

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Tasimelton

Datum der Veröffentlichung: 1. November 2016

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Hintergrund.....	6
1. Einführung	7
2. Nutzenbewertung	8
2.1 Fragestellung.....	8
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	8
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	8
2.4 Studiencharakteristika	8
2.4.1 Studiencharakteristika der Studie SET	9
2.4.2 Studiencharakteristika der Studie RESET	14
2.5 Endpunkte und statistische Methoden	18
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte	18
2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	19
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz.....	20
2.5.4 Statistische Methoden	26
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	29
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation.....	29
2.6.2 Mortalität.....	31
2.6.3 Morbidität.....	31
2.6.4 Subgruppenanalysen	36
2.6.5 Sicherheit.....	37
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	40
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Tasimelteon	40
3.2 Design und Methodik der Studie SET	40
3.3 Design und Methodik der Studie RESET	41
3.4 Wirksamkeit	41
3.5 Sicherheit.....	43
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	45
5. Zusammenfassung der Bewertung	46
Referenzen	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie SET	9
Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in der Studie SET	13
Tabelle 3: Charakterisierung der Studie RESET	14
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie RESET	16
Tabelle 5: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte	18
Tabelle 6: Verzerrungspotential der Studien SET und RESET auf Studienebene.....	19
Tabelle 7: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studien SET und RESET	20
Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität.....	21
Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	25
Tabelle 10: Patientenfluss und Exposition in den Studien SET und RESET	29
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation in den Studien SET und RESET zu Baseline	30
Tabelle 12: Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus in der Studie SET	31
Tabelle 13: Nicht-Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus in der Studie RESET	32
Tabelle 14: Veränderung von LQ-nTST und nTST in der Studie SET	32
Tabelle 15: Veränderung von LQ-nTST und nTST in der Studie RESET	33
Tabelle 16: Veränderung von UQ-dTSD in der Studie SET	34
Tabelle 17: Veränderung von UQ-dTSD und dTSD in der Studie RESET.....	35
Tabelle 18: Veränderung im CGI-C in der Studie SET	36
Tabelle 19: Zusammenfassung der UE in der Studie SET	37
Tabelle 20: Zusammenfassung der UE in der Studie RESET.....	38
Tabelle 21: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse der Studie SET	46
Tabelle 22: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse der Studie RESET	47

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung
ALT	Alanin-Aminotransferase
aMT6s	6-Sulfatoxymelatonin
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
CGI-C	Clinical Global Impression-Change
CLcr	Creatinine Clearance
CSR	Klinischer Studienbericht
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Diagnostischer und Statistischer Leitfaden Psychischer Störungen)
dTSD	Daytime Total Sleep Duration (Tag-Gesamtschlafdauer)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
LQ-nTST	Lower Quartile of Nighttime Total Sleep Time (unteres Quartil der Nacht-Gesamtschlafzeit)
Mao	Monoaminoxidase
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	Modifizierte Intention to treat Population
MoST	Midpoint of Sleep Time (Mittelpunkt des Schlafes)
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl
n.e.	Not Estimable (nicht bestimmbar)
N24CRS	Non-24 Clinical Response Scale
N24HSWD	Non-24-h-Sleep-Wake Disorder
Non-24	Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (Nicht-steroidale Entzündungshemmer)

nTST	Nighttime Total Sleep Time (Nacht-Gesamtschlafzeit)
OTC	Over the Counter
p. o.	per os (peroral)
Prä-SQ	Pre-Sleep Questionnaire (Prä-Schlaf-Fragebogen)
PSQ	Post-Sleep Questionnaire (Post-Schlaf-Fragebogen)
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
qd	quaque die (einmal täglich)
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
ULN	Upper Limit of Normal
UQ-dTSD	Upper Quartile of Daytime Total Sleep Duration (oberes Quartil der Tag-Gesamtschlafdauer)
VerfO	Verfahrensordnung

Hintergrund

Tasimelteon ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tasimelteon zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Tasimelteon in seiner Sitzung am 20. September 2016 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 18. Juli 2016 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. November 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1. Einführung

Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom (Non-24) bei Blinden

Non-24 ist eine chronische Erkrankung die auftritt, wenn Menschen ihre endogene zirkadiane Uhr nicht auf einen 24-Stunden-Rhythmus synchronisieren können [2]. Häufig ist die zirkadiane Periode (τ) bei diesen Menschen länger als 24 Stunden. Bei einem zirkadianen Rhythmus von z. B. $\tau = 24,5$ Stunden, verschiebt sich der Beginn des angestrebten Schlafzeitraums täglich um 30 Minuten nach hinten. Eine zirkadiane Periode bemisst sich anhand der Dauer, bis der angestrebte Schlafzeitraum wieder erreicht wird. Dies wäre bei einem zirkadianen Rhythmus von $\tau = 24,5$ Stunden nach 48 Tagen der Fall.

Da sich der zirkadiane Rhythmus im Normalfall mit dem Hell-Dunkel-Rhythmus synchronisiert, tritt Non-24 häufig bei völlig Blinden auf, die keine Licht-Wahrnehmung besitzen. Die fehlende Synchronisierung an einen 24-Stunden-Rhythmus hat zur Folge, dass Patienten, die sich an regelmäßige Zeitpläne aufgrund von Arbeit, Schule oder anderen sozialen Verpflichtungen anpassen müssen, nachts häufig schlecht und wenig schlafen und tagsüber müde sind [4]. Die Therapie von Non-24 umfasst bisher u. a. die Therapie mit Melatonin [1,4].

Tasimelteon

Tasimelteon soll die physiologische Wirkung von endogenem Melatonin imitieren, das durch Koordinierung des zirkadianen Rhythmus im Körper als Zeitgeber fungiert. Tasimelteon ist ein Melatonin-Rezeptor-Agonist mit selektiver Bindungsaffinität an den Melatoninrezeptoren 1 und 2. Die in der Fachinformation empfohlene Dosis von Tasimelteon beträgt 20 mg (1 Kapsel) pro Tag. Tasimelteon ist zur chronischen Anwendung vorgesehen [6].

2. Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Tasimelteon (HETLIOZ®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- Völlig blinde Erwachsene zur Behandlung des Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms (Non-24).

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotal Studien

- SET (VP-VEC-162-3201): „A Multicenter, Randomized, Double-Mask, Placebo-Controlled, Parallel Study to Investigate the Efficacy and Safety of 20 mg Tasimelteon Versus Placebo in Totally Blind Subjects with N24HSWD Followed by an OLE Phase.“ Randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Tasimelteon im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Non-24.
- RESET (VP-VEC-162-3203): „A Randomized Withdrawal Study to Demonstrate the Maintenance of Effect of 20 mg Tasimelteon in the Treatment of N24HSWD.“ Randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der anhaltenden Wirksamkeit von Tasimelteon im Vergleich zu Placebo zur Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus bei Patienten mit Non-24.

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Tasimelteon wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Tasimelteon [14]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [2]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie SET [8,10,12]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie RESET [7,9,11]

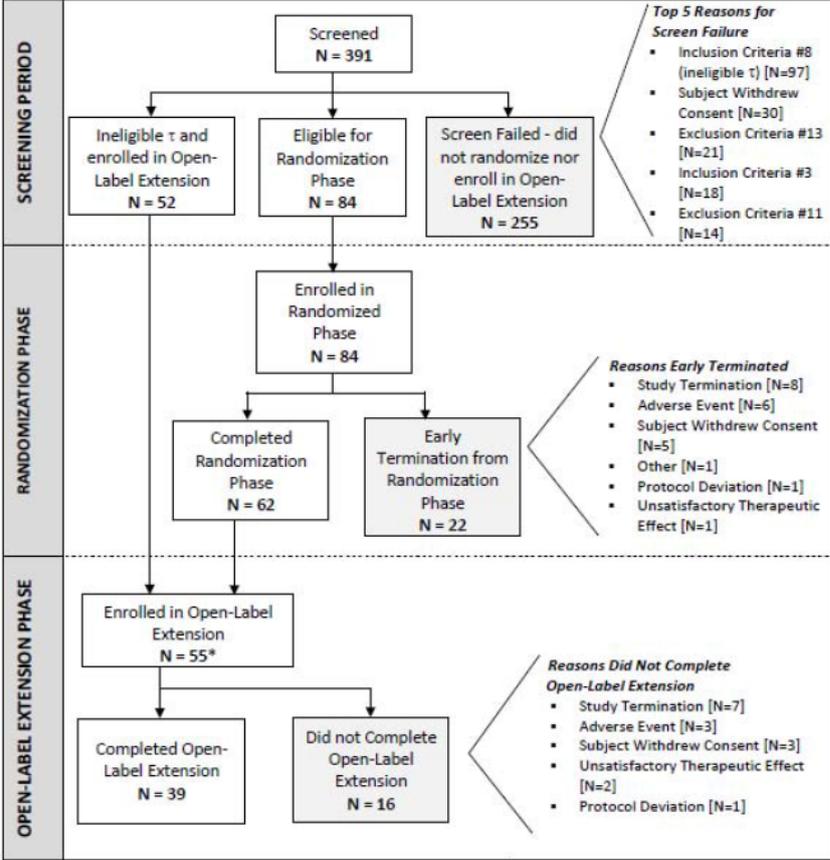
2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Tasimelteon basieren auf den Zulassungsstudien SET und RESET. Die Studien werden in den Tabellen 1 bis 4 charakterisiert.

2.4.1 Studiencharakteristika der Studie SET

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie SET

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Tasimelteon im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Non-24. Das Randomisierungsverhältnis war 1:1.</p> <p>Die Studie begann mit einer Prä-Randomisierungsphase, an die sich eine randomisierte Phase oder eine offene Extensionsphase anschloss. Das länderspezifische Protokoll für Deutschland erlaubte zudem den Einschluss in die offene Extensionsphase im Anschluss an die randomisierte Phase.</p> <p>Patienten mussten zu Beginn der Studie eine zirkadiane Periode von $\tau \geq 24,25$ Stunden mit 95%-KI [24,1;24,9] aufweisen, um für die randomisierte Phase in Frage zu kommen. In der Prä-Randomisierungsphase war eine variable Übergangszeit vorgesehen, in der der zirkadiane Rhythmus der Patienten an den präferierten Beginn des Schlafes (zwischen 21:00 und 01:00 Uhr, je nach Präferenz) angepasst wurde. Sobald dies der Fall war, wurden die Patienten randomisiert. Patienten, die ein $\tau \geq 24,0$ Stunden aber $< 24,25$ Stunden aufwiesen oder bezüglich des vorgegebenen 95%-KI von den Einschlusskriterien abwichen, jedoch alle weiteren Kriterien für einen Einschluss in die Studie erfüllten, kamen für die Randomisierung nicht in Frage, konnten aber an der offenen Extensionsphase teilnehmen, in der 20 mg Tasimelteon für 26 Wochen verabreicht wurden.</p> <p>Während der 26-wöchigen Randomisierungsphase nahmen die Patienten 20 mg Tasimelteon oder Placebo etwa 1 Stunde vor der geplanten Schlafzeit ein. Während dieser 26 Wochen wurden die Patienten angehalten, ihre Schlafparameter für 2,5 zirkadiane Zyklen oder für 6 Monate anzugeben, je nachdem was früher eintrat.</p>
Population	<p><u>Wesentliche Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer oder Frauen ≥ 18–75 Jahre • BMI ≥ 18 kg/m² und ≤ 33 kg/m² • keine Lichtwahrnehmung • $\tau \geq 24,25$ Stunden (untere Grenze des 95%-KI > 24 Stunden; obere Grenze des 95%-KI $< 24,9$ Stunden) basierend auf aMT6s-Rhythmus¹⁾ • Diagnose Non-24: Historie (innerhalb von drei Monaten) von Schlafstörungen in der Nacht, Schwierigkeiten am Morgen aufzuwachen oder Schläfrigkeit am Tag; erfüllt, wenn eine Frage des Sleep-Complaint-Fragebogens mit ja beantwortet wird <p><u>Wesentliche Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose anderer gegenwärtiger Schlafstörung als Non-24 • psychiatrische Störungen, die nach Meinung des Prüfarztes Teilnahme an der Studie und die Einhaltung der Studienbedingungen beeinflussen würden (innerhalb zwölf Monate vor Screening) • tägliche Einnahme von nicht-steroidalen anti-inflammatorischen Medikamenten (NSAID) und keine Unterbrechung während der 24 Stunden vor sowie während der 48-stündigen Urin-Probenahme • Intoleranz und/oder Überempfindlichkeit gegenüber Melatonin oder Melatonin-Agonisten • Drogen- oder Alkohol-Missbrauch (laut DSM-IV) innerhalb zwölf Monate vor Screening und/oder regelmäßiger Konsum alkoholischer Getränke (> 2 Getränke/Tag oder 14 Getränke/Woche) • Selbstmordgedanken zu Screening oder Baseline (Typ 4 oder 5 Columbia Suicide Severity Rating Scale [C-SSRS]) • Selbstmordgefährdung (Selbstmordversuch oder anderes suizidales Verhalten innerhalb des vergangenen Jahres) • klinisch signifikante kardiovaskuläre, respiratorische, neurologische, hepatische,

