREE-RUNNING? ?, DISORDER?. OR FREE-RUNNING? ?, SYNDROM?.)	36
38	29 TO 37	60.872
39	28 AND 38	40
40	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	90.245
41	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	409.961
42	CT=CLINICAL TRIALS, CONTROLLED AS TOPIC	5.116
43	CT=CLINICAL TRIALS, RANDOMIZED	101.850
44	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC	5.116
45	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS, RANDOMIZED	101.850
46	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC	101.850
47	CT=RANDOMIZATION	85.989
48	CT=DOUBLE BLIND STUDY	133.783
49	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE II	25.264
50	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE III	10.743

Datenbank	Medline (ME60)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	02.05.2016	
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006	
51	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE IV	1.146
52	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II AS TOPIC	6.346
53	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III AS TOPIC	7.122
54	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV AS TOPIC	233
55	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE 2 AS TOPIC	0
56	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE 3 AS TOPIC	7.122
57	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE 4 AS TOPIC	233
58	CT=CLINICAL TRIAL# AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	6.620
59	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	69.387
60	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	46.160
61	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	1.502.527
62	(49 TO 60) AND 61	36.849
63	(40 TO 48) OR 62	684.185
64	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/DT	409.961
65	RANDOMIZED/(TI; AB; CT)	437.315
66	PLACEBO/(TI; AB; CT)	175.617
67	64 TO 66	697.087
68	39 AND 63	5
69	39 AND 67	8
70	68 OR 69	8
71	70 AND LA=(ENGL; GERM)	8
a: Suchschritt 1-20: siehe Suche in der Cochrane-Datenbank		

Datenbank	Embase (EM74)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	02.05.2016	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006	
#	Suchbegriffe	Treffer
72	EM74	27.655.510
73	CT=TASIMELTEON	157
74	TE=TASIMELTEON	95
75	FT=TASIMELTEON	158
76	FT=HETLIOZ	37
77	FT=(BMS-214778 OR BMS214778)	16
78	FT=(VEC-162 OR VEC162)	31
79	FT="N-((2-(2,3-DIHYDRO-4-BENZOFURANYL)CYCLOPROPYL)METHYL)PROPANAMIDE"	3
80	73 TO 79	168
81	CT=NON 24 HOUR SLEEP WAKE DISORDER	10
82	CT DOWN CIRCADIAN RHYTHM SLEEP DISORDER	1.392
83	FT=(SLEEP? ?, DISORDER?. OR WAKE? ?, DISORDER?.)	85.171
84	FT=(SLEEP? ?, SYNDROM?. OR WAKE? ?, SYNDROM?.)	43.777
85	FT=(NON-24? ?, DISORDER?. OR NON24? ?, DISORDER?.)	125
86	FT=(NON-24? ?, SYNDROM?. OR NON24? ?, SYNDROM?.)	95
87	FT=N24HSWD	7
88	FT=(CIRCADIAN? ?, DISORDER?. OR CIRCADIAN? ?, SYNDROM?.)	4.509
89	FT=(FREE-RUNNING? ?, DISORDER?. OR FREE-RUNNING? ?, SYNDROM?.)	53
90	81 TO 89	113.288
91	80 AND 90	129
92	CT=CLINICAL TRIAL, CONTROLLED	205.588
93	CT=CONTROLLED TRIAL,RANDOMIZED	409.772
94	CT=RANDOMISED CONTROLLED TRIAL	409.772
95	CT=OPEN STUDY	22.791
96	CT=OPEN-LABEL STUDY	22.791
97	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II AS TOPIC	20.325
98	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III AS TOPIC	20.603
99	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV AS TOPIC	849
100	CT=CLINICAL TRIAL,PHASE 2	53.167
101	CT=CLINICAL TRIAL,PHASE 3	23.093

Datenbank	Embase (EM74)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	02.05.2016	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006	
102	CT=CLINICAL TRIAL,PHASE 4	2.094
103	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II	20.325
104	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III	20.603
105	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV	849
106	CT=CLINICAL TRIAL# AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	7.413
107	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	135.277
108	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	65.690
109	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	6.059.006
110	(97 TO 108) AND 109	91.557
111	(92 TO 96) OR 110	534.627
112	RANDOM?/(TI; AB)	1.070.552
113	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	369.433
114	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	167.496
115	112 TO 114	1.296.901
116	91 AND 111	25
117	91 AND 115	68
118	116 OR 117	76
119	118 NOT SU=MEDLINE	75
120	119 AND LA=(ENGL; GERM)	75
Entfernung von Dublikaten		
121	CCTR93; ME60; EM74	54.576.133
122	20 OR 71 OR 120	105
123	check duplicates: unique in s=122	76
124	120 AND 123	53
a: Suchschritt 1-71: Siehe Suche in der Cochrane-und MEDLINE-Datenbank		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02/05/2016
Suchstrategie	(TASIMELTEON OR HETLIOZ OR VEC-162 OR VEC162 OR (VEC AND 162) OR BMS-214778 OR BMS214778 OR (BMS AND 214778)) [SEARCH TERMS] AND („Phase 2“ OR „Phase 3“ OR „PHASE 4“) [PHASE]
Treffer	10

Studienregister	WHO - ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx
Datum der Suche	02/05/2016
Suchstrategie	(TASIMELTEON OR HETLIOZ OR VEC-162 OR VEC162 OR (VEC AND 162) OR BMS-214778 OR BMS214778 OR (BMS AND 214778)) [SEARCH TERMS]
Treffer	20

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	02/05/2016
Suchstrategie	(TASIMELTEON OR HETLIOZ OR VEC-162 OR VEC162 OR (VEC AND 162) OR BMS-214778 OR BMS214778 OR (BMS AND 214778)) [ALL FIELDS] AND („Phase Two“ OR „Phase Three“ OR „PHASE Four“) [PHASE]
Treffer	4

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.Pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	02/05/2016
Suchstrategie	(TASIMELTEON) [TITLE OR TEXTFELDER OR ACTIVE SUBSTANCE OR PRODUCT NAME/CODE] OR (HETLIOZ) [TITLE OR TEXTFELDER OR ACTIVE SUBSTANCE OR PRODUCT NAME/CODE] OR (VEC-162) [TITLE OR TEXTFELDER OR ACTIVE SUBSTANCE OR PRODUCT NAME/CODE] OR (VEC162) [TITLE OR TEXTFELDER OR ACTIVE SUBSTANCE OR PRODUCT NAME/CODE] OR (VEC 162) [TITLE OR TEXTFELDER OR ACTIVE SUBSTANCE OR PRODUCT NAME/CODE] OR (BMS-214778) [TITLE OR TEXTFELDER OR ACTIVE SUBSTANCE OR PRODUCT NAME/CODE] OR (BMS214778) [TITLE OR TEXTFELDER OR ACTIVE SUBSTANCE OR PRODUCT NAME/CODE] OR (BMS 214778) [TITLE OR TEXTFELDER OR ACTIVE SUBSTANCE OR PRODUCT NAME/CODE] [ALL FIELDS] AND („Phase II“ OR „Phase III“ OR „PHASE IV“) [TRIAL PHASE]
Treffer	2