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>hämatopoetische, renale, gastrointestinale oder metabolische Funktionsstörungen, sofern nicht gegenwärtig kontrolliert oder stabil</p> <ul style="list-style-type: none"> • CLCr ≤ 55 ml/min • klinisch signifikante Abweichung von der Norm in Laborparametern, Vitalzeichen oder ärztlichen Untersuchungen beim Screening • Hinweise auf Beeinträchtigung der Leberfunktion (AST, ALT oder Bilirubin > 2-fach ULN) • Schwangerschaft oder Stillen • > 10 Zigaretten/Tag • Nacht-, Rotations- oder Schichtarbeit innerhalb eines Monats bei Screening oder geplante Schichtarbeit während Studie • Einnahme von Melatonin oder Melatonin-Agonisten innerhalb einer Woche vor der τ-Bestimmung
<p>Intervention und Zahl der Patienten</p>	<p>Es waren 42 Patienten im Tasimelteon-Arm und 42 Patienten im Placebo-Arm eingeschlossen.</p> <p>Von 391 gescreenten Patienten nahmen 255 nicht an der Randomisierungsphase oder der offenen Extensionsphase teil. 84 Patienten (jeweils 42 in der Tasimelteon-Gruppe und in der Placebo-Gruppe) wurden randomisiert und 52 Patienten traten direkt in die offene Extensionsphase ein. 3 weitere Patienten nahmen nach Teilnahme an der randomisierten Phase der Studie an der offenen Extensionsphase teil, sodass dort insgesamt 55 Patienten eingeschlossen wurden.</p> <div data-bbox="406 1048 1236 1908" style="border: 1px solid black; padding: 10px;">  <p>SCREENING PERIOD</p> <ul style="list-style-type: none"> Screened N = 391 Ineligible τ and enrolled in Open-Label Extension N = 52 Eligible for Randomization Phase N = 84 Screen Failed - did not randomize nor enroll in Open-Label Extension N = 255 <p>RANDOMIZATION PHASE</p> <ul style="list-style-type: none"> Enrolled in Randomized Phase N = 84 Completed Randomization Phase N = 62 Early Termination from Randomization Phase N = 22 <p>OPEN-LABEL EXTENSION PHASE</p> <ul style="list-style-type: none"> Enrolled in Open-Label Extension N = 55* Completed Open-Label Extension N = 39 Did not Complete Open-Label Extension N = 16 <p><i>Top 5 Reasons for Screen Failure</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inclusion Criteria #8 (ineligible τ) [N=97] • Subject Withdrew Consent [N=30] • Exclusion Criteria #13 [N=21] • Inclusion Criteria #3 [N=18] • Exclusion Criteria #11 [N=14] <p><i>Reasons Early Terminated</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Study Termination [N=8] • Adverse Event [N=6] • Subject Withdrew Consent [N=5] • Other [N=1] • Protocol Deviation [N=1] • Unsatisfactory Therapeutic Effect [N=1] <p><i>Reasons Did Not Complete Open-Label Extension</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Study Termination [N=7] • Adverse Event [N=3] • Subject Withdrew Consent [N=3] • Unsatisfactory Therapeutic Effect [N=2] • Protocol Deviation [N=1] </div>

Charakteristikum	Beschreibung
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p><u>Studiendauer:</u> Einschluss des ersten Patienten: 25. August 2010 Zeitpunkt, zu dem der letzte Patient die Studie beendete: 29. Oktober 2012</p> <p><u>Ort der Durchführung:</u> Die Studie wurde in 27 klinischen Zentren in den USA und in 6 klinischen Zentren in Deutschland durchgeführt.</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil von Patienten mit Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus gemessen anhand von 6-Sulfatoxymelatonin (aMT6s) im Urin • Anteil von Patienten mit klinischer Response definiert als Synchronisierung des aMT6s und einem Score von > 3 auf dem Non-24 Clinical Response Scale (N24CRS)²⁾ <p><u>Zentrale sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Responder mit Sleep-/Wake-Response, definiert als Verbesserung der upper quartile of days of subjective daytime sleep duration (UQ-dTSD) und lower quartile of nights of subjective nighttime total sleep time (LQ-nTST \geq 90 min)³⁾ • Anteil von Patienten mit Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus gemessen mittels Cortisol <p><u>Weitere sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenhang zwischen Ansprechrate (Synchronisierung aMT6s) und Baseline aMT6s-Exkretionsrate (Urin) • Veränderung des Durchschnitts von UQ-dTSD seit Screening • Veränderung des Durchschnitts von LQ-nTST seit Screening • Veränderung im MoST seit Screening • Veränderung im CGI-C seit Screening • Anteil Responder, definiert als Synchronisierung (aMT6s) und je einer signifikanten Verbesserung in <ul style="list-style-type: none"> ○ UQ-dTSD (Verbesserung von \geq 45 min) ○ LQ-nTST (Verbesserung von \geq 45 min) ○ MoST (Verbesserung von \geq 45 min) ○ CGI-C (\leq 2,0) • Anteil Synchronisierung gemessen an Urin-Analyten unter zirkadianer Kontrolle <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE; SUE; UE, die zum Therapieabbruch führten; UE, die zum Tod führten • Hämatologie, Blutchemie und Urinanalyse-Werte, Vitalfunktionen, körperliche Untersuchungen und Elektrokardiogramme (EKG) • Nebenwirkungsprofil von verschiedenen oralen Tasimelteon-Dosierungen • Effekt von Tasimelteon auf Messungen endokriner Funktionen
Subgruppenanalysen	<p>Folgende Subgruppenanalysen wurden für den primären Endpunkt und die Endpunkte Anteil Responder mit Sleep-/Wake-Response und Anteil von Patienten mit Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus (Cortisol) durchgeführt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht • Ethnie (weiß vs. nicht weiß) • Alter (< 50 vs. \geq 50) • Raucherstatus (ja vs. nein) • Begleitende Betablocker-Therapie (ja vs. nein) • BMI (< 25 vs. \geq 25 bis < 30 vs. \geq 30) <p>Zudem wurde die Verbesserung von LQ-nTST, UQ-dTSD, MoST und CGI-C zwischen den Patienten der Tasimelteon-Gruppe verglichen, die eine Synchronisierung erreichten und die keine Synchronisierung erreichten.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	Für das Dossier wurden post hoc für alle weiteren im Dossier berücksichtigten Endpunkte die oben genannten Subgruppen analysiert und Interaktionen berechnet.

¹⁾ Zu 4 Zeitpunkten während der Prä-Randomisierungsphase erhoben; siehe Operationalisierung in Tabelle 8.

²⁾ Das Kriterium wurde per Protokolländerung 10 vom 2. Oktober 2012 eingeführt und entspricht einer Responderanalyse, in der die Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus und Verbesserungen von 4 weiteren klinischen Endpunkten berücksichtigt wurden. Diese umfassten Verbesserung in LQ-nTST, Verringerung in UQ-dTSD, Verbesserung in MoST und Verbesserung in CGI-C. Der Endpunkt wurde nicht im Dossier des Herstellers berücksichtigt. Da die Endpunkte, aus denen sich der Endpunkt zusammensetzt, einzeln erhoben wurden, wird dieser Endpunkt im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

³⁾ Post hoc wurde das Kriterium von ≥ 45 min ergänzt.

Es gab 11 Amendments zum Studienprotokoll der Studie SET. Die Protokolländerungen umfassten u. a. die Definition der Endpunkte, die Fallzahl, statistische Aspekte, Ein- und Ausschlusskriterien und die Auswertungspopulationen. Die für diese Nutzenbewertung wesentlichsten Protokolländerungen werden im Folgenden knapp zusammengefasst.

Im Originalprotokoll (24. Mai 2010) war als primärer Endpunkt nTST zu den Wochen 3, 4, 5 und 6 vorgesehen und als sekundäre Endpunkte dTSD zu den Wochen 3, 4, 5 und 6 sowie zu den Wochen 23, 24, 25 und 26 und nTST zu den Wochen 23, 24, 25 und 26. Der primäre Endpunkt wurde im Zuge des Amendments 3 (10. November 2010) dahingehend geändert, dass eine Verbesserung der nTST nicht zu bestimmten Wochen, sondern während eines 15-tägigen Zeitraums nachgewiesen werden sollte, in dem die größte Abweichung zwischen dem internen Rhythmus des Patienten und dem 24-Stunden-Hell-Dunkel-Rhythmus während der ersten zirkadianen Periode vorlag. Per Protokolländerung 5 (2. Mai 2011) wurde als primärer Endpunkt die Veränderung der nTST ohne Begrenzung auf einen Zeitraum oder eine Woche definiert. Mit Protokolländerung 9 (21. Mai 2012), 5 Monate vor Einschluss des letzten Patienten, wurde als primärer Endpunkt statt nTST der Anteil synchronisierter Patienten eingeführt. Als sekundäre Endpunkte wurden LQ-nTST und UQ-dTSD eingeführt. nTST wurde als primärer oder sekundärer Endpunkt nicht beibehalten. Die geplante Fallzahl wurde infolgedessen von 100 auf 84 Patienten gesenkt. In Protokolländerung 10 (2. Oktober 2012) wurde als zusätzlicher primärer Endpunkt der Anteil von Patienten mit klinischer Response, definiert als Synchronisierung des aMT6s und einem Score von > 3 auf dem Non-24 Clinical Response Scale (N24CRS), hinzugefügt. Für multiples Testen wurde nicht adjustiert. Als zusätzliche sekundäre Endpunkte wurden MoST und Synchronisierung gemessen mittels Cortisol eingeführt. In Protokolländerung 11 (11. Dezember 2012), nach Einschluss des letzten Patienten, wurde als sekundärer Endpunkt der Anteil der Responder mit Sleep-/Wake-Response eingeführt, einschließlich der Responderkriterien von LQ-nTST ≥ 90 min Verbesserung für LQ-nTST und UQ-dTSD. Die Studie wurde einen Tag später, am 12. Dezember 2012 entblindet.

Deutsche Studienzentren wurden in Amendment 4 (25. Januar 2011) ins Studienprotokoll aufgenommen.

Die τ -Länge, die als Einschlusskriterium für die Studie SET galt, wurde in Amendment 4 von 24,35 bis 24,75 Stunden, basierend auf aMT6s, geändert auf $\geq 24,25$ Stunden und die untere Grenze des 95%-KI auf $> 24,1$ Stunden sowie die obere Grenze des 95%-KI auf $< 24,9$ Stunden. Die untere Grenze wurde im Zuge des Amendments 9 auf $> 24,0$ Stunden geändert. Für die Änderungen der τ -Länge wurde keine Rationale angegeben.

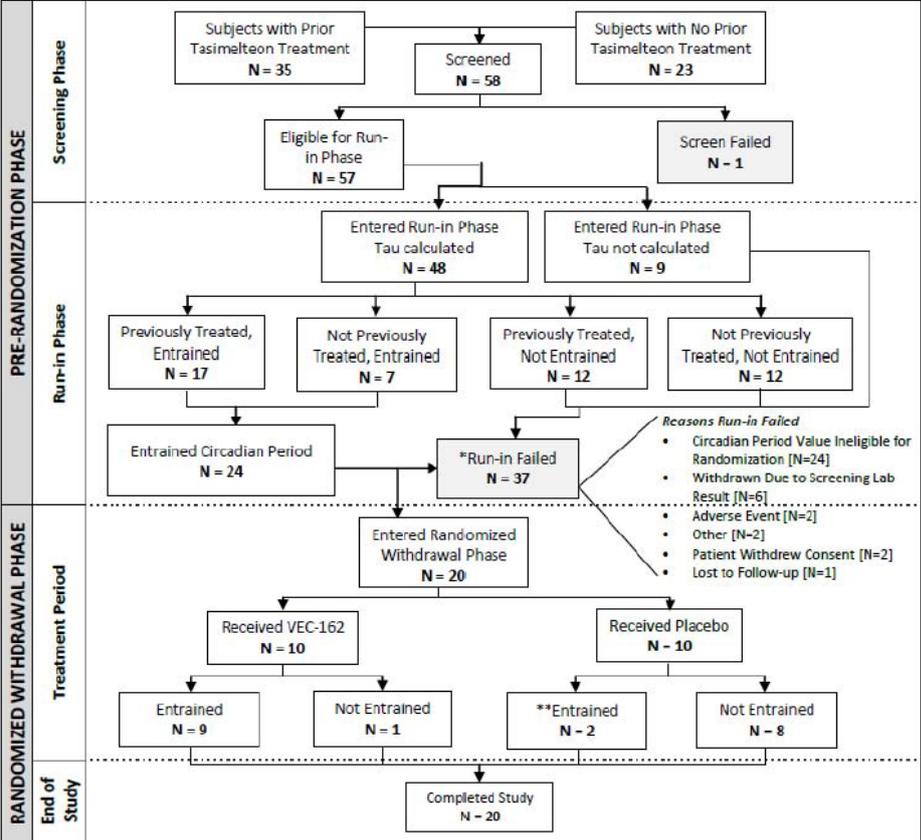
Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in der Studie SET

Intervention	Kontrolle
Tasimelteon 20mg-Kapsel p. o. qd für 26 Wochen Die Einnahme erfolgte ca. eine Stunde (+/- 30 min) vor der zu Studienbeginn vereinbarten Schlafenszeit mit Wasser.	Placebo-Kapsel p. o. qd für 26 Wochen Die Einnahme erfolgte ca. eine Stunde (+/- 30 min) vor der zu Studienbeginn vereinbarten Schlafenszeit mit Wasser.
<p><u>Nicht erlaubte Begleitmedikation</u></p> <p>Die Verwendung von NSAIDs wurde während der 48-Stunden-Urin-Messung für die Bestimmung des τ-Wertes in der Prä-Randomisierungsphase und in den vorausgehenden 24 Stunden verboten.</p> <p>Während der Randomisierungsphase waren folgende Arzneimittel verboten: Antikonvulsiva, sedierende Antihistaminika (mehr als 5 mal pro Monat), Dekongestiva (mehr als 5 mal pro Monat), Antispastika, Hypnotika, Anxiolytika, Antipsychotika, Arzneimittel gegen Übelkeit (mehr als 5 mal pro Monat), Medikamente für Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS), Levodopa enthaltende Arzneimittel, Dopamin-Agonisten, Anticholinergika (verwendet bei der Behandlung von Parkinson-Krankheit), orale Steroide (hormonelle Kontrazeptiva und Hormonersatztherapie sind jedoch erlaubt), Amantadin, sedierende Präparate bei Kopfschmerzen (mehr als 5 mal pro Monat), narkotische Analgetika (mehr als 5 mal pro Monat), Dextromethorphan (mehr als 5 mal pro Monat), OTC-Stimulanzien und Diäthilfen, Modafinil und Armodafinil, Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer), Fluvoxamin und Ciprofloxacin wegen ihrer starken CYP1A2-Hemmung.</p> <p>Nahrungsergänzungsmittel und andere Zubereitungen, die folgende Stoffe enthalten, sollten nicht verwendet werden: Kava (Piper methysticum), Ashwagandha (Withania somnifera), Baldrian (Valeriana officinalis), Johanniskraut (Hypericum perforatum), Melatonin.</p> <p><u>Erlaubte Begleitmedikation</u></p> <p>Alle Begleiterkrankungen wurden entsprechend der bestehenden medizinischen Praxis behandelt.</p> <p>Die Begleitmedikation wurde während der gesamten Studie und bei vorzeitiger Beendigung erfasst und dokumentiert. Das Studienpersonal erfasste die Namen aller verschriebenen Medikamente und die Dauer der Einnahme.</p>	

2.4.2 Studiencharakteristika der Studie RESET

Tabelle 3: Charakterisierung der Studie RESET

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der anhaltenden Wirksamkeit von Tasimelton im Vergleich zu Placebo zur Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus bei Patienten mit Non-24.</p> <p>In die Studie konnten Patienten eingeschlossen werden, die die Einschlusskriterien erfüllten und die für die Studie SET gescreent worden waren oder an dieser Studie teilgenommen hatten; unabhängig davon, ob sie im Zuge der Studie SET eine Studienmedikation erhalten hatten oder ob sie im Verlauf der Studie SET Tasimelton oder Placebo erhalten hatten.</p> <p>Die Studie begann mit einer Prä-Randomisierungsphase, an die sich eine randomisierte Absetzungsphase anschloss. In der Prä-Randomisierungsphase wurde zunächst allen Patienten Tasimelton für ca. 6 Wochen verabreicht und in den darauffolgenden 6 Wochen unter weiterer Gabe von Tasimelton eine Schätzung des τ-Wertes vorgenommen. Ziel dieser Studienphase war es, dass alle später randomisierten Patienten Tasimelton erhalten hatten, auch wenn diese in der Studie SET Placebo oder gar keine Studienmedikation erhalten hatten.</p> <p>In der sich anschließenden 8-wöchigen Absetzungsphase wurden Patienten aus der Prä-Randomisierungsphase eingeschlossen, deren τ-Werte eine Synchronisierung an einen 24-Stunden-Rhythmus anzeigten. Die Patienten wurden 1:1 randomisiert und erhielten verblindet weiterhin Tasimelton oder wechselten in die Placebo-Gruppe. Am Ende der randomisierten Absetzungsphase wurde die Dauer des Effekts von Tasimelton gemessen.</p>
Population	<p><u>Wesentliche Einschlusskriterien Prä-Randomisierungsphase:</u> Diagnose von Non-24 in einer früheren klinischen Studie mit τ-Länge $\geq 24,1$ Stunden.</p> <p><u>Wesentliche Ausschlusskriterien Prä-Randomisierungsphase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • psychiatrische Störungen, die nach Meinung des Prüfarztes Teilnahme an Studie und Einhaltung der Studienbedingungen beeinflussen würden (innerhalb zwölf Monate vor Screening) • Intoleranz und/oder Überempfindlichkeit gegenüber Melatonin oder Melatonin-Agonisten • Drogen- oder Alkohol-Missbrauch (laut DSM-IV) innerhalb zwölf Monate vor Screening und/oder regelmäßiger Konsum alkoholischer Getränke (> 2 Getränke/Tag oder 14 Getränke/Woche) • Selbstmordgefährdung (Selbstmordversuch oder anderes suizidales Verhalten innerhalb des vergangenen Jahres) • klinisch signifikante kardiovaskuläre, respiratorische, neurologische, hepatische, hämatopoetische, renale, gastrointestinale oder metabolische Funktionsstörungen, sofern nicht gegenwärtig kontrolliert oder stabil • $CL_{Cr} \leq 55$ ml/min • klinisch signifikante Abweichung von der Norm in Laborparametern, Vitalzeichen oder ärztlichen Untersuchungen beim Screening • Hinweise auf Beeinträchtigung der Leberfunktion (AST, ALT oder Bilirubin > 2-fach ULN) • Schwangerschaft oder Stillen • positiver Drogentest bei Screening • > 10 Zigaretten/Tag • Nacht-, Rotations- oder Schichtarbeit innerhalb eines Monats beim Screening oder geplante Schichtarbeit während Studie

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><u>Wesentliche Einschlusskriterien Randomisierte Absetzungsphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Erfüllen von Ein- und Ausschlusskriterien für Prä-Randomisierungsphase τ-Länge $\leq 24,1$ Stunden und 95 %-KI schließt 24,0 Stunden ein, gemessen mittels aMT6s bei Behandlung mit Tasimelteon während Prä-Randomisierungsphase¹⁾
<p>Intervention und Zahl der Patienten</p>	<p>Es waren 10 Patienten im Tasimelteon-Arm und 10 Patienten im Placebo-Arm eingeschlossen.</p> <p>Von den 58 Patienten, die für die Studie RESET gescreent wurden, erfüllte ein Patient nicht alle Einschlusskriterien und wurde nicht in die Prä-Randomisierungsphase eingeschlossen. Insgesamt erhielten damit 57 Patienten Tasimelteon in der Prä-Randomisierungsphase. 24 dieser Patienten erfüllten die Bedingungen für die Aufnahme in die randomisierte Absetzungsphase nicht (zirkadiane Periode nicht geeignet für Einschluss in die randomisierte Phase) und weitere 13 Patienten verfehlten aus anderen Gründen die Prä-Randomisierungsphase (Laborergebnisse, UE, Rücknahme der Einverständniserklärung, Lost to Follow-up), sodass insgesamt 20 Patienten in die randomisierte Phase der Studie RESET eingeschlossen werden konnten.</p>  <p>Screening Phase</p> <ul style="list-style-type: none"> Subjects with Prior Tasimelteon Treatment: N = 35 Subjects with No Prior Tasimelteon Treatment: N = 23 Screened: N = 58 Eligible for Run-in Phase: N = 57 Screen Failed: N = 1 <p>PRE-RANDOMIZATION PHASE (Run-in Phase)</p> <ul style="list-style-type: none"> Entered Run-in Phase Tau calculated: N = 48 Entered Run-in Phase Tau not calculated: N = 9 Previously Treated, Entrained: N = 17 Not Previously Treated, Entrained: N = 7 Previously Treated, Not Entrained: N = 12 Not Previously Treated, Not Entrained: N = 12 Entrained Circadian Period: N = 24 *Run-in Failed: N = 37 <p>Reasons Run-in Failed</p> <ul style="list-style-type: none"> Circadian Period Value Ineligible for Randomization [N=24] Withdrawn Due to Screening Lab Result [N=6] Adverse Event [N=2] Other [N=2] Patient Withdrew Consent [N=2] Lost to Follow-up [N=1] <p>RANDOMIZED WITHDRAWAL PHASE (Treatment Period)</p> <ul style="list-style-type: none"> Entered Randomized Withdrawal Phase: N = 20 Received VEC-162: N = 10 Received Placebo: N = 10 Entrained: N = 9 Not Entrained: N = 1 **Entrained: N = 2 Not Entrained: N = 8 <p>End of Study</p> <ul style="list-style-type: none"> Completed Study: N = 20
<p>Ort und Zeitraum der Durchführung</p>	<p><u>Studiendauer:</u> Einschluss des ersten Patienten: 15. September 2011 Zeitpunkt, zu dem der letzte Patient die Studie beendete: 28. November 2012</p> <p><u>Ort der Durchführung:</u> Die Studie wurde in 18 klinischen Zentren in den USA durchgeführt.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p><u>Primärer Endpunkt (bis zu 8 Wochen):</u> Anteil von Patienten mit Nicht-Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus (aMT6s).</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte (bis zu 8 Wochen):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zu erstem Rückfall (Verringerung der wöchentlichen mittleren nTST ≥ 45 min im Vergleich zur Prä-Randomisierungsphase) • Anteil von Patienten mit Nicht-Synchronisierung des zirkadianen Melatonin-Rhythmus (Cortisol) • Anteil Patienten mit Nicht-Synchronisierung (aMT6s) und Verringerung des Durchschnitts nTST ≥ 30 min im Vergleich zur Prä-Randomisierungsphase • Veränderung des Durchschnitts von UQ-dTSD seit Prä-Randomisierungsphase • Veränderung des Durchschnitts von nTST seit Prä-Randomisierungsphase • Veränderung des Durchschnitts von LQ-nTST seit Prä-Randomisierungsphase • Veränderung des Durchschnitts von dTSD seit Prä-Randomisierungsphase • Veränderung des Durchschnitts von MoST <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE; SUE; UE, die zum Therapieabbruch führten; UE, die zum Tod führten • Hämatologie, Blutchemie und Urinanalyse-Werte, Vitalfunktionen, körperliche Untersuchungen und EKG • C-SSRS • Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire
Subgruppenanalysen	Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt.

¹⁾ Zu 4 Zeitpunkten während der Prä-Randomisierungsphase erhoben. Siehe Operationalisierung in Tabelle 8.

Es gab 3 Amendments zum Studienprotokoll der Studie RESET. In Protokolländerung 3 (21. Dezember 2012) wurden die sekundären Endpunkte, wie in Tabelle 3 beschrieben, definiert. Darüber hinaus wurden keine für die vorliegende Nutzenbewertung wesentlichen Änderungen vorgenommen.