Es wurde 36 Treffer und nach Ausschluss von Duplikaten 19 Treffer detektiert.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Eastman C. Entraining the free-running circadian clocks of blind people. Lancet. 2015;386(10005):1713.	Publikationstyp
2	Johnsa JD, Neville MW. Tasimelteon: a melatonin receptor agonist for non-24-hour sleep-wake disorder. Ann Pharmacother. 2014;48(12):1636-41.	Publikationstyp
3	Leger D, Quera-Salva MA, Vecchierini MF, Ogrizek P, Perry CA, Dressman MA. Safety profile of tasimelteon, a melatonin MT1 and MT2 receptor agonist: pooled safety analyses from six clinical studies. Expert Opin Drug Saf. 2015;14(11):1673-85.	Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel der Studie	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV</i>		
1	Vanda Pharmaceuticals. 28-7-2014. ClinicalTrials.gov: Open Label Study to Assess the Absolute Bioavailability of Tasimelteon (HETLIOZ™). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130999	Population
2	Vanda Pharmaceuticals. 8-8-2014. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of VEC-162 on Circadian Rhythm in Healthy Adult Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00490945	Population
3	Vanda Pharmaceuticals. 8-10-2014. ClinicalTrials.gov: VEC-162 Study in Adult Patients With Primary Insomnia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00548340	Population
4	Vanda Pharmaceuticals. 8-10-2014. ClinicalTrials.gov: VEC-162 Study in Healthy Adult Volunteers in a Model of Insomnia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00291187	Population
5	Vanda Pharmaceuticals. 1-6-2015. ClinicalTrials.gov: Melatonin Agonist Effects of Tasimelteon Versus Placebo in Patients With Major Depressive Disorder (MAGELLAN). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01428661	Population
6	Vanda Pharmaceuticals. 6-1-2015. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Tasimelteon for Treatment of Non-24-Hour-Sleep-Wake Disorder in Blind Individuals With No Light Perception. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01218789	Studientyp
7	Vanda Pharmaceuticals. 20-4-2015. ClinicalTrials.gov: Tasimelteon for the Treatment of Non-24-hour Sleep-Wake Disorder (N24HSWD) in Blind Individuals With no Light Perception. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01429116	Studientyp
8	Vanda Pharmaceuticals. 8-1-2016. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Effects of Tasimelteon vs Placebo on Sleep Disturbances in SMS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02231008	Population
<i>International Clinical Trails Registry Platform (WHO)</i>		
9	Vanda Pharmaceuticals. 19-2-2015. WHOICTRP: A Study to Assess the Effect of Tasimelteon on the Cytochrome P450 3A4 and 2C8 Enzymes in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01402076	Population
10	Vanda Pharmaceuticals. 19-10-2015. WHOICTRP: An Observational Study to Investigate the Effects of Rapid Transmeridian Travel. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02560103	Population

Nr.	Titel der Studie	Ausschlussgrund
11	Vanda Pharmaceuticals. 19-2-2015. WHOICTRP: Effects of Smoking, Age and Body Size on Pharmacokinetics, Safety and Tolerability on Tasimelteon in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01477619	Population
12	Vanda Pharmaceuticals. 19-2-2015. WHOICTRP: Evaluation of the Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interactions of Tasimelteon and Ethanol. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01578057	Population
13	Vanda Pharmaceuticals. 19-2-2015. WHOICTRP: Pharmacokinetics of Tasimelteon Alone and in Combination With a CYP3A4 Inhibitor, Ketoconazole, or a CYP3A4 Inducer, Rifampin. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01637636	Population
14	Vanda Pharmaceuticals. 19-2-2015. WHOICTRP: Pharmacokinetics of Tasimelteon Alone and in Combination With CYP1A2 Inhibitor, Fluvoxamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01540500	Population
15	Vanda Pharmaceuticals. 19-2-2015. WHOICTRP: Pharmacokinetics of Tasimelteon in Subjects With Mild or Moderate Hepatic Impairment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01271387	Population
16	Vanda Pharmaceuticals. 19-2-2015. WHOICTRP: Pharmacokinetics of Tasimelteon in Subjects With Renal Impairment and Matched Control Subjects With Relatively Normal Renal Function. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01526746	Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>		
17	Vanda Pharmaceuticals Inc. 21-12-2015. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study to investigate the efficacy and safety of multiple oral doses of tasimelteon and matching placebo in travelers with Jet Leg Disorder. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003198-14	Population
<i>PharmNet.Bund</i>		
-	-	
a: Wird eine Studie in mehreren Registern identifiziert, wird diese hier nur einmal gelistet. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>ClinicalTrials.GOV: Last updated; International Clinical Trails Registry Platform (WHO): Last refreshed; EU Clinical Trials Register: Start Date</i>		

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-67 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-67 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für SET-Studie (VP-VEC-162-3201)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Zielsetzung</p> <ul style="list-style-type: none"> Untersuchung der Wirksamkeit von Tasimelteon im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Non-24 <p>Nullhypothese (H₀)</p> <ul style="list-style-type: none"> kein Unterschied im Anteil der Patienten mit synchronisiertem zirkadianen Rhythmus durch die Behandlung mit Tasimelteon oder Placebo kein Zusammenhang zwischen Behandlung und Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1)</p> <p>Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer</p> <p>Verblindung: doppelt-maskiert</p> <p>Studienhorizont: bis zu 26 Wochen</p> <p>Design: parallel, Placebo-kontrolliert</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 (US; 06/2010)</p> <ul style="list-style-type: none"> Männer und nicht-gebärfähige Frauen sind ebenfalls teilnahmeberechtigt <p>Amendment 2 (US; 10/2010)</p> <ul style="list-style-type: none"> Streichen der Auswaschphase für verbotene Medikationen vor <i>Screening</i> <p>Amendment 3 (US; 11/2010)</p> <ul style="list-style-type: none"> Erhebung der τ-Länge auf Hundertstel-Nachkommastelle; hierdurch Reduzierung der Präzisierung der erhobenen τ-Länge auf Werte zwischen 24,35 bis 24,75 Stunden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die aufgrund ihrer τ-Länge nicht für die Randomisierungs-Phase geeignet, sonst aber teilnahmeberechtigt sind, können an der <i>Open-Label-Extension</i>-Phase teilnehmen <p>Amendment 4 (US; 01/2011)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der τ-Länge für Studieneintritt und Hinzunahme eines Konfidenzintervalls • Streichen von Beta-Blockern und Diuretika von der Liste der verbotenen Medikationen <p>Amendment 5 (Deutschland; 05/2011)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modifizierung der Ein- und Ausschlusskriterien und Präzisierung der Länder-spezifischen Unterschiede • Streichen der Auswaschphase • Einschluss von Patienten mit τ-Länge > 24,0 Stunden und bei Erfüllen aller Einschlusskriterien in <i>Open-Label-Extension</i>-Phase • primäre Analyse auf Basis der Analyse-Population und nicht auf der ITT-Population <p>Amendment 6 (US; 08/2011)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Streichen der <i>Open-Label-Extension</i>-Phase nach Abschluss der Randomisierungs-Phase • Streichen der 2-wöchigen Auswaschphase • Änderung der Fallzahl auf n = 100 <p>Amendment 7 (US; 11/2011)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Liste der verbotenen Medikamente <p>Amendment 8 (Deutschland, nicht implementiert; 02/2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Fallzahl und der Analyse-Population auf n = 100 aufgrund der Modifikation der statistischen Methoden • Aktualisierung der Liste der verbotenen Medikationen <p>Amendment 9 (USA und Deutschland; 05/2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modifizierung des primären Endpunktes Synchronisierung, da eine geringe Fallzahl für die statistische Teststärke benötigt wird • Reduzierung der Fallzahl auf n = 84 • Patienten können auch nach Beendigung der Randomisierung weiter am <i>Screening</i> teilnehmen, um Diagnose von Non-24 zu bestätigen; ggf. Teilnahme an Studie VP-VEC-162-3203 oder VP-VEC-162-3204 (US) oder <i>Open-Label-Extension</i>-Phase (Deutschland) • Aktualisierung der primären und sekundären Endpunkte inkl. statistischer Analysen aufgrund