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie RESET

Intervention	Kontrolle
<p><u>Offene Prä-Randomisierungsphase (ca. 11–12 Wochen)</u> Run-in-Phase (ca. 6 Wochen): Tasimelteon 20mg-Kapsel p. o. qd τ-Bewertungs-Phase (ca. 6 Wochen): Tasimelteon 20mg-Kapsel p. o. qd</p> <p><u>Randomisierte Absetzungsphase (8 Wochen)</u> Tasimelteon 20mg-Kapsel p. o. qd Tasimelteon wurde täglich eine Stunde vor Hauptschlafenszeit eingenommen.</p>	<p><u>Offene Prä-Randomisierungsphase (ca. 11–12 Wochen)</u> Run-in-Phase (ca. 6 Wochen): Tasimelteon 20mg-Kapsel p. o. qd τ-Bewertungs-Phase (ca. 6 Wochen): Tasimelteon 20mg-Kapsel p. o. qd</p> <p><u>Randomisierte Absetzungsphase (8 Wochen)</u> Placebo-Kapsel p. o. qd Die Studienmedikation wurde täglich eine Stunde vor Hauptschlafenszeit eingenommen.</p>
<p><u>Nicht erlaubte Begleitmedikation</u> Die Verwendung von NSAIDs wurde während der 48-Stunden-Urin-Messung für die Bestimmung des τ-Wertes in der Prä-Randomisierungsphase und in den vorausgehenden 24 Stunden verboten. Während der Randomisierungsphase waren folgende Arzneimittel verboten: Antikonvulsiva, sedierende Antihistaminika (mehr als 3 mal pro Monat), Dekongestiva (mehr als 3 mal pro Monat), Antispastika, Hypnotika, Anxiolytika, Antipsychotika, Arzneimittel gegen Übelkeit (mehr als 3 mal pro Monat), Medikamente</p>	

Intervention	Kontrolle
<p>für ADHS, Levodopa enthaltende Arzneimittel, Dopamin-Agonisten, Anticholinergika (verwendet bei der Behandlung von Parkinson-Krankheit), orale Steroide (hormonelle Kontrazeptiva und Hormonersatztherapie sind jedoch erlaubt), inhalierte Steroide (mehr als 3 mal pro Monat), Amantadin, sedierende Präparate bei Kopfschmerzen (mehr als 3 mal pro Monat), narkotische Analgetika (mehr als 3 mal pro Monat), Dextromethorphan (mehr als 3 mal pro Monat), OTC-Stimulanzien und Diäthilfen, Modafinil und Armodafinil, MAO-Hemmer, Fluvoxamin und Ciprofloxacin wegen ihrer starken CYP1A2-Hemmung.</p> <p>Nahrungsergänzungsmittel und andere Zubereitungen, die folgende Stoffe enthalten sollten nicht verwendet werden: Kava (<i>Piper methysticum</i>), Ashwagandha (<i>Withania somnifera</i>), Baldrian (<i>Valeriana officinalis</i>), Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>), Melatonin.</p> <p><u>Erlaubte Begleitmedikation</u></p> <p>Alle Begleiterkrankungen wurden entsprechend der bestehenden medizinischen Praxis behandelt.</p> <p>Die Begleitmedikation wurde während der gesamten Studie und bei vorzeitiger Beendigung erfasst und dokumentiert. Das Studienpersonal erfasste die Namen aller verschriebenen Medikamente und die Dauer der Einnahme.</p>	

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Table 5: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft		In der Nutzenbewertung berücksichtigt
		SET-Studie	RESET-Studie	
Synchronisierung				
Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus (aMT6s und Cortisol)	Morbidität	●	-	○
Nicht-Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus (aMT6s und Cortisol)		-	●	○
Veränderung von LQ-nTST und nTST				
Veränderung von LQ-nTST	Morbidität	●	●	○
Veränderung von nTST		- ¹⁾	●	○
Anteil Responder mit LQ-nTST \geq 45 min		●	-	○
Anteil Responder mit Synchronisierung (aMT6s) und LQ-nTST \geq 45 min		●	-	○
Anteil Non-Responder, definiert als nicht-synchronisiert (aMT6s) und nTST \geq 30 min		-	●	○
Zeit bis zum ersten Rückfall (zirkadiane Zeit in % und Ist-Zeit in Wochen)		-	●	○
Veränderung von UQ-dTSD und dTSD				
Veränderung von UQ-dTSD	Morbidität	●	●	○
Veränderung von dTSD		-	●	○
Anteil Responder mit UQ-dTSD \geq 45 min		●	-	○
Anteil Responder mit Synchronisierung (aMT6s) und UQ-dTSD \geq 45 min		●	-	○
Veränderung von MoST				
Veränderung von MoST	Morbidität	●	●	-
Anteil Responder mit MoST \geq 30 min (SD \leq 2 h)		●	-	-
Anteil Responder mit Synchronisierung (aMT6s) und MoST \geq 30 min (SD \leq 2 h)		●	-	-
Weitere				
Sleep-/Wake-Response	Morbidität	●	-	-
Veränderung im CGI-C (vom Prüfarzt erfasst); Anteil Responder mit Synchronisierung und CGI-C \leq 2; Anteil Responder mit Verbesserung / keiner Verbesserung im CGI-C		●	-	○
UE; SUE; UE, die zum Therapieabbruch führten; UE, die zum Tod führten	Sicherheit	●	●	●

- Endpunkt wird als bewertungsrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.
- Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft aber ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

¹⁾ Im Dossier nicht aufgeführt. Daten wurden dem CSR entnommen

Abkürzungen: aMT6s: 6-Sulfatoxymelatonin; CGI-C: Clinical Global Impression-Change; CSR: klinischer Studienbericht; dTSD: Tag-Gesamtschlafdauer; LQ-nTST: unteres Quartil der Nacht-Gesamtschlafzeit; MoST: Mittelpunkt des Schlafes; nTST: Nacht-Gesamtschlafzeit; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; UQ-dTSD: oberes Quartil der Tag-Gesamtschlafdauer

Keiner der in den Studien SET und RESET berichteten Endpunkte wird als patientenrelevant erachtet. Die Endpunkte Synchronisierung, Veränderung der (UQ-)dTSD, der (LQ-)nTST und die Veränderung im CGI-C werden dennoch in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt, da sie eventuell Hinweise auf Veränderungen patientenrelevanter Endpunkte geben können.

Der Endpunkt Veränderung von MoST verarbeitet Informationen aus den Endpunkten Veränderung der dTSD und der nTST. Der Endpunkt Sleep-/Wake-Response ist eine Responderanalyse, in der Patienten berücksichtigt werden, die bestimmte Grenzwerte der Veränderung der (UQ-)dTSD und der (LQ-)nTST erfüllen. Eine Rationale für diese Grenzwerte wird nicht angegeben. Diese Endpunkte liefern keine zusätzlichen Informationen über den Nutzen von Tasimelteon für Patienten mit Non-24 und werden in der vorliegenden Nutzenbewertung aus diesem Grund nicht dargestellt.

2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 6: Verzerrungspotential der Studien SET und RESET auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studien-ebene
SET	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
RESET	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Bei den beiden Studien SET und RESET handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studien. Die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen erfolgte durch ein interaktives Voice-Response-System. Die aktive Studienmedikation und Placebo waren äußerlich nicht voneinander unterscheidbar. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studien SET und RESET

Endpunkt	Studie	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Morbidität						
Synchronisierung	SET	Ja	Nein ¹⁾	Nein	Nein	Niedrig
	RESET	Ja	Ja ²⁾	Nein	Nein	Niedrig
Veränderung von UQ-dTSD und dTSD	SET	Ja	Nein ³⁾	Nein	Nein	Niedrig
	RESET	Ja	Ja ²⁾	Nein	Nein	Niedrig
Veränderung von LQ-nTST und nTST	SET	Ja	Nein ³⁾	Nein	Nein	Niedrig
	RESET	Ja	Ja ²⁾	Nein	Nein	Niedrig
Veränderung im CGI-C	SET	Ja	Nein ³⁾	Nein	Nein	Niedrig
Sicherheit						
UE; SUE; UE, die zum Therapieabbruch führten; UE, die zum Tod führten	SET	Ja	Ja ⁴⁾	Nein	Nein	Niedrig
	RESET	Ja	Ja ⁴⁾	Nein	Nein	Niedrig

¹⁾ Alle randomisierten Patienten, die eine kalkulierte τ -Länge in der Randomisierungsphase hatten. Dies waren im Placebo-Arm 38 von 42 randomisierten Patienten und im Tasimelteon-Arm 40 von 42 randomisierten Patienten.

²⁾ Alle randomisierten Patienten, die eine kalkulierte τ -Länge in der Randomisierungsphase hatten. Dies waren im Placebo-Arm und im Tasimelteon-Arm jeweils alle der randomisierten Patienten.

³⁾ Analysis-Population: alle Patienten der ITT-Population, von denen es mindestens 70 % nTST-Daten einer zirkadianen Periode während Screening und in der Randomisierungsphase gab. Die Anzahl der Tage mit nTST-Daten während Screening und in der Randomisierungsphase muss mindestens mit der Anzahl an Tagen, die 70 % einer zirkadianen Periode ausmachen, übereinstimmen. Zur Analysis-Population zählten im Placebo-Arm 34 von 42 randomisierten Patienten und im Tasimelteon-Arm 38 von 42 randomisierten Patienten. Der pU hat im Dossier Daten für die Population aller randomisierten Patienten (ITT-Population) für diese Endpunkte vorgelegt. Diese Auswertungen sind in den Studienunterlagen nicht abgebildet. Die Ergebnisse zwischen ITT- und Analysis-Population unterschieden sich nicht wesentlich voneinander.

⁴⁾ Auswertungen basierten auf der Safety-Population, die der Population sämtlicher randomisierter Patienten entsprach.

Abkürzungen: CGI-C: Clinical Global Impression-Change; dTSD: Tag-Gesamtschlafdauer; ITT: Intention-to-Treat; LQ-nTST: unteres Quartil der Nacht-Gesamtschlafzeit; nTST: Nacht-Gesamtschlafzeit; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; UQ-dTSD: oberes Quartil der Tag-Gesamtschlafdauer

2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ferner wurden eigene Recherchen zur Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte durchgeführt. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 8 und 9.

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Endpunkt	SET und RESET: (Nicht-)Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus anhand des Melatonin-Metaboliten aMT6s und Cortisols im Urin
Operationalisierung	<p>SET – Synchronisierung</p> <p>Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus war definiert als das Erreichen einer Länge der zirkadianen Periode (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 anhand der Exkretionsraten von aMT6s und Cortisol im Urin erfasst.</p> <p>Während der Prä-Randomisierungsphase (Tag 7, 14, 21 und 28 [+ 1 Woche]) 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. Anhand der Rate der aMT6s und des Cortisols zu jedem Zeitpunkt über das 48-Stunden-Intervall, wurde der Zeitpunkt der höchsten Konzentration an aMT6s und Cortisol zu mehreren unterschiedlichen Wochen für jeden Teilnehmer berechnet. Aus diesen Daten wurde die τ-Länge für jeden Teilnehmer berechnet. Es wurde angenommen, dass die Teilnehmer synchronisiert waren, wenn die aMT6s-Akrophase 3,5 Stunden vor dem Ende der festgelegten Schlafzeit auftrat. Dieses Prozedere wurde ebenfalls während der Randomisierungsphase (Tag 14, 21, 28, 35) durchgeführt, um die Synchronisierung im Studienverlauf und zu Studienende zu bestimmen.</p> <p>RESET – Nicht-Synchronisierung</p> <p>Die Nicht-Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus, gemessen anhand der Sekretionsraten von aMT6s und Cortisol im Urin, war definiert als eine τ-Länge \geq 24,1 Stunden zu Post-Baseline oder einer unteren Grenze des 95%-KI von > 24,0 Stunden. Es wurde der Anteil nicht-synchronisierter Studienteilnehmer in den verschiedenen Behandlungsarmen erfasst.</p> <p>Während der Prä-Randomisierungsphase (Tag 42, 49, 56 und 63 [+ 1 Woche]) 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 21, 28, 35, 42 [+ 1 Woche]) durchgeführt, um die Synchronisierung im Studienverlauf und zu Studienende zu bestimmen.</p>
Bewertung	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität:</u> Die mittels Melatonin oder Cortisol berechnete τ-Länge ist ein Biomarker, der in der Diagnostik von Non-24 und anderen mit dem zirkadianen Rhythmus in Verbindung stehenden Schlafstörungen angewendet wird [3,4]. Er ist jedoch nicht als patientenrelevanter Endpunkt validiert.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Der Endpunkt wird nicht als patientenrelevant bewertet.</p>
Endpunkt	SET und RESET: Veränderung von LQ-nTST und nTST
Operationalisierung	<p>SET</p> <p>Die LQ-nTST beschreibt die durchschnittliche Nacht-Gesamtschlafzeit an den 25 % schlechtesten Nächten in Bezug auf die Nacht-Gesamtschlafzeit.</p> <p>Zur Evaluation der nächtlichen Gesamtschlafzeit (nTST) wurde der post-sleep questionnaire (PSQ) verwendet. Die Studienteilnehmer mussten täglich morgens, spätestens</p>

Morbidität	
	<p>1 Stunde nach der während der Prä-Randomisierungsphase festgelegten Aufwachzeit, ein IVRS anrufen und die Fragen des PSQ beantworten. PSQ wurde für 2,5 zirkadiane Perioden oder 6 Monate erhoben, je nachdem, was früher eintrat. Die Patienten wurden angewiesen sämtliche Schlafzeiten anzugeben, die innerhalb des zehnstündigen Intervalls zwischen der angesetzten abendlichen Einnahmezeit von Tasimelteon und der in der Prä-Randomisierungsphase bestimmten Weckzeit lagen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 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? (Uhrzeit, 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 wachgeblieben? (Angabe in Stunden und Minuten; weiter mit Frage 6) 6) Wann sind Sie an diesem Tag aufgewacht? (Uhrzeit, 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) <p>Der Wert für LQ-nTST wurde berechnet, indem alle nicht-fehlenden Werte des PSQ (mindestens 70 % der Werte für einen zirkadianen Zyklus sowohl für Baseline als auch für die Randomisierungsphase) vom kleinsten zum größten Wert geordnet wurden. Wurden in keiner zirkadianen Periode mindestens 70 % der Werte dokumentiert, wurden die Daten der Patienten nicht zur Berechnung herangezogen. Für die ersten 25 % der Werte wurde der Durchschnitt berechnet, woraus sich die Maßzahl für LQ-nTST ergab.</p> <p>Zusätzlich wurden Responderanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Responder mit LQ-nTST \geq 45 min: Studienteilnehmer waren als Responder definiert, wenn sie eine Verbesserung der LQ-nTST von mehr als 45 Minuten im Vergleich zu Baseline aufwiesen. • Anteil Responder mit Synchronisierung (aMT6s) und LQ-nTST \geq 45 min: Studienteilnehmer waren als Responder definiert, wenn sie synchronisiert waren (aMT6s) und eine Verbesserung der LQ-nTST von mehr als 45 Minuten im Vergleich zu Baseline hatten. <p>Zusätzlich wurde die Veränderung der nTST von Baseline zu Post-Baseline untersucht. Der Endpunkt wurde analog zu LQ-nTST berechnet, wobei alle Angaben zur Schlafdauer eingingen und nicht nur die schlechtesten 25 %.</p> <p>RESET</p> <p>Die Analyse zur Veränderung der LQ-nTST und nTST wurde analog zur SET-Studie durchgeführt.</p> <p>Zusätzlich wurde der Anteil an Non-Respondern mit Nicht-Synchronisierung (aMT6s) und nTST \geq 30 min berechnet: Studienteilnehmer waren als Non-Responder definiert, wenn sie nicht-synchronisiert waren (aMT6s) und eine Verschlechterung der nTST von mehr als 30 Minuten im Vergleich zu Baseline aufwiesen.</p>

Morbidität	<p>Des Weiteren wurde die Zeit bis zum ersten Rückfall berechnet. Ein Rückfall war definiert, wenn sich die durchschnittliche wöchentliche nTST relativ zur Run-in-Phase der RESET-Studie um mindestens 45 Minuten verschlechterte. Zur Evaluation der nTST wurde, wie weiter oben beschrieben, der PSQ verwendet. Der Durchschnitt von nTST wurde wöchentlich berechnet. Der letzte Tag der Woche, in welcher der erste Rückfall verzeichnet wurde, wurde als Ist-Zeit des Rückfalls bezeichnet.</p> <p>Die zirkadiane Zeit bis zum ersten Rückfall wurde wie folgt berechnet:</p> $(Ist-Zeit \text{ des Rückfalls} / \text{Länge der zirkadianen Periode}) \times 100$ <p>Die Länge der zirkadianen Periode wurde auf Grundlage der τ-Länge, die während des Screenings der SET-Studie berechnet wurde, ermittelt.</p>
Bewertung	<p><u>Operationalisierung:</u> Es wurde nicht eindeutig dargelegt, welche Fragen des PSQ für die Berechnung der (LQ-)nTST herangezogen wurden (nur Frage 7 oder z. B. auch Fragen 2, 3, 5, 6).</p> <p><u>Validität:</u> Die Werte der nTST und LQ-nTST berechnen sich aus den Ergebnissen des PSQ, den die Patienten täglich morgens mittels IVRS beantworteten. Der Fragebogen setzt sich sowohl aus Fragen zur Dauer des Schlafes als auch zu Fragen der Qualität des Schlafes zusammen. Eine Validierung des Fragebogens zumindest zur Praktikabilität und Verständlichkeit für die Anwender wurde nicht vorgelegt.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Grundsätzlich sind Schlafdauer und Schlafqualität als patientenrelevante Endpunkte anzusehen. Angaben über die Dauer des Schlafes der Patienten sollten um Angaben zur Qualität des Schlafes ergänzt werden. Laut Angaben des pU im Dossier und den Studienunterlagen, wurde für den Endpunkt (LQ-)nTST lediglich die Dauer des Schlafes erfasst. Aufgrund der Nichtberücksichtigung der Schlafqualität wird der Endpunkt (LQ-)nTST nicht als patientenrelevant eingeschätzt. Dennoch wird (LQ-)nTST in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt, da die Ergebnisse zu den Schlafzeiten am Tag und in der Nacht Hinweise auf den Nutzen von Tasimelteon liefern können.</p>
Endpunkt	SET und RESET: Veränderung von UQ-dTSD und dTSD
Operationalisierung	<p>SET</p> <p>Die UQ-dTSD beschreibt die durchschnittliche Tag-Gesamtschlafdauer an den 25 % schlechtesten Tagen in Bezug auf die Tag-Gesamtschlafzeit. Zur Evaluation der Tag-Gesamtschlafzeit (dTSD) wurde der Pre-Sleep Questionnaire (Prä-SQ) verwendet. Die Studienteilnehmer mussten täglich abends, spätestens 15 Minuten nach der während der Prä-Randomisierungsphase festgelegten Einnahmezeit von Tasimelteon, ein IVRS anrufen und die Fragen des Prä-SQ beantworten. Prä-SQ wurde für 2,5 zirkadiane Perioden oder 6 Monate erhoben, je nachdem, was früher eintrat. Die Patienten wurden angewiesen, sämtliche Naps sowie die Tag-Gesamtschlafzeit anzugeben. Ein Nap war definiert als ein Schlafereignis, dass länger als 5 Minuten andauerte und das nach der in der Prä-Randomisierungsphase festgelegten Schlafzeit und vor der täglichen Einnahme von Tasimelteon, also innerhalb der 14-stündigen Wachphase, eintrat.</p> <ol style="list-style-type: none"> 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? (Uhrzeit, vormittags oder nachmittags) 3. Erster Nap: Wie lang dauerte der erste Nap? (Angabe in Stunden und Minuten) <p>Für alle weiteren Naps wurden Beginn und Dauer wie beschrieben dokumentiert.</p> <p>Der Wert für UQ-dTSD wurde berechnet, indem alle nicht-fehlenden Werte der Dauer der täglichen Naps für jeden Tag summiert wurden. Diese Summen wurden vom größten zum kleinsten Wert geordnet. Tage, an denen keine Naps angegeben worden</p>

Morbidität	
	<p>waren, wurden mit 0 bewertet. Für die ersten 25 % der Werte wurde der Durchschnitt berechnet, woraus sich die Maßzahl für UQ-dTSD ergab.</p> <p>Zusätzlich wurden Responderanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Responder mit UQ-dTSD ≥ 45 min: Studienteilnehmer waren als Responder definiert, wenn sie eine Verbesserung der UQ-dTSD von mehr als 45 Minuten im Vergleich zu Baseline aufwiesen. • Anteil Responder mit Synchronisierung (aMT6s) und UQ-dTSD ≥ 45 min: Studienteilnehmer waren als Responder definiert, wenn sie synchronisiert (aMT6s) waren und eine Verbesserung der UQ-dTSD von mehr als 45 Minuten im Vergleich zu Baseline hatten. <p>RESET</p> <p>Die Analyse zur Veränderung der UQ-dTSD wurde analog zur SET-Studie durchgeführt.</p> <p>Zusätzlich wurde die Veränderung der dTSD von Baseline zu Post-Baseline untersucht. Der Endpunkt wurde analog zu UQ-dTSD berechnet, wobei alle Angaben zur Schlafdauer eingingen und nicht nur die schlechtesten 25 %.</p>
Bewertung	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität:</u> Der Endpunkt wird als valide eingeschätzt.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Tagesmüdigkeit ist ein häufiges Symptom bei Patienten mit Non-24. Naps können ein Zeichen von Tagesmüdigkeit sein, müssen aber nicht zwangsläufig eine Auswirkung von Tagesmüdigkeit der Patienten sein. Daten zur Lebensqualität wären zusätzlich erforderlich, um die Belastung durch Naps am Tage einzuschätzen. Aus diesem Grund wird der Endpunkt (UQ-)dTSD nicht als patientenrelevant eingeschätzt. Dennoch wird (UQ-)dTSD in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt, da die Ergebnisse zu den Schlafzeiten am Tag und in der Nacht Hinweise auf den Nutzen von Tasimelteon liefern können.</p>
Endpunkt	SET: Veränderung im CGI-C
Operationalisierung	<p>Der CGI-C wird durch den Prüfarzt eingesetzt, um den klinischen Gesamteindruck des Patienten zu bewerten. In die Beurteilung gehen Symptomschwere, Therapieansprechen und Wirksamkeit der Therapie ein. Der Wert wird auf einer 7-Punkte-Skala abgetragen:</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 zu Studienende während der Randomisierungsphase.</p> <p>Folgende Responderanalysen wurden durchgeführt:</p> <p>Anteil Responder mit Synchronisierung und CGI-C ≤ 2: 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 Vergleich zu Baseline hatten.</p> <p>Anteil Responder mit einer Verbesserung/keiner Verschlechterung des CGI-C: Studienteilnehmer waren als Responder definiert, wenn eine Verbesserung, d. h. ein durchschnittlich</p>

Morbidität	
	licher Punktescore von ≤ 3 auf der 7-Punkte-Skala zu Post-Baseline, dokumentiert war. Studienteilnehmer waren als Non-Responder definiert, wenn keine Verbesserung, d. h. ein durchschnittlicher Punktescore von > 3 auf der 7-Punkte-Skala zu Post-Baseline, vorlag.
Bewertung	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität:</u> Der Endpunkt wird als valide eingeschätzt.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Der Endpunkt CGI-C ist als patientenrelevanter Endpunkt ungeeignet, da der Gesundheitszustand der Patienten von diesen selbst besser eingeschätzt werden kann, als durch den Arzt. Dennoch wird der Endpunkt als Anhaltspunkt für die Entwicklung des Gesundheitszustandes der Patienten in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.</p>

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Sicherheit	
Endpunkt	SET und RESET: Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung	<p><u>Gesamtzahl unerwünschte Ereignisse (UE)</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>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 Baseline verschlechtern. Ein UE, das später als drei Tage nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation auftrat, wurde nicht berücksichtigt, es sei denn, es führte zu einer Unterbrechung der Therapie. UE wurden entsprechend der MedDRA-Klassifizierung (Version 13.0 oder höher) mit SOC (Systemorganklasse) und PT (preferred term) berichtet.</p> <p><u>Gesamtzahl schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u> Ein SUE war definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Vorkommnis bei einem Studienteilnehmer während der Studie, auf das eines der folgenden Kriterien zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod des Studienteilnehmers: Ein Vorkommnis, das zum Tod des Studienteilnehmers führt. • Lebensbedrohlich: Ein Vorkommnis, das nach Einschätzung des Prüfarztes unmittelbar zum Tod des Studienteilnehmers geführt hätte, wenn kein medizinisches Eingreifen erfolgt wäre. • Hospitalisierung: Ein Vorkommnis, das zu einer Einweisung ins Krankenhaus führt; dies schließt nicht einen Besuch in der Notaufnahme oder einer ambulanten Einrichtung ein. • Verlängerung der Hospitalisierung: Ein Vorkommnis, das während eines Krankenhausaufenthaltes auftritt und zu dessen Verlängerung führt. • Kongenitale Anomalie/Geburtsfehler: Eine Anomalie, die bei oder nach der Geburt entdeckt wurde oder zu einer Fehlgeburt geführt hat. • 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

Sicherheit	
	<p>Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Grippe und Unfallverletzungen (z. B. Knöchelverstauchung).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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><u>UE, die zum Therapieabbruch führten</u> Jegliches berichtete UE, das als Grund für eine definitive Beendigung der Therapie mit der Studienmedikation angegeben wurde.</p> <p><u>UE, die zum Tod führten</u> Jegliches berichtete UE, das zum Tod führte.</p>
Bewertung	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität:</u> Der Endpunkt wird als valide eingeschätzt.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Sicherheit ist ein patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV.</p>

2.5.4 Statistische Methoden

Fallzahlberechnung

In der Studie SET sollten etwa 84 Patienten 1:1 in die Tasimelteon-Gruppe und in die Placebo-Gruppe randomisiert werden. Bei einer angenommenen Drop-out-Quote von 5 % der Patienten, hätte eine Stichprobengröße von 80 Patienten 90 % Power, um eine Differenz von 0,3 im Anteil der Patienten mit Synchronisierung zwischen beiden Gruppen nachzuweisen, basierend auf einem zweiseitigen exakten Test nach Fisher unter der Annahme eines Synchronisierungsanteils von 0,35 in der Tasimelteon-Gruppe und von 0,05 in der Placebo-Gruppe.