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Veränderung der Fallzahl und der neuen Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der unteren Grenze des 95 %-KI von > 24,1 Stunden auf > 24,0 Stunden <p>Amendment 10 (USA und Deutschland; 10/2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> • zusätzliches <i>Step Down</i>-Kriterium des primären Endpunktes: Anteil Responder mit Synchronisierung und signifikant klinischer Verbesserung bei mindestens einem von vier Parametern wie Verbesserung des Nachtschlafes, Abnahme der Tagschlafzeit, Verbesserung des Mittelpunktes des Schlafes und Verbesserung des CGI • zusätzlicher sekundärer Endpunkt: Kombination aus Synchronisierung und einem von vier Parametern (siehe oben) • zusätzlicher sekundärer Endpunkt: Synchronisierung (Cortisol) • Hinzufügen oder Modifizieren weiterer sekundärer Endpunkte in Bezug auf Nachtschlaf-Dauer, Tagschlaf-Dauer und Zeitpunkt des Schlafes • zusätzlicher Endpunkt: Assoziation zwischen Ansprechrate und aMT6s-Exkretionsrate <p>Amendment 11 (USA und Deutschland; 12/2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> • zusätzlicher sekundärer Endpunkt: <i>Sleep/Wake-Response</i>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/ Patienten	<p>Einschlusskriterien Randomisierungs-Phase</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gabe eines <i>Informed Consent</i> 2. Männer oder Frauen $\geq 18 - 75$ Jahre 3. BMI $\geq 18 \text{ kg/m}^2$ und $\leq 33 \text{ kg/m}^2$ <p><u>4. Studienteilnehmer in USA</u></p> <p>Männer, nicht-gebärfähige Frauen oder Frauen im gebärfähigem Alter mit effektiver Verhütungsmethode 35 d vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation und mit negativen Schwangerschaftstest zu <i>Screening</i> und <i>Baseline</i>; bei Anwendung hormoneller Verhütungsmethoden eine zusätzliche Verhütungsmethode während Studie und einen Monat nach Einnahme der letzter Dosis der Studienmedikation erforderlich</p> <p><u>Studienteilnehmer in Deutschland</u></p> <p>Männer, nicht-gebärfähige Frauen oder Frauen im gebärfähigem Alter mit zwei effektiven Verhütungsmethoden 35 d vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation, während Studie und einen Monat nach Einnahme der letzter Dosis der Studienmedikation und mit negativen Schwangerschaftstest zu <i>Screening</i> und <i>Baseline</i>; hormonelle</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verhütungsmethoden gelten nicht als zuverlässige Verhütungsmethoden</p> <p>5. Fähigkeit zum Verständnis der Studienanforderungen und -einschränkungen sowie Bereitschaft diese einzuhalten, inkl. feste neunstündige Schlafzeit während Studie</p> <p>6. fließende englische oder deutsche Sprachkenntnisse</p> <p>7. keine Lichtwahrnehmung</p> <p>8. $\tau \geq 24,25$ Stunden (untere Grenze des 95 %-KI > 24 Stunden; obere Grenze des 95 %-KI $< 24,9$ Stunden) basierend auf aMT6s-Rhythmus</p> <p>9. Diagnose Non-24:</p> <p>Historie (innerhalb von drei Monaten) von Schlafstörungen in der Nacht, Schwierigkeiten am Morgen aufzuwachen oder Schläfrigkeit am Tag; erfüllt wenn eine Frage des <i>Sleep Complaint</i>-Fragebogens mit „ja“ beantwortet wird</p> <p>progressive Verzögerung der aMT6s-Akrophasenzzeit</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>1. Diagnose anderer gegenwärtiger Schlafstörung als Non-24</p> <p>2. psychiatrische Störungen, die nach Meinung des Prüfarztes Teilnahme an Studie und Einhaltung der Studienbedingungen beeinflussen würden (innerhalb zwölf Monate vor <i>Screening</i>)</p> <p>3. tägliche Einnahme von nicht-steroiden anti-inflammatorischen Medikamenten (NSAID) und keine Unterbrechung während der 24 Stunden vor sowie während der 48 stündigen Urin-Probenahme</p> <p>4. Intoleranz und/oder Überempfindlichkeit gegenüber Melatonin oder Melatonin-Agonisten</p> <p>5. Drogen- oder Alkohol-Missbrauch (laut DSM-IV) innerhalb zwölf Monate vor <i>Screening</i> und/oder regelmäßiger Konsum von alkoholischen Getränken (> 2 Getränke/Tag oder 14 Getränke/Woche)</p> <p>6. Selbstmordgedanken zu <i>Screening</i> oder <i>Baseline</i> (Typ 4 oder 5 C-SSR-Skala)</p> <p>7. Selbstmordgefährdung (Selbstmordversuch oder anderes suizidales Verhalten innerhalb des vergangenen Jahres)</p> <p>8. klinisch signifikante kardiovaskuläre, respiratorische, neurologische, hepatische, hämatopoetische, renale, gastrointestinale oder metabolische Funktionsstörungen, sofern nicht gegenwärtig kontrolliert oder stabil</p> <p>9. $CL_{cr} \leq 55$ ml/min</p> <p>10. klinisch signifikante Abweichung von der Norm in Laborparametern, Vitalzeichen oder ärztlichen Untersuchungen beim <i>Screening</i></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>11. Hinweise auf Beeinträchtigung der Leberfunktion (AST, ALT oder Bilirubin > 2-fach ULN)</p> <p>12. Schwangerschaft oder Stillen</p> <p>13. positiver Drogentest bei <i>Screening</i></p> <p>14. > 10 Zigaretten/Tag</p> <p>15. Nacht-, Rotations- oder Schichtarbeit innerhalb eines Monats bei <i>Screening</i> oder geplante Schichtarbeit während Studie</p> <p>16. Teilnahme an früherer Studie mit Tasimelteon</p> <p>17. Einnahme anderer Studienmedikationen, inkl. Placebo innerhalb von 30 Tagen (oder 5 Halbwertszeiten) nach <i>Screening</i></p> <p>18. nicht fähig oder bereit die medikamentösen Einschränkungen zu befolgen oder eine ausreichende Auswaschphase durchzuführen</p> <p>19. Einnahme von Melatonin oder Melatonin-Agonisten innerhalb einer Woche vor der τ-Bestimmung</p> <p>20. nicht fähig Anrufe mit IVRS zu tätigen</p> <p>21. andere medizinische Gründe durch Prüfarzt</p> <p>22. Geschäftsunfähigkeit oder eingeschränkte Geschäftsunfähigkeit</p> <p>Einschlusskriterien <i>Open-Label-Extension-Phase</i></p> <p>1. ungeeignet um an Randomisierungs-Phase teilzunehmen aufgrund der τ-Länge und</p> <p>2. $\tau > 24,0$ Stunden beim <i>Screening</i></p> <p>Ausschluss von Patienten von Therapie oder Auswertung</p> <p>1. weitere Teilnahme für Patienten schädlich</p> <p>2. keine Compliance</p> <p>3. Wunsch des Patienten</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • multizentrisch • 27 Studienzentren in USA • 6 Studienzentren in Deutschland
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Prä-Randomisierungsphase: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Screening</i> ○ τ-Bestimmung ○ <i>In Phase</i> Transition Phase • Zuordnung in Randomisierungs- oder <i>Open-Label-Extension-Phase</i> in Abhängigkeit von der τ-Länge (und Erfüllung aller Einschlusskriterien) <p><u>Deutschland:</u> Teilnahme an Randomisierungs-Phase gefolgt von <i>Open-Label-Extension-Phase</i> oder direkte Teilnahme an <i>Open-Label-Extension-Phase</i> (abhängig von τ-Länge)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>USA: Teilnahme an Randomisierungs-Phase oder <i>Open-Label-Extension</i>-Phase (abhängig von τ-Länge)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierungs-Phase (26 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ○ A: Tasimelton (p. o.): 20 mg qd ○ B: Placebo (p. o.): analog zu A • <i>Open-Label-Extension</i>-Phase (Langzeit-Sicherheit-Studie; 26 Wochen) <p>Tasimelton (p. o.): 20 mg qd, die Interventionen wurden täglich eine Stunde vor Hauptschlafenszeit eingenommen.</p> <p>nach Abschluss der Randomisierungs-Phase</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deutschland: <i>Open-Label-Extension</i>-Phase • USA: Studienteilnahme an VP-VEC-162-3203 oder VP-VEC-162-3204
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Endpunkte (bis zu 26 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Synchronisierung (aMT6s) • <i>Step Down</i>-Kriterium: Anteil Patienten mit klinischem Ansprechen, definiert als: <ol style="list-style-type: none"> 1. Synchronisierung (aMT6s) und 2. N24CSR ≥ 3 <p>Sekundäre Endpunkte (bis zu 26 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Responder mit <i>Sleep/Wake-Response</i>, definiert als: Verbesserung der UQ-dTSD und LQ-nTST ≥ 90 min • Synchronisierung (Cortisol) <p>Weitere Sekundäre Ziele (bis zu 26 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Responder, definiert als Synchronisierung (aMT6s) und je einer signifikanten Verbesserung in <ul style="list-style-type: none"> ○ UQ-dTSD ○ LQ-nTST ○ MoST ○ CGI-C • Zusammenhang zwischen Ansprechrate (Synchronisierung aMT6) und <i>Baseline</i> aMT6s-Exkretionsrate (Urin) • Veränderung des Durchschnitts von UQ-dTSD seit <i>Screening</i> • Veränderung des Durchschnitts von LQ-nTST seit <i>Screening</i> • Veränderung im MoST seit <i>Screening</i> • CGI-C • Anteil Synchronisierung gemessen an Urin-Analyten unter zirkadianer Kontrolle

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sicherheit (26 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungsprofil von verschiedenen oralen Tasimelteon-Dosierungen • Effekt von Tasimelteon auf Messungen endokriner Funktionen <p>Open-Label-Extension-Phase (weitere 26 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Langzeit-Sicherheit von Tasimelteon
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Protokoll Amendments</p> <p>Aktualisierungen zum primären und zu den sekundären Endpunkten sowie zu den statistischen Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Synchronisierung als primären Endpunkt festgelegt • <i>Step-down</i> Kriterium zum primären Endpunkt eingeführt • <i>Sleep/Wake Response</i> als sekundären Endpunkt eingeführt • Reihenfolge der sekundären Endpunkte geändert • Messung von Cortisol eingeführt • Sekundäre Endpunkte zu Nachtschlaf, Tagschlaf und Zeitpunkt des Schlafes allein oder in Kombination mit Synchronisierung ergänzt oder modifiziert • Untersuchungen zur Assoziation zwischen Ansprechen und aMT- Exkretionsrate ergänzt • Neue Messungen von zirkadianen Analyten im Urin <p>Alle Amendments wurde vor der Datenbanksperre und der Demaskierung der Behandlungsarme durchgeführt.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<ul style="list-style-type: none"> • geplante Fallzahl von 84 Teilnehmern (Tasimelteon n = 42; Placebo n = 42) • erwarteter Unterschied von 0,30 beim Anteil der Patienten mit Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus (Anteil von 0,35 in der Tasimelteon-Gruppe und Anteil von 0,05 in der Placebo-Gruppe) • Annahme einer 5 % <i>drop-out</i> Rate • Teststärke: 90 %
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><u>Vorzeitiger Studienausschluss/-abbruch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Weiterführung der Studie für Patienten schädlich (Auftreten von UE inkl. Hautauschlag, Veränderung der Vitalzeichen, ärztliche Untersuchung, EKG, Laborparameter) • keine <i>Compliance</i> oder auf Wunsch des Patienten • Protokollverletzer (inkl. keine <i>Compliance</i>) • Auftreten von UE