In der RESET-Studie basierte die Powerberechnung auf der Annahme, dass bei 90 % der Patienten mit Non-24 ($\tau \geq 24,25$ Stunden; 95%-KI: [24,1;24,9]) die innerhalb der dreimonatigen Prä-Randomisierungsphase synchronisiert waren ($\tau < 24,1$ Stunden mit einem 95%-KI, das 24,0 Stunden einschließt), die Synchronisierung verloren ginge, sofern diese in die Placebo-Gruppe randomisiert würden. Zudem wurde angenommen, dass bei 10 % der Patienten, die in den Tasimelteon-Arm randomisiert wurden, aufgrund mangelnder Compliance oder Fehlern bei der Urinprobensammlung, die Synchronisierung ebenfalls nicht beibehalten werden könne. Acht Patienten pro Arm wurden benötigt, um 90 % Power auf einem Signifikanzniveau von 0,05 zu erreichen. Bei einem Randomisierungsverhältnis 1:1 und unter der Annahme einer Drop-out-Quote von 20 %, wurde eine Stichprobengröße von 20 Patienten geplant.

Analyse-Populationen

ITT-Population: alle randomisierten Patienten.

Modifizierte ITT-Population (mITT-Population): alle randomisierten Patienten, die eine kalkulierte t-Länge in der Randomisierungsphase hatten.¹

Analysis-Population (nur SET-Studie): alle Patienten der mITT-Population, von denen es mindestens 70 % nTST-Daten einer zirkadianen Periode während Screening und in der Randomisierungsphase gab. Die Anzahl der Tage mit nTST-Daten während Screening und in der Randomisierungsphase muss mindestens mit der Anzahl an Tagen übereinstimmen, die 70 % einer zirkadianen Periode ausmachen.

Safety-Population (SET): alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Safety-Population (RESET): alle Patienten der Prä-Randomisierungsphase bzw. der randomisierten Absetzungsphase, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben.

Im statistischen Analyseplan zur Studie SET wurde die mITT-Population als primäre Auswertungspopulation für die Endpunkte vorgesehen, die den zirkadianen Rhythmus einbezogen: Anteil von Patienten mit Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus (aMT6s), Anteil von Patienten mit Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus (Cortisol), Anteil Synchronisierung gemessen an Urin-Analyten unter zirkadianer Kontrolle und Zusammenhang zwischen Ansprechrate (Synchronisierung aMT6s) und Baseline aMT6s-Exkretionsrate (Urin). Für alle anderen Endpunkte war die Analysis-Population als primäre Auswertungspopulation vorgesehen (u. a. Veränderung von UQ-dTSD und dTSD, Veränderung von LQ-nTST und nTST, Veränderung im CGI-C). Der pU hat im Dossier Daten für die Population aller randomisierten Patienten (ITT-Population) für diese Endpunkte vorgelegt. Diese Auswertungen sind jedoch in den Studienunterlagen nicht abgebildet. Aus diesem Grund werden in der vorliegenden Nutzenbewertung für die sekundären Endpunkte der Studie SET sowohl die Post-hoc Analyse auf Basis aller randomisierten Patienten als auch die Analyse auf Basis der Analysis-Population dargestellt. In der Studie RESET war die primäre Auswertungspopulation für alle Endpunkte die mITT-Population, die der ITT-Population entsprach. Die Safety-Population wurde in beiden Studien zur Auswertung aller sicherheitsrelevanten Endpunkte herangezogen.

Statistische Modelle und Tests

Die Nullhypothese der Studie SET trifft die Annahme, dass keine Differenz der Anteile der Patienten mit einer Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus zwischen der Tasimelteon-Gruppe und der Placebo-Gruppe besteht. Die Nullhypothese der Studie RESET trifft die Annahme, dass keine Differenz der Anteile der Patienten mit einer nicht-Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus zwischen der Tasimelteon-Gruppe und der Placebo-Gruppe besteht.

Die primären Analysen der Studien SET und RESET wurden mittels exakten Barnard-Tests durchgeführt. Zusätzlich wurde der exakte Fisher-Test als Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

¹ Der pU nennt diese Population ITT-Population. Da es sich nicht um eine vollständige ITT-Population handelt, wird diese Population im Folgenden mit mITT-Population bezeichnet.

Die zusammenfassende Statistik beider Studien beinhaltet für kontinuierliche Variablen den Mittelwert, die Standardabweichung (SD), den Median, Minimum- und Maximum-Werte für Häufigkeiten und prozentuale Anteile für kategoriale Variablen. Statistische Analysen wurden mit zweiseitigem Test mit $\alpha = 0,05$ durchgeführt und mit zweiseitigem 95%-KI berichtet.

Für kontinuierliche Wirksamkeitsvariablen wurde in beiden Studien die deskriptive Statistik für jede Behandlungsgruppe für die Analysis-Population dargestellt. Die Behandlungsgruppen wurden mittels ANCOVA verglichen mit Behandlungsgruppe, gepoolten Therapiezentren und dem Wert zu Screening des jeweiligen Wirksamkeitsendpunkts als Kovariate.

Für die CGI-C-Auswertung in der Studie SET wurde der durchschnittliche Wert der letzten zwei Untersuchungen (Tag 112 und Tag 183) während der verblindeten Behandlungsphase für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden mittels ANOVA mit Behandlungsgruppe und gepoolten Therapiezentren als Kovariate berechnet.

Die Zeit bis zum ersten Rückfall wurde mittels Kaplan-Meier-Kurve und unstratifiziertem Log-Rank-Test für den Therapiegruppenvergleich berechnet. Patienten, die während der randomisierten Absetzungsphase keinen Rückfall, definiert als Senkung der nTST um mindestens 45 Minuten, erlebten, wurden zum Zeitpunkt der Beendigung der Studie zensiert.

Es wurden keine Datenimputationen für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte vorgenommen.

Subgruppenanalysen

Für die Studie SET wurden Subgruppenanalysen für Geschlecht, Alter, Ethnie, BMI, Raucherstatus, Verwendung von Betablockern und Synchronisierung durchgeführt. Die Auswertung bezog sich auf die mITT-Analyse. Ein Beleg für eine Interaktion lag bei einem $p < 0,05$ und ein Hinweis bei $p < 0,2$ vor. Für die Studie RESET wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 10: Patientenfluss und Exposition in den Studien SET und RESET

Studie	SET		RESET	
	Placebo	Tasimelteon	Placebo	Tasimelteon
Gescreent, n (%)	391 (100,0)		58 (100,0)	
Einschluss in Prä-Randomisierungsphase, n (%)	-	-	57 (98,3) ¹⁾	
Randomisiert, n (%)	42 (100,0)	42 (100,0)	10 (100,0)	10 (100,0)
Randomisierungsphase abgeschlossen, n (%)	30 (71,4)	32 (76,2)	10 (100,0)	10 (100,0)
Safety-Population, n (%)	42 (100,0)	42 (100,0)	10 (100,0)	10 (100,0)
mITT-Population, n (%)	38 (90,5)	40 (95,2)	10 (100,0)	10 (100,0)
Analysis-Population, n (%)	34 (81,0)	38 (90,5)	-	-
Unzureichende Aufzeichnung des Schlafes während der Screening- und/oder Randomi- sierungsphase, n (%)	4 (9,5)	2 (4,8)	-	-
<i>Gründe für den Abbruch der Randomisierungsphase, n (%)</i>				
Rücknahme der Einverständniserklärung	3 (7,1)	2 (4,8)	-	-
UE	3 (7,1)	3 (7,1)	-	-
Protokollverletzung	1 (2,4)	0 (0,0)	-	-
Unzureichender therapeutischer Effekt	1 (2,4)	0 (0,0)	-	-
Anderer ²⁾	4 (9,5)	5 (11,9)	-	-
Einschluss in die Open-Label- Extensionsphase, n (%)	-	55 (100)	-	-
- davon nicht an Randomisierungsphase teilgenommen, n (%)	-	52 (94,5)	-	-
- davon Open-Label-Extensionsphase abgeschlossen, n (%)	-	39 (70,9)	-	-
<i>Exposition (in Tagen)²⁾</i>				
MW (SD)	156,3 (56,11)	163,2 (48,19)	93,3 (11,16)	162,2 (20,67)
Median (min;max)	182,0 (6;220)	183,0 (1;198)	91,0 (84;123)	154,0 (141;201)

¹⁾ Von diesen 57 Patienten wurden 37 Patienten nicht in die Randomisierungsphase eingeschlossen. 24 Patienten erreichten keine für den Einschluss ausreichende zirkadiane Periode (siehe Einschlusskriterien). 6 Patienten schieden aufgrund von Laborergebnissen aus, jeweils 2 Patienten hatten UE, zogen ihre Einverständniserklärung zurück oder hatten einen anderen Grund für das Ausscheiden aus der Studie und ein Patient war Lost to Follow-up.

²⁾ Insgesamt war der häufigste Grund für den vorzeitigen Abbruch der Randomisierungsphase die Beendigung der Studie durch den Sponsor. 8 Patienten in der Randomisierungsphase (jeweils 4 in der Placebo-Gruppe und in der Tasimelteon-Gruppe) erhielten zu dem Zeitpunkt der Beendigung der Studie durch den Sponsor noch die Studienmedikation. 1 weiterer Patient der Tasimelteon-Gruppe wurde vom Sponsor aus der Studie ausgeschlossen, da der Patient für 2 Wochen in eine andere Zeitzone reiste.

³⁾ Für die Studie SET beziehen sich die Angaben auf die randomisierte Phase, für die Studie RESET auf die Open-Label-Prä-Randomisierungsphase und auf die randomisierte Absetzungsphase.

Abkürzungen: mITT: modifizierte Intention-to-Treat-Population; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschte/s Ereignis/se

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation in den Studien SET und RESET zu Baseline

Studie	SET		RESET	
	Placebo (N=42)	Tasimelteon (N=42)	Placebo (N=10)	Tasimelteon (N=10)
<i>Alter</i>				
MW (SD), in Jahren	50,7 (13,15)	50,8 (12,63)	52,1 (12,01)	51,3 (12,87)
18 bis 40 Jahre, n (%)	9 (21,4)	10 (23,8)	2 (20,0)	1 (10,0)
41 bis 65 Jahre, n (%)	28 (66,7)	29 (69,0)	8 (80,0)	7 (70,0)
> 65 Jahre, n (%)	5 (11,9)	3 (7,1)	0 (0,0)	2 (20,0)
<i>Geschlecht, n (%)</i>				
weiblich	25 (59,5)	24 (57,1)	6 (60,0)	6 (60,0)
männlich	17 (40,5)	18 (42,9)	4 (40,0)	4 (40,0)
<i>Ethnie, n (%)</i>				
hispanisch oder lateinamerikanisch	1 (2,4)	2 (4,8)	1 (10,0)	1 (10,0)
nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	41 (97,6)	40 (95,2)	9 (90,0)	9 (90,0)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i>				
amerikanische oder kanadische Ureinwohner	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
asiatisch	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
schwarz oder afrikanisch oder afroamerikanisch	6 (14,3)	4 (9,5)	1 (10,0)	0 (0,0)
weiß	34 (81,0)	36 (85,7)	9 (90,0)	9 (90,0)
andere	1 (2,4)	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (10,0)
<i>nTST (in Stunden)</i>				
MW (SD)	5,416 (1,2689)	5,243 (1,0436)	6,801 (1,0267)	6,812 (0,8605)
Median (min;max)	5,15 (3,3;9,3)	5,16 (2,8;7,8)	6,95 (4,5;8,1)	6,92 (5,4;8,2)
<i>LQ-nTST (in Stunden)</i>				
MW (SD)	3,246 (1,6071)	3,245 (1,1902)	5,344 (1,3608)	5,512 (0,9390)
Median (min;max)	2,98 (0,0;7,2)	3,38 (0,7;5,7)	5,27 (3,3;7,4)	5,36 (3,8;7,5)
<i>dTSD (in Stunden)</i>				
MW (SD)	0,974 (0,7415)	0,859 (0,7740)	0,353 (0,2809)	0,340 (0,4479)
Median (min;max)	0,77 (0,0;3,2)	0,65 (0,0;3,89)	0,31 (0,0;0,9)	0,27 (0,0;1,5)
<i>UQ-dTSD (in Stunden)</i>				
MW (SD)	2,533 (1,7084)	2,290 (1,6558)	0,994 (0,9025)	0,956 (1,1055)
Median (min;max)	2,10 (0,1;7,0)	2,01 (0,1;7,3)	0,89 (0,0;3,3)	0,87 (0,0;3,9)
<i>τ (aMT6s) (in Stunden)</i>				
MW (SD)	24,45 (0,172)	24,49 (0,158)	23,99 (0,033)	24,00 (0,043)
Median (min;max)	24,41 (24,2;24,8)	24,49 (24,2;24,8)	23,99 (24,0;24,1)	24,00 (23,9;24,1)
<i>τ (Cortisol) (in Stunden)</i>				
MW (SD)	24,43 (0,325)	24,48 (0,254)	23,99 (0,080)	24,01 (0,085)
Median (min;max)	24,42 (23,2;25,0)	24,47 (23,8;25,3)	24,00 (23,8;24,1)	24,01 (23,9;24,2)
<i>Vorherige Therapie mit Tasimelteon, n (%)</i>				
ja	-	-	7 (70,0)	9 (90,0)
nein			3 (30,0)	1 (10,0)

Abkürzungen: aMT6s: 6-Sulfatoxymelatonin; dTST: Tag-Gesamtschlafdauer; LQ-nTST: unteres Quartil der Nacht-Gesamtschlafzeit; MW: Mittelwert; nTST: Nacht-Gesamtschlafzeit; SD: Standardabweichung; UQ-dTST: oberes Quartil der Tag-Gesamtschlafdauer

Die Baselinecharakteristika waren sowohl in der Studie SET als auch in der Studie RESET zwischen Placebo-Gruppe und Tasimelteon-Gruppe vergleichbar. In der Studie RESET hatten 70 % der Patienten der Placebo-Gruppe und 90 % der Patienten der Tasimelteon-Gruppe bereits Tasimelteon erhalten.