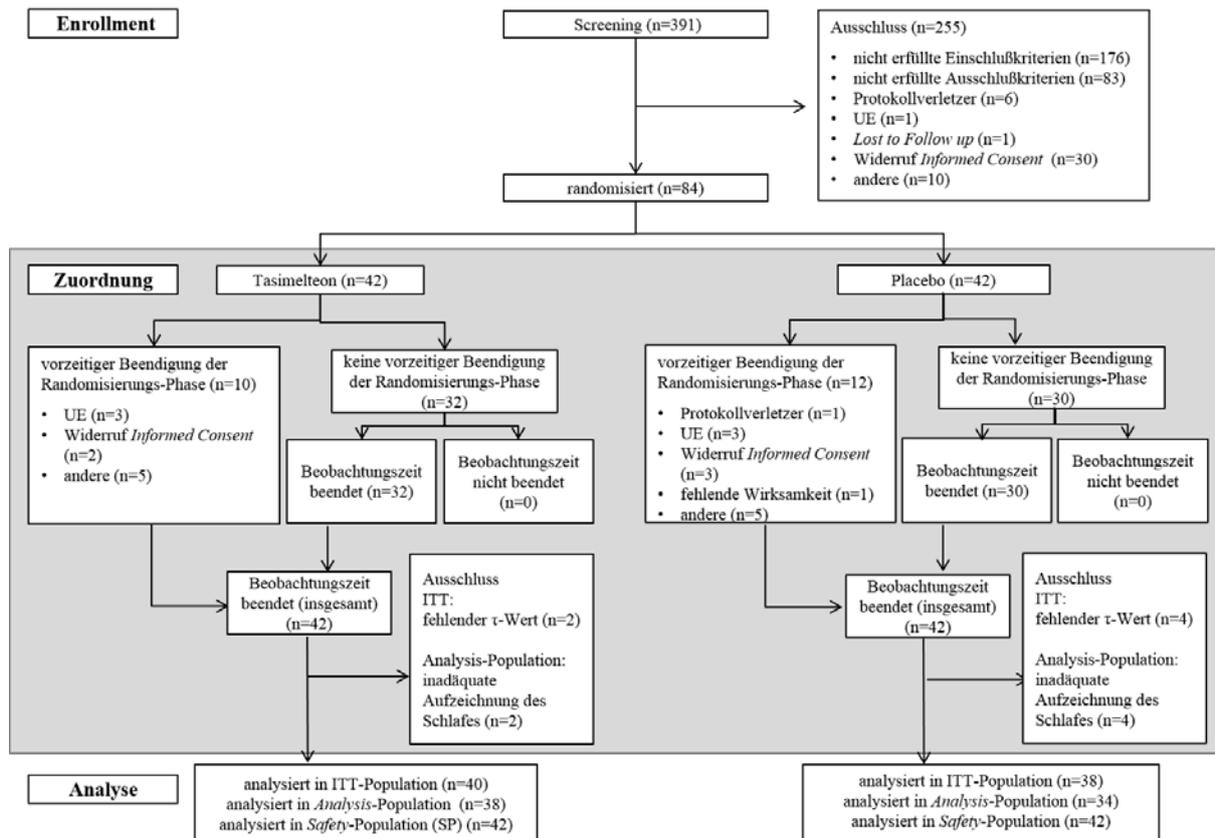
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lost to Follow-up</i> • Tod • Widerruf <i>Informed Consent</i> • fehlende Wirksamkeit • andere
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung mittels IVRS (<i>Interactive Voice Response System</i>)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung: Jeder Block enthält vier Behandlungen, zwei von jeder Behandlungsgruppe (zufällige Anordnung)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (<i>allocation concealment</i>) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierungs-Schema generiert mittels <i>Citation Clinical Labeling System</i> • zu Studienbeginn kontaktiert der Prüfarzt oder ein Beauftragter das IVRS für Erhalt einer Randomisierungs-Nummer • Zuteilung eines Behandlungskits pro Patient <ul style="list-style-type: none"> ○ Kit enthält 6 Flaschen Tasimelteon oder Placebo ○ pro Flasche 40 Kapseln
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung einer Randomisierungs-Liste und Zuteilung durch das IVRS
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	identisches Aussehen und Einnahmezeit von Tasimelteon und Placebo
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Barnard´s Exact Test, zweiseitig • Fisher´s Exact Test, zweiseitig (nur für Sensitivitätsanalysen) <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Barnard´s Exact Test, zweiseitig • LQ-nTST, UQ-dTSD und MoST mittels Kovarianz-Modell (ANCOVA) • CGI-C mittels Varianz-Modell (ANOVA)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienpopulation</p> <ul style="list-style-type: none"> • ITT-Population: alle randomisierten Studienteilnehmer mit kalkulierter τ-Länge zur Post-Randomisierung • <i>Analysis</i>-Population: alle Studienteilnehmer der ITT-Population mit 70 % nTST-Daten des zirkadianen Rhythmus bei <i>Screening</i> und Post-Randomisierung • <i>Safety</i>-Population: alle randomisierten Studienteilnehmer mit Einnahme mindestens einer Dosis der Studienmedikation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt um die Ergebnisse der primären und der sekundären Endpunkte zu verifizieren; basierend auf der Analyse-Population der Randomisierungs-Phase</p> <ul style="list-style-type: none"> • primärer Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> ○ Synchronisierung (aMT6s) ○ verschiedene <i>Thresholds</i> der N24CRS • sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Sleep/Wake-Response</i> ○ Synchronisierung und Responder-Analysen <p>Subgruppenanalysen für primäre und sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (Männer vs. Frauen) • Ethnie (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch) • Alter (< 50 Jahre und \geq 50 Jahre) • Raucherstatus (Raucher vs. Nicht-Raucher) • Verwendung Beta-Blocker (ja vs. nein) • BMI (< 25 kg/m² vs. \geq 25 kg/m² - < 30 kg/m² vs. \geq 30 kg/m²) • Synchronisierung (ja vs. nein; nur für die Endpunkte UQ-dTSD, LQ-nTST, MoST und CGI-C)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Flow Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierungs-Phase n = 84 <p>b)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierungs-Phase n = 84 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tasimelton n = 42 ○ Placebo n = 42 <p>c)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tasimelton: n = 40 • Placebo: n = 38

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierungs-Phase (n = 84) <ul style="list-style-type: none"> ○ n = 22 (26,2 %) frühzeitige Beendigung der Randomisierungs-Phase ○ n = 9 (10,7 %) andere ○ n = 6 (7,1 %) UE ○ n = 5 (6,0 %) Widerruf <i>Informed Consent</i> ○ n = 1 (1,2 %) Protokollverletzer ○ n = 1 (1,2 %) fehlende Wirksamkeit
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 25.08.2010 - 29.10.2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie nach Prüfplan

a: nach CONSORT 2010

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-68 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-68 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-68: (Anhang): Studiendesign und -methodik für RESET-Studie (VP-VEC-162-3203)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Zielsetzung</p> <ul style="list-style-type: none"> Untersuchung der anhaltenden Wirksamkeit von Tasimelteon im Vergleich zu Placebo zur Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus bei Patienten mit Non-24 <p>Nullhypothese (H₀)</p> <ul style="list-style-type: none"> kein Unterschied im Anteil der Patienten mit nicht-synchronisiertem zirkadianen Rhythmus durch die Behandlung mit Tasimelteon oder Placebo kein Zusammenhang zwischen Behandlung und Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus´
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1)</p> <p>Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer</p> <p>Verblindung: doppelt-maskiert</p> <p>Studienhorizont: 20 bis 24 Wochen</p> <p>Design: Absetzungs-Studie, parallel, Placebo-kontrolliert</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 2 (10/2012) und 3(12/2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> Aktualisierung primärer und sekundärer Endpunkte inkl. statistischer Analysen auf Basis der neuen Endpunkte
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/ Patienten	<p>Einschlusskriterien Run-in-Phase</p> <p>1. Gabe eines <i>Informed Consent</i></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2. Männer, nicht-gebärfähige Frauen oder Frauen im gebärfähigem Alter mit effektiver Verhütungsmethode 35 Tage vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation und mit negativen Schwangerschaftstest zu <i>Screening</i> und <i>Baseline</i>; bei Anwendung hormoneller Verhütungsmethoden eine zusätzliche Verhütungsmethode während Studie und einen Monat nach Einnahme der letzter Dosis der Studienmedikation erforderlich</p> <p>3. Fähigkeit zum Verständnis der Studienanforderungen und -einschränkungen und Bereitschaft diese einzuhalten; inkl. feste neunstündige Schlafzeit während Studie</p> <p>4. Diagnose von Non-24 in einer früheren klinischen Studie mit τ-Länge $\geq 24,1$ Stunden</p> <p>Ausschlusskriterien <i>Run-in-Phase</i></p> <p>1. psychiatrische Störungen, die nach Meinung des Prüfarztes Teilnahme an Studie und Einhaltung der Studienbedingungen beeinflussen würden (innerhalb zwölf Monate vor <i>Screening</i>)</p> <p>2. Intoleranz und/oder Überempfindlichkeit gegenüber Melatonin oder Melatonin-Agonisten</p> <p>3. Drogen- oder Alkohol-Missbrauch (laut DSM-IV) innerhalb zwölf Monate vor <i>Screening</i> und/oder regelmäßiger Konsum von alkoholischen Getränken (> 2 Getränke/Tag oder 14 Getränke/Woche)</p> <p>4. Selbstmordgefährdung (Selbstmordversuch oder anderes suizidales Verhalten innerhalb des vergangenen Jahres)</p> <p>5. klinisch signifikante kardiovaskuläre, respiratorische, neurologische, hepatische, hämatopoetische, renale, gastrointestinale oder metabolische Funktionsstörungen, sofern nicht gegenwärtig kontrolliert oder stabil</p> <p>6. $CLcr \leq 55$ ml/min</p> <p>7. klinisch signifikante Abweichung von der Norm in Laborparametern, Vitalzeichen oder ärztlichen Untersuchungen beim <i>Screening</i></p> <p>8. Hinweise auf Beeinträchtigung der Leberfunktion (AST, ALT oder Bilirubin > 2-fach ULN)</p> <p>9. Schwangerschaft oder Stillen</p> <p>10. positiver Drogentest bei <i>Screening</i></p> <p>11. >10 Zigaretten/Tag</p> <p>12. Nacht-, Rotations-, oder Schichtarbeit innerhalb eines Monats beim <i>Screening</i> oder geplante Schichtarbeit während Studie</p> <p>13. nicht fähig oder bereit die medikamentösen Einschränkungen zu befolgen oder eine ausreichende Auswaschphase durchzuführen</p> <p>14. nicht fähig Anrufe mit IVRS zu tätigen</p> <p>15. andere medizinische Gründe durch Prüfarzt</p>

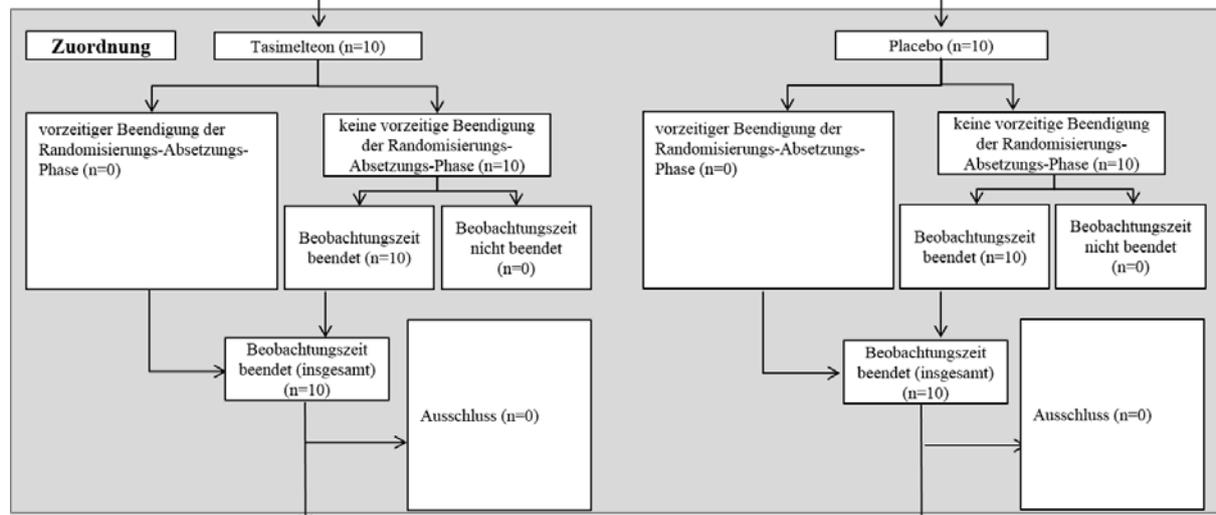
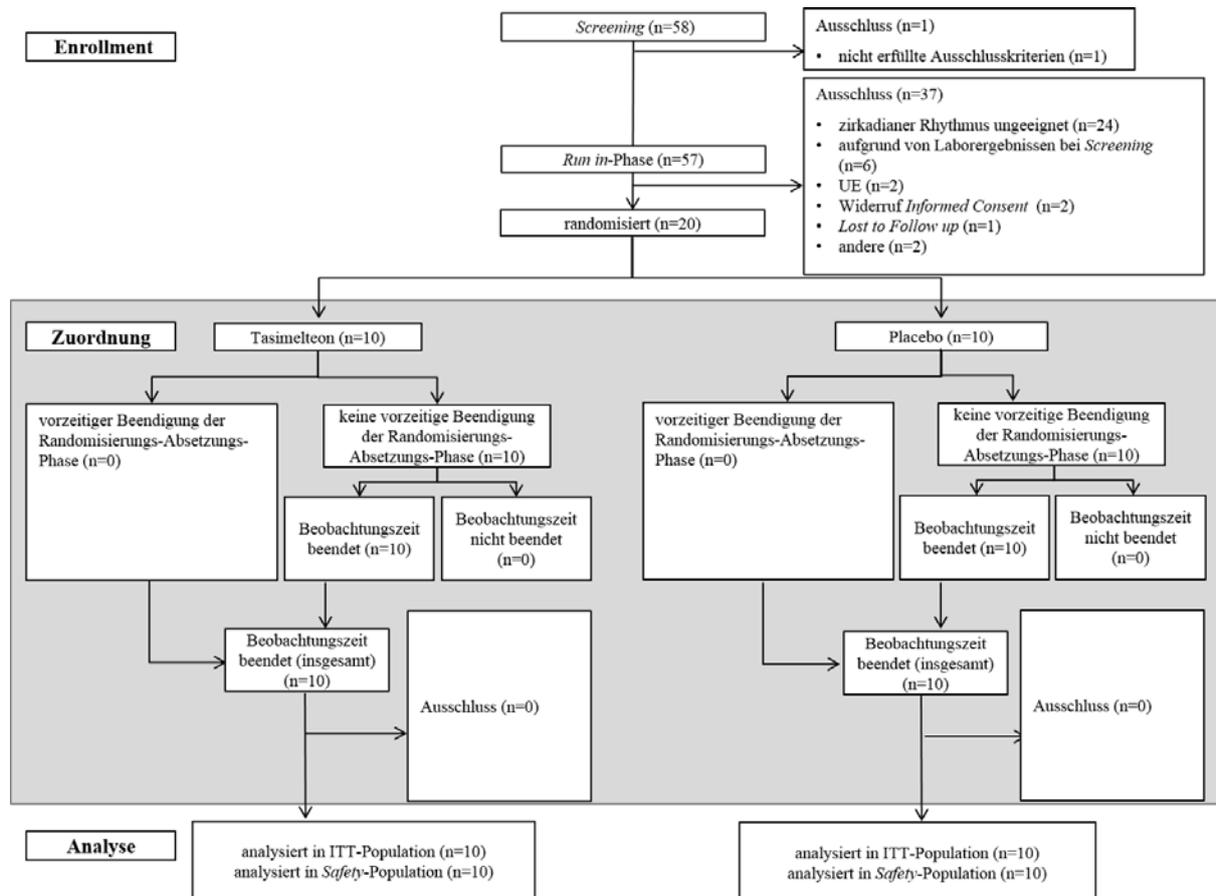
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>16. Geschäftsunfähigkeit oder eingeschränkte Geschäftsunfähigkeit</p> <p>Einschlusskriterien Randomisierungs-Absetzungs-Phase</p> <p>1. Erfüllen von Ein- und Ausschlusskriterien für <i>Run-in</i>-Phase</p> <p>2. τ-Länge $\leq 24,1$ Stunden (95 %-KI 24,0 Stunden; aMT6s) bei Behandlung mit Tasimelteon während <i>Run-in</i>-Phase</p> <p>Ausschluss von Patienten von Therapie oder Auswertung</p> <p>1. klinische Abweichung von der Norm</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Beeinträchtigung der Leberfunktion (AST, ALT, Bilirubin; > 2-fach ULN) ○ CLcr ≤ 55 ml/l ○ positiver Drogentest beim <i>Screening</i> <p>2. weitere Teilnahme für Patienten schädlich</p> <p>3. keine <i>Compliance</i></p> <p>4. Wunsch des Patienten</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • multizentrisch • 18 Studienzentren in USA
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prä-Randomisierungs-Phase (12 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Run-in</i>-Phase (6 Wochen): Tasimelteon (p. o.): 20 mg qd ○ τ-Bewertungs-Phase (6 Wochen): Tasimelteon (p. o.): 20 mg qd • Randomisierungs-Absetzungs-Phase (8 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ○ A: Tasimelteon (p. o.): 20 mg qd ○ B: Placebo (p. o.): analog zu A <p>Die Interventionen wurden täglich eine Stunde vor Hauptschlafenszeit eingenommen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primärer Endpunkt (bis zu 8 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-Synchronisierung (aMT6s) <p>Sekundärer Endpunkt (bis zu 8 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis ersten Rückfall (Verringerung der wöchentlichen mittleren nTST ≥ 45 min im Vergleich zur <i>Run-in</i>-Phase) • Synchronisierung (Cortisol) • Veränderung von UQ-dTSD seit <i>Run-in</i>-Phase • Anteil Patienten mit Nicht-Synchronisierung (aMT6s) und Verringerung des Durchschnitts nTST ≥ 30 min im Vergleich zur <i>Run-in</i>-Phase