In der Studie SET füllten die Patienten zum Screening einen Fragebogen aus, in dem Schlaf-schwierigkeiten innerhalb der letzten 3 Monate berichtet wurden. Alle randomisierten Patienten berichteten zum Screening, innerhalb der letzten 3 Monate vor Beginn ihrer Studienteilnahme Schwierigkeiten beim Einschlafen (88,1 %) oder Durchschlafen (94,0 %) gehabt zu haben, Probleme gehabt zu haben, am Tag wach zu bleiben (94,0 %), am Tage aufgrund großer Müdigkeit geschlafen zu haben (81,0 %), Zeiten guten und schlechten Schlafs (89,3 %) und Schwierigkeiten beim Aufwachen am Morgen gehabt zu haben (56,0 %). Die Behandlungsgruppen waren im Allgemeinen vergleichbar bezüglich der Antworten der Patienten im Sleep Complaint Questionnaire. Es gaben jedoch mehr Patienten in der Placebo-Gruppe Schwierigkeiten beim Einschlafen an (95,2 %), im Vergleich zur Tasimelteon-Gruppe (81,0 %). Der Fragebogen war nicht Bestandteil der RESET-Studie.

In der Placebo-Gruppe der Studie SET erhielten 40 von 42 Patienten (95,2 %) eine Begleitmedikation, in der Tasimelteon-Gruppe 38 von 42 Patienten (90,5 %). Die Begleitmedikation war in einigen therapeutischen Gebieten der Studie SET höher in der Tasimelteon-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe: andere lipidmodifizierende Medikation (21,4 vs. 14,3 %), Propionsäure-Derivate (21,4 vs. 7,1 %), Schleimlöser (16,7 vs. 2,4 %), Schilddrüsenhormone (14,3 vs. 7,1 %), selektive Betablocker (14,3 vs. 4,8 %), Dihydropyridin-Derivate (14,3 vs. 4,8 %), Corticosteroide (11,9 vs. 4,8 %) und Makrolide (11,9 vs. 4,8 %). Ein höherer Prozentsatz der Patienten in der Placebo-Gruppe verwendeten Glucocorticoide im Vergleich zur Tasimelteon-Gruppe (19,0 vs. 4,8 %).

Sowohl in der Placebo-Gruppe als auch in der Tasimelteon-Gruppe der Studie RESET erhielten während der Absetzungsphase 8 von 10 Patienten (80 %) eine Begleitmedikation. Die Häufigkeit der Begleitmedikation war in den therapeutischen Gebieten vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen.

2.6.2 Mortalität

Mortalität wurde in den Studien SET und RESET als UE untersucht. In keiner der Studien traten Todesfälle auf.

2.6.3 Morbidität

Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus

Tabelle 12: Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus in der Studie SET

SET	Placebo (N=38) ¹⁾	Tasimelteon (N=40) ¹⁾	p-Wert ²⁾
Synchronisierung (aMT6s), n (%) ³⁾	1 (2,6)	8 (20,0)	0,0171
Synchronisierung (Cortisol), n (%) ³⁾	1 (2,6)	7 (17,5)	0,0313

¹⁾ Die Auswertung basiert auf der mITT-Population. Für 4 Patienten im Placebo-Arm und für 2 Patienten im Tasimelteon-Arm lag zu Post-Baseline kein t-Wert vor. Diese Patienten wurden daher aus der ITT-Population ausgeschlossen.

²⁾ Der p-Wert wurde mittels Barnard's Test berechnet. Der pU gab im Dossier zusätzlich post hoc berechnete RR und 95%-KI an, die berechneten Werte sind jedoch nicht plausibel und werden nicht berücksichtigt

³⁾ Synchronisierung war definiert als Post-Baseline τ -Wert < 24,1h und das 95 % KI musste 24,0 Stunden enthalten.

Abkürzungen: aMT6s: 6-Sulfatoxymelatonin; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte ITT-Population; RR: Relatives Risiko

Der Anteil synchronisierter Studienteilnehmer war im Tasimelteon-Arm der Studie SET statistisch signifikant größer als im Placebo-Arm. Damit konnte die Nullhypothese der Studie SET verworfen werden. Die Ergebnisse bestätigten sich in den Sensitivitätsanalysen.

Tabelle 13: Nicht-Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus in der Studie RESET

RESET	Placebo (N=10)	Tasimelteon (N=10)	p-Wert ¹⁾
Nicht-Synchronisierung (aMT6s), n (%) ²⁾	8 (80,0)	1 (10,0)	0,0026
Nicht-Synchronisierung (Cortisol), n (%) ²⁾	8 (80,0)	2 (20,0)	0,0118

¹⁾ Der p-Wert wurde mittels Barnard's Test berechnet. Der pU gab im Dossier zusätzlich post hoc berechnete RR und 95%-KI an, die berechneten Werte sind jedoch nicht plausibel und werden nicht berücksichtigt.

²⁾ Nicht-Synchronisierung war definiert als Post-Baseline- τ -Wert \geq 24,1 Stunden oder untere Grenze des 95%-KI > 24,0 Stunden.

Abkürzungen: aMT6s: 6-Sulfatoxymelatonin; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko

Statistisch signifikant mehr Patienten im Placebo-Arm der Studie RESET verloren nach Randomisierung den synchronisierten Rhythmus im Vergleich zu Patienten im Tasimelteon-Arm. Damit konnte die Nullhypothese der Studie RESET verworfen werden. Die Ergebnisse bestätigten sich in den Sensitivitätsanalysen.

Veränderung von LQ-nTST und nTST

Tabelle 14: Veränderung von LQ-nTST und nTST in der Studie SET

SET	Placebo	Tasimelteon	LS MWD (SE) [95%-KI] p-Wert
LQ-nTST (in Minuten)¹⁾			
<i>Baseline, MW (SD)</i> ITT-Population ^{2),3)} Analysis-Population ⁴⁾	194,79 (96,42) 193,34 (97,13)	194,69 (71,41) 197,18 (68,73)	ITT-Population ²⁾ 35,81 (15,43) [5,04;66,58] 0,0232
<i>Post-Baseline, MW (SD)</i> ITT-Population ^{2),3)} Analysis-Population ⁴⁾	216,90 (113,34) 212,77 (95,42)	244,66 (84,94) 252,58 (71,59)	
<i>Veränderung zu Baseline, LS MW (SE)</i> ITT-Population ^{2),3)} Analysis-Population ⁴⁾	17,35 (10,75) 17,08 (9,70)	53,16 (10,70) 56,80 (9,31)	Analysis-Population 39,71 (13,77) [12,16;67,27] 0,006
nTST (in Minuten)⁵⁾			
<i>Baseline, MW (SD)</i> Analysis-Population ⁴⁾	322,27 (67,89)	315,09 (64,40)	Analysis-Population 18,23 (10,12) [-2,00;38,47] 0,0765
<i>Post-Baseline, MW (SD)</i> Analysis-Population ⁴⁾	346,48 (55,59)	357,59 (61,02)	
<i>Veränderung zu Baseline, LS MW (SE)</i> Analysis-Population ⁴⁾	24,21 (7,13)	42,45 (6,84)	

- ¹⁾ Definiert als durchschnittliche Nacht-Gesamtschlafdauer in den 25 % schlechtesten Nächten, in Bezug auf die Nacht-Gesamtschlafzeit.
²⁾ Die Werte für die ITT-Population sind einer Nachberechnung des pU entnommen und nicht Bestandteil des CSR.
³⁾ Placebo: N=42, Tasimelteon: N=42
⁴⁾ Placebo: N=34, Tasimelteon: N=38
⁵⁾ Werte für die ITT-Population stehen nicht zur Verfügung.

Abkürzungen: CSR: klinischer Studienbericht; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LQ: unteres Quartil; LS: Least Square; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; nTST: Nacht-Gesamtschlafzeit; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Patienten im Tasimelteon-Arm der Studie SET erlebten eine Verlängerung der LQ-nTST zwischen Baseline und Post-Baseline von 56,80 Minuten (LS MW) in der Analysis-Population. Diese Reduktion war statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Patienten im Placebo-Arm zeigten keine statistisch signifikante Veränderung der LQ-nTST. Die Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Tasimelteon sowohl für die ITT-Population als auch für die Analysis-Population. Die Nacht-Gesamtschlafzeit wurde nur für die Analysis-Population ausgewertet. Patienten im Tasimelteon-Arm erlebten eine statistisch signifikante Verlängerung der nTST zwischen Baseline und Post-Baseline von 42,45 Minuten (LS MW) ($p < 0,0001$) und Patienten im Placebo-Arm erlebten eine statistisch signifikante Verlängerung der nTST zwischen Baseline und Post-Baseline von 24,21 Minuten (LS MW) ($p = 0,0012$). Die Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen war für nTST nicht statistisch signifikant.

Für den Endpunkt LQ-nTST wurden in der Studie SET Responderanalysen für eine Verbesserung der LQ-nTST ≥ 45 min und für synchronisierte Patienten mit einer Verbesserung der LQ-nTST ≥ 45 min durchgeführt. Sowohl in der ITT-Population als auch in der Analysis-Population zeigten sich für eine Verbesserung der LQ-nTST ≥ 45 min statistisch signifikante Verbesserungen für die Tasimelteon-Gruppe (ITT: 23 Patienten [54,8 %]) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (ITT: 10 Patienten [23,8 %]) (ITT: RR = 2,3; 95%-KI: [0,07;84.277,21]; $p = 0,0038$). Das gleiche galt für die Responderanalyse für synchronisierte Patienten mit LQ-nTST ≥ 45 min (ITT: Tasimelteon: 11 Patienten [27,5 %]; Placebo: 0 Patienten; RR: n.e., 95%-KI: [3,49;Inf], $p = 0,0004$).

Tabelle 15: Veränderung von LQ-nTST und nTST in der Studie RESET

RESET	Placebo (N=10)	Tasimelteon (N=10)	LS MWD (SE) [95%-KI] p-Wert
LQ-nTST (in Minuten)^{1),2)}			
Baseline, MW (SD)	320,63 (81,65)	330,69 (56,34)	67,00 (26,89) [10,26;123,73] 0,0233
Post-Baseline, MW (SD)	248,11 (74,47)	322,73 (82,95)	
Veränderung zu Baseline, LS MW (SE)	-73,74 (18,99)	-6,74 (18,99)	
nTST (in Minuten)²⁾			
Baseline, MW (SD)	408,06 (61,60)	408,69 (51,63)	32,26 (20,36) [-10,69;75,22] 0,1315
Post-Baseline, MW (SD)	363,61 (63,23)	396,43 (70,74)	
Veränderung zu Baseline, LS MW (SE)	-44,49 (14,40)	-12,23 (14,40)	

¹⁾ Definiert als durchschnittliche Nacht-Gesamtschlafdauer in den 25 % schlechtesten Nächten, in Bezug auf die Nacht-Gesamtschlafzeit.

²⁾ Angaben beziehen sich auf die ITT-Population.

Abkürzungen: CSR: klinischer Studienbericht; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LQ: unteres Quartil; LS: Least Square; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; nTST: Nacht-Gesamtschlafzeit; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Patienten im Placebo-Arm der Studie RESET erlebten eine Abnahme in der LQ-nTST zwischen Baseline und Post-Baseline von 73,74 Minuten (LS MW). Diese Abnahme war statistisch signifikant ($p = 0,0012$). Patienten im Tasimelteon-Arm veränderten sich hinsichtlich der LQ-nTST nicht statistisch signifikant. Die Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Tasimelteon.

Patienten im Placebo-Arm der Studie RESET erlebten eine Abnahme in der Nacht-Gesamtschlafdauer zwischen Baseline und Post-Baseline von 44,49 Minuten (LS MW). Diese Abnahme war statistisch signifikant ($p = 0,0066$). Patienten im Tasimelteon-Arm veränderten sich hinsichtlich ihrer Nacht-Gesamtschlafdauer nicht statistisch signifikant. Die Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In einer auf nTST basierenden Responderanalyse wurden Patienten betrachtet, die eine ≥ 30 -minütige Senkung in nTST erlebten und nicht synchronisiert waren. Fünf der Patienten in der Placebo-Gruppe und ein Patient in der Tasimelteon-Gruppe verschlechterten sich hinsichtlich dieses Kriteriums. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant.