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Durchschnitts von nTST seit <i>Run-in</i>-Phase • Veränderung von LQ-nTST seit <i>Run-in</i>-Phase • Veränderung des Durchschnitts von dTSD seit <i>Run-in</i>-Phase • MoST • BWSQ
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Protokol Amendments</p> <p>Ergänzung von sekundären Messungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cortisol Synchronisierung • Anteil Studienteilnehmer mit Relapse • LQ-nTST • UQ-dTSD • MoST <p>Alle Amendments wurde vor der Datenbanksperre und der Demaskierung der Behandlungsarme durchgeführt.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<ul style="list-style-type: none"> • geplante Fallzahl von 20 Teilnehmern (Tasimelton n = 10; Placebo n = 10) • Annahme, dass 90 % der Patienten deren zirkadianer Rhythmus während der Tasimelton <i>Run-in</i>-Phase der Studie synchronisiert war, unter der Gabe von Placebo wieder zum freilaufenden Rhythmus übergehen (10 % der Patienten in der Tasimelton-Behandlungsgruppe erwecken den Eindruck eines freilaufenden Rhythmus, aufgrund von schlechter <i>Compliance</i> oder schlechter Mitwirkung bei den Urin-Probenahmen) • Annahme einer 20 % <i>drop-out</i> Rate • Teststärke: 90 %
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><u>Vorzeitiger Studienausschluss/ -abbruch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • weitere Teilnahme ist für Patienten schädlich (Auftreten von UE inkl. Hautauschlag, Veränderung der Vitalzeichen, ärztliche Untersuchung, EKG, Laborparameter) • keine <i>Compliance</i> oder auf Wunsch des Patienten • Protokollverletzer (inkl. keine <i>Compliance</i>) • Auftreten von UE • <i>Lost to Follow-up</i> • Tod • Widerruf <i>Informed Consent</i> • fehlende Wirksamkeit • andere

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung mittels IVRS (<i>Interactive Voice Response System</i>)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung: Jeder Block enthält vier Behandlungen, zwei von jeder Behandlungsgruppe (zufällige Anordnung)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (<i>allocation concealment</i>) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierungs-Schema generiert mittels <i>Citation Clinical Labeling System</i> • zu Studienbeginn kontaktiert der Prüfarzt oder ein Beauftragter das IVRS für Erhalt einer Randomisierungs-Nummer • Zuteilung pro Patient <ul style="list-style-type: none"> ○ Prä-Randomisierungs-Phase: Flaschen mit Tasimelteon Kapseln (<i>Open-Label</i>) ○ Randomisierungs-Absetzungs-Phase: Flaschen mit Tasimelteon oder Placebo Kapseln (doppelt-maskiert) ○ pro Flasche 40 Kapseln
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung einer Randomisierungs-Liste und Zuteilung durch das IVRS
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	identisches Aussehen und Einnahmezeit von Tasimelteon und Placebo
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäre Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Barnard´s Exact Test, zweiseitig • Fisher´s Exact Test, zweiseitig (nur für Sensitivitätsanalysen) <p>Sekundäre Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Log-Rank-Test nach Kaplan-Meier • Nicht-Synchronisierung (Cortisol) sowie Nicht-Synchronisierung (aMT6s) und Verringerung der nTST ≥ 30 min mittels Barnard´s Exact Test, zweiseitig • UQ-dTSD, LQ-nTST und MoST mittels Kovarianz-Modell (ANCOVA)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienpopulation <ul style="list-style-type: none"> • ITT-Population: alle randomisierten Studienteilnehmer mit kalkulierter τ-Länge zur Post-Randomisierung • <i>Safety</i>-Population <i>Run-in</i>-Phase: alle Studienteilnehmer in <i>Run-in</i>-Phase und mit Einnahme mindestens einer Dosis der Studienmedikation • <i>Safety</i>-Population Randomisierungs-Absetzungs-Phase: alle Studienteilnehmer in Randomisierungs-Absetzungs-Phase und mit Einnahme mindestens einer Dosis der randomisierten Studienmedikation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt um die Ergebnisse der primären und der sekundären Endpunkte zu verifizieren; basierend auf der ITT-Population <ul style="list-style-type: none"> • primärer Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> ○ Nicht-Synchronisierung (aMT6s) • sekundärer Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis ersten Rückfall Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ol style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	<ol style="list-style-type: none"> a) <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierungs-Absetzungs-Phase n = 20 b) <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierungs-Absetzungs-Phase n = 20 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tasimelteon n = 10 ○ Placebo n = 10 c) Tasimelteon n = 10 <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo n = 10
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es wurden keine Studienteilnehmer nach der Randomisierung ausgeschlossen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 15.09.11 - 28.11.12
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie nach Prüfplan
a: nach CONSORT 2010		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für SET- (VP-VEC-162-01) und RESET-Studie (VP-VEC-162-03)

Studie: SET-Studie (VP-VEC-162-01)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Vanda Pharmaceuticals Inc.: <i>Clinical Study Report</i> VP-VEC-162-3201	(A)
Vanda Pharmaceuticals Inc.: <i>Statistical Analysis Plan</i> VP-VEC-162-3201	(B)
Studienregister	(C)

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A: Kapitel/Abschnitt: *Investigational Plan: Overall Study Design and Plan: Description*

B: Kapitel/Abschnitt: *Investigational Plan: Overall Study Design and Plan: Description*

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

A: Kapitel/Abschnitt: *Treatments: Method of Assigning Patients to Treatment Groups*

B: Kapitel/Abschnitt: *Treatment Assignment and Randomization*

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Kapitel/Abschnitt: *Treatments: Method of Assigning Patients to Treatment Groups*

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Kapitel/Abschnitt: *Investigational Plan: Masking*
Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Kapitel/Abschnitt: *Investigational Plan: Masking*
Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B
Bei der SET-Studie (VP-VEC-162-3201) handelt es sich um eine doppelt-maskierte, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie. Randomisierung und Verblindung wurden laut A und B adäquat durchgeführt und über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Es wurden keine Aspekte gefunden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hinweisen

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Synchronisierung (aMT6s bzw. Cortisol)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Kapitel/Abschnitt: *Investigational Plan: Masking*
Sowohl Patient als auch behandelnde bzw. weiterbehandelnde Person waren während der Studie verblindet; Aussehen Placebo-Präparat entsprach dem Verum-Präparat. Verblindung blieb konstant während gesamter Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Kapitel/Abschnitt: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*
B: Kapitel/Abschnitt: *Subject Populations for Analysis*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B

Es wurden keine Aspekte gefunden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hinweisen.

Endpunkt: UQ-dTSD und dTSD**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Kapitel/Abschnitt: *Investigational Plan: Masking*

Sowohl Patient als auch behandelnde bzw. weiterbehandelnde Person waren während der Studie verblindet; Aussehen Placebo-Präparat entsprach dem Verum-Präparat, Verblindung blieb konstant während gesamter Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Kapitel/Abschnitt: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*

B: Kapitel/Abschnitt: *Subject Populations for Analysis*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B

Es wurden keine Aspekte gefunden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hinweisen.

Endpunkt: LQ-nTST und nTST**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Kapitel/Abschnitt: *Investigational Plan: Masking*Sowohl Patient als auch behandelnde bzw. weiterbehandelnde Person waren während der Studie verblindet; Aussehen Placebo-Präparat entsprach dem Verum-Präparat. Verblindung blieb konstant während gesamter Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Kapitel/Abschnitt: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*

B: Kapitel/Abschnitt: *Subject Populations for Analysis*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A; BEs wurden keine Aspekte gefunden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hinweisen.

Endpunkt: Sleep/Wake-Response**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Kapitel/Abschnitt: *Investigational Plan: Masking*Sowohl Patient als auch behandelnde bzw. weiterbehandelnde Person waren während der Studie verblindet; Aussehen Placebo-Präparat entsprach dem Verum-Präparat. Verblindung blieb konstant während gesamter Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Kapitel/Abschnitt: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*

B: Kapitel/Abschnitt: *Subject Populations for Analysis*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, BEs wurden keine Aspekte gefunden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hinweisen.

Endpunkt: MoST**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Kapitel/Abschnitt: *Investigational Plan: Masking*Sowohl Patient als auch behandelnde bzw. weiterbehandelnde Person waren während der Studie verblindet; Aussehen Placebo-Präparat entsprach dem Verum-Präparat. Verblindung blieb konstant während gesamter Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Kapitel/Abschnitt: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*

B: Kapitel/Abschnitt: *Subject Populations for Analysis*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, BEs wurden keine Aspekte gefunden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hinweisen.

Endpunkt: CGI-C**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Kapitel/Abschnitt: *Investigational Plan: Masking*

Sowohl Patient als auch behandelnde bzw. weiterbehandelnde Person waren während der Studie verblindet; Aussehen Placebo-Präparat entsprach dem Verum-Präparat. Verblindung blieb konstant während gesamter Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Kapitel/Abschnitt: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*

B: Kapitel/Abschnitt: *Subject Populations for Analysis*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B

Es wurden keine Aspekte gefunden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hinweisen.

Endpunkt: Verträglichkeit (Gesamtzahl UE, Gesamtzahl SUE, UE, die zum Therapieabbruch, UE, die zum Tod führten)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Kapitel/Abschnitt: *Investigational Plan: Masking*

Sowohl Patient als auch behandelnde bzw. weiterbehandelnde Person waren während der Studie verblindet; Aussehen Placebo-Präparat entsprach dem Verum-Präparat. Verblindung blieb konstant während gesamter Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Kapitel/Abschnitt: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*

B: Kapitel/Abschnitt: *Subject Populations for Analysis*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B

Es wurden keine Aspekte gefunden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hinweisen.

Studie: RESET-Studie (VP-VEC-162-3203)**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Vanda Pharmaceuticals Inc.: <i>Clinical Study Report VP-VEC-162-3203</i>	(A)
Vanda Pharmaceuticals Inc.: <i>Statistical Analysis Plan VP-VEC-162-3203</i>	(B)
Studienregister	(C)

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A: Kapitel/Abschnitt: *Investigational Plan: Overall Study Design and Plan: Description*

B: Kapitel/Abschnitt: *Investigational Plan: Overall Study Design and Plan: Description*

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Kapitel/Abschnitt: *Treatments: Method of Assigning Patients to Treatment Groups*

B: Kapitel/Abschnitt: *Treatment Assignment and Randomization*

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Kapitel/Abschnitt: *Treatments: Method of Assigning Patients to Treatment Groups*

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Kapitel/Abschnitt: *Investigational Plan: Masking*
Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Kapitel/Abschnitt: *Investigational Plan: Masking*
Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B
Bei der RESET-Studie (VP-VEC-162-3203) handelt sich um eine doppelt-maskierte, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie. Randomisierung und Verblindung wurden laut A und B adäquat durchgeführt und über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Es wurden keine Aspekte gefunden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hinweisen

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Nicht-Synchronisierung (aMT6s bzw. Cortisol)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Kapitel/Abschnitt: *Investigational Plan: Masking*

Sowohl Patient als auch behandelnde bzw. weiterbehandelnde Person waren während der Studie verblindet; Aussehen Placebo-Präparat entsprach dem Verum-Präparat. Verblindung blieb konstant während gesamter Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Kapitel/Abschnitt: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*

B: Kapitel/Abschnitt: *Statistical Methods and Analysis Plan*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B

Es wurden keine Aspekte gefunden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hinweisen.

Endpunkt: UQ-dTSD und dTSD**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Kapitel/Abschnitt: *Investigational Plan: Masking*Sowohl Patient als auch behandelnde bzw. weiterbehandelnde Person waren während der Studie verblindet; Aussehen Placebo-Präparat entsprach dem Verum-Präparat. Verblindung blieb konstant während gesamter Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Kapitel/Abschnitt: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*

B: Kapitel/Abschnitt: *Statistical Methods and Analysis Plan*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, BEs wurden keine Aspekte gefunden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hinweisen.

Endpunkt: LQ-nTST und nTST**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Kapitel/Abschnitt: *Investigational Plan: Masking*Sowohl Patient als auch behandelnde bzw. weiterbehandelnde Person waren während der Studie verblindet; Aussehen Placebo-Präparat entsprach dem Verum-Präparat. Verblindung blieb konstant während gesamter Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Kapitel/Abschnitt: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*

B: Kapitel/Abschnitt: *Statistical Methods and Analysis Plan*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, BEs wurden keine Aspekte gefunden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hinweisen.

Endpunkt: MoST**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Kapitel/Abschnitt: *Investigational Plan: Masking*

Sowohl Patient als auch behandelnde bzw. weiterbehandelnde Person waren während der Studie verblindet; Aussehen Placebo-Präparat entsprach dem Verum-Präparat. Verblindung blieb konstant während gesamter Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Kapitel/Abschnitt: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*

B: Kapitel/Abschnitt: *Statistical Methods and Analysis Plan*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B

Es wurden keine Aspekte gefunden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hinweisen.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten Rückfall (Zirkadiane Zeit bzw. Ist-Zeit)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Kapitel/Abschnitt: *Investigational Plan: Masking*Sowohl Patient als auch behandelnde bzw. weiterbehandelnde Person waren während der Studie verblindet; Aussehen Placebo-Präparat entsprach dem Verum-Präparat. Verblindung blieb konstant während gesamter Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Kapitel/Abschnitt: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*

B: Kapitel/Abschnitt: *Statistical Methods and Analysis Plan*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, BEs wurden keine Aspekte gefunden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hinweisen.

Endpunkt: Verträglichkeit (UE, SUE, UE die zum Therapieabbruch, UE die zum Tod führten)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Kapitel/Abschnitt: *Investigational Plan: Masking*Sowohl Patient als auch behandelnde bzw. weiterbehandelnde Person waren während der Studie verblindet; Aussehen Placebo-Präparat entsprach dem Verum-Präparat. Verblindung blieb konstant während gesamter Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Kapitel/Abschnitt: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*

B: Kapitel/Abschnitt: *Statistical Methods and Analysis Plan*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, BEs wurden keine Aspekte gefunden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hinweisen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