Bezogen auf die nTST wurde für die Studie RESET die Zeit bis zum Rückfall berechnet. Ein Rückfall war definiert, wenn sich die durchschnittliche wöchentliche nTST relativ zur Run-in-Phase der RESET-Studie um mindestens 45 Minuten verschlechterte. Die mediane Zeit bis zum ersten Rückfall wurde in der Tasimelteon-Gruppe nicht erreicht (weder bezogen auf die zirkadiane Zeit noch bezogen auf die tatsächliche Zeit des ersten Rückfalls). In der Placebo-Gruppe war die mediane Zeit bis zum ersten Rückfall 24,7 Wochen bezogen auf die zirkadiane Zeit (die zirkadiane Zeit bis zum ersten Rückfall wurde wie folgt berechnet: $[\text{Ist-Zeit des Rückfalls} / \text{Länge der zirkadianen Periode}] \times 100$) und 4 Wochen bezogen auf die tatsächliche Zeit des Rückfalls (Ist-Zeit). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant.

Veränderung von UQ-dTSD und dTSD

Tabelle 16: Veränderung von UQ-dTSD in der Studie SET

SET	Placebo	Tasimelteon	LS MWD (SE) [95%-KI] p-Wert
UQ-dTSD (in Minuten)¹⁾			
<i>Baseline, MW (SD)</i> ITT-Population ^{2),3)} Analysis-Population ⁴⁾	151,97 (102,50) 154,03 (104,72)	137,38 (99,35) 131,18 (97,40)	ITT-Population ²⁾ : -33,51 (10,95) [-55,34; -11,68] 0,0031
<i>Post-Baseline, MW (SD)</i> ITT-Population ^{2),3)} Analysis-Population ⁴⁾	128,47 (93,95) 129,62 (91,15)	91,08 (78,07) 89,72 (74,513)	
<i>Veränderung zu Baseline, LS MW (SE)</i> ITT-Population ^{2),3)} Analysis-Population ⁴⁾	-16,94 (7,64) -17,87 (6,89)	-50,45 (7,58) -46,48 (6,60)	Analysis-Population: -28,61 (9,82) [-48,26; -8,97] 0,005

¹⁾ Definiert als durchschnittliche Tag-Gesamtschlafdauer an den 25 % schlechtesten Tagen in Bezug auf die Tag-Gesamtschlafzeit.

²⁾ Die Werte für die ITT-Population sind einer Nachberechnung des pU entnommen und nicht Bestandteil des CSR.

³⁾ Placebo: N=42, Tasimelteon: N=42

⁴⁾ Placebo: N=34, Tasimelteon: N=38

Abkürzungen: CSR: klinischer Studienbericht; dTSD: Tag-Gesamtschlafdauer; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; UQ: unteres Quartil

Patienten im Tasimelteon-Arm der Studie SET erlebten eine Reduktion in der UQ-dTSD zwischen Baseline und Post-Baseline von 46,48 Minuten (LS MW) in der Analysis-Population. Diese Reduktion war statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Patienten im Placebo-Arm verringerten sich hinsichtlich der UQ-dTSD ebenfalls statistisch signifikant um 17,87 Minuten (LS MW) bezogen auf die Analysis-Population ($p = 0,0119$). Die Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Tasimelteon sowohl für die ITT-Population als auch für die Analysis-Population. Für die Studie SET sind Werte für dTSD Post-Baseline aus den vorgelegten Daten nicht verfügbar.

Wie für LQ-nTST wurden auch für UQ-dTSD in der Studie SET Responderanalysen für eine Verbesserung der UQ-dTSD ≥ 45 min und für synchronisierte Patienten mit einer Verbesserung der UQ-dTSD ≥ 45 min durchgeführt. Sowohl in der ITT-Population als auch in der Analysis-Population zeigten sich für eine Verbesserung der UQ-dTSD ≥ 45 min statistisch signifikante Verbesserungen für die Tasimelteon-Gruppe (ITT: 20 Patienten [47,6 %]) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (ITT: 10 Patienten [23,8 %]) (ITT: RR = 2,0; 95%-KI: [0,07;84.437,65]; $p = 0,0241$). Das gleiche galt für die Responderanalyse für synchronisierte Patienten mit UQ-dTSD ≥ 45 min (ITT: Tasimelteon: 11 Patienten [27,5 %]; Placebo: 0 Patienten; RR: n.e., 95%-KI: [3,49;Inf], $p = 0,0004$).

Tabelle 17: Veränderung von UQ-dTSD und dTSD in der Studie RESET

RESET	Placebo (N=10)	Tasimelteon (N=10)	LS MWD (SE) [95%-KI] p-Wert
UQ-dTSD (in Minuten)^{1),2)}			
Baseline, MW (SD)	59,63 (54,15)	57,35 (66,33)	-59,25 (24,40) [-110,74;-7,77] 0,0266
Post-Baseline, MW (SD)	109,10 (75,56)	48,51 (49,48)	
Veränderung zu Baseline, LS MW (SE)	49,95 (17,25)	-9,31 (17,25)	
dTSD (in Minuten)²⁾			
Baseline, MW (SD)	21,17 (16,85)	20,39 (26,87)	-20,97 (10,163) [-42,41;0,47] 0,0547
Post-Baseline, MW (SD)	38,80 (28,42)	17,49 (18,86)	
Veränderung zu Baseline, LS MW (SE)	17,85 (7,19)	-3,12 (7,19)	

¹⁾ Definiert als durchschnittliche Tag-Gesamtschlafdauer an den 25 % schlechtesten Tagen in Bezug auf die Tag-Gesamtschlafzeit.

²⁾ Angaben beziehen sich auf die ITT-Population.

Abkürzungen: dTSD: Tag-Gesamtschlafdauer; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; UQ: unteres Quartil

Patienten im Placebo-Arm der Studie RESET erlebten einen Zuwachs in der UQ-dTSD zwischen Baseline und Post-Baseline von 49,95 Minuten (LS MW). Diese Zunahme war statistisch signifikant ($p = 0,0101$). Patienten im Tasimelteon-Arm veränderten sich hinsichtlich der UQ-dTSD nicht statistisch signifikant. Die Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Tasimelteon.

Patienten im Placebo-Arm der Studie RESET erlebten einen Zuwachs in der Tag-Gesamtschlafzeit zwischen Baseline und Post-Baseline von 17,85 Minuten (LS MW). Diese Zunahme war statistisch signifikant ($p = 0,0237$). Patienten im Tasimelteon-Arm veränderten sich hinsichtlich ihrer Tag-Gesamtschlafzeit kaum. Die Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Tasimelteon.

Veränderung im CGI-C

Tabelle 18: Veränderung im CGI-C in der Studie SET

SET	Placebo	Tasimelteon	LS MWD (SE), [95%-KI], p-Wert
CGI-C			
ITT-Population, LS MW (SE) ^{1),2)}	3,37 (0,20)	2,59 (0,20)	-0,78 (0,29), [-1,36;-0,21], 0,0086
Analysis-Population, LS MW (SE) ³⁾	3,42 (0,21)	2,63 (0,20)	-0,79 (0,29), [-1,38;-0,20], 0,0093

¹⁾ Die Werte für die ITT-Population sind einer Nachberechnung des pU entnommen und nicht Bestandteil des CSR.

²⁾ Placebo: N=35, Tasimelteon: N=36 (Anzahl der Patienten in der ITT-Population, mit Bewertung zu Tag 112 und/oder 183).

³⁾ Placebo: N=33, Tasimelteon: N=36 (Anzahl der Patienten der Analysis-Population, mit Bewertung zu Tag 112 und/oder 183).

Abkürzungen: CGI-C: Clinical Global Impression-Change; CSR: klinischer Studienbericht; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler

Der CGI-C wurde vom Prüfarzt erfasst. Der CGI-C-Score lag zwischen 1 (sehr starke Verbesserung) und 7 (sehr starke Verschlechterung). Der durchschnittliche Post-Baselinewert wurde für jeden Patienten berechnet, indem der Durchschnitt der letzten beiden Bewertungen des CGI-C an den Tagen 112 und 183 gebildet wurde. Die Patienten der Tasimelteon-Gruppe erreichten bessere CGI-C-Werte als Patienten der Placebo-Gruppe $p = 0,0093$.

Sowohl in der ITT-Population als auch in der Analysis-Population waren jeweils 7 Patienten (19,4 %) des Tasimelteon-Arms Responder entsprechend des Responderkriteriums Synchronisierung und $\text{CGI-C} \leq 2$. In der Placebo-Gruppe erfüllte kein Patient dieses Kriterium. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (ITT: $p = 0,0064$; Analysis: $p = 0,0078$). 25 Patienten (69,4 %) der Tasimelteon-Gruppe (ITT- und Analysis-Population) erreichten eine Verbesserung im CGI-C gegenüber 16 Patienten (45,7 %) in der ITT-Population (14 Patienten [42,4 %] in der Analysis-Population) der Placebo-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant ($p = 0,0296$ in der ITT-Population und $p = 0,0326$ in der Analysis-Population).

Bezogen auf die Analysis-Population (vergleichbare Daten für ITT-Population nicht vorhanden), erreichte ein statistisch höherer Anteil an Patienten in der Tasimelteon-Gruppe CGI-C-Scores in den Kategorien sehr starke Verbesserung und starke Verbesserung im Vergleich zur Placebo-Gruppe an den Tagen 112 ($p = 0,0163$), 183 ($p = 0,0109$) und zum Studienende ($p = 0,0117$).

2.6.4 Subgruppenanalysen

Aufgrund sehr geringer Fallzahlen in den Subgruppen und der Unsicherheiten, die sich daraus und aus der hohen Anzahl an statistischen Tests ergeben, werden die Subgruppenanalysen als nicht valide angesehen und nicht dargestellt. Aus den vom pU vorgelegten Analysen lässt sich bei allen Unsicherheiten kein Trend für eine Subgruppeninteraktion ableiten.

2.6.5 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse in der Studie SET

Tabelle 19: Zusammenfassung der UE in der Studie SET

Patienten mit mindestens einem...	Placebo (N=42) n (%)	Tasimelton (N=42) n (%)	RR [95%-KI], p-Wert ¹⁾
UE	24 (57,1)	34 (81,0)	1,42 [1,049;1,913], 0,0230
schweren UE	5 (11,9)	8 (19,0)	1,60 [0,570;4,492], 0,3722
moderaten UE	8 (19,0)	16 (38,1)	2,00 [0,961;4,163], 0,0638
SUE	0 (0,0)	2 (4,8)	n.e.
UE, das zum Abbruch der Studien- medikation führte	2 (4,8)	3 (7,1)	1,50 [0,264;8,523], 0,6474
UE, das zum Tod führte	0 (0,0)	0 (0,0)	n.e.

¹⁾ Der pU gab im Dossier post hoc berechnete RR und 95%-KI an, die berechneten Werte sind jedoch nicht plausibel. Die abgebildeten Werte resultieren aus eigenen Berechnungen.

Abkürzungen: n.e.: nicht bestimmbar; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se

Die SOC mit den meisten UE ($\geq 10\%$ [≥ 5 Patienten] in einer der Behandlungsgruppen) waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Placebo: 23,8 % vs. Tasimelton: 35,7 %), gastrointestinale Erkrankungen (16,7 vs. 31,0 %), Untersuchungen (jeweils 23,8 %), Erkrankungen des Nervensystems (16,7 vs. 62,2 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (11,9 vs. 14,3 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (9,5 vs. 11,9 %) und psychiatrische Erkrankungen (4,8 vs. 14,3 %). Die Häufigkeit von UE in den SOC war tendenziell etwas höher in der Tasimelton-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die häufigsten PT ($\geq 5\%$ [≥ 3 Patienten] in einer der Behandlungsgruppen) waren Nasopharyngitis (9,5 vs. 7,1 %), Harninfekt (2,4 vs. 7,1 %), oberer Atemwegsinfekt (0 vs. 7,1 %), Übelkeit (7,1 vs. 2,4 %), erhöhte Alaninaminotransferase (4,8 vs. 9,5 %), erhöhte Aspartataminotransferase (4,8 vs. 7,1 %), Kopfschmerz (7,1 vs. 16,7 %) und peripheres Ödem (4,8 vs. 7,1 %). UE, die als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet wurden, bei mindestens 2 Patienten der Tasimelton-Gruppe auftraten und häufiger in der Tasimelton-Gruppe beobachtet wurden, waren Kopfschmerz (2,4 vs. 16,7 %), trockener Mund (2,4 vs. 4,8 %), Alpträume (0 vs. 4,8 %) und Rhinorrhoe (0 vs. 4,8 %).

Schwere UE traten in der Tasimelton-Gruppe häufiger auf als in der Placebo-Gruppe (11,9 vs. 19,0 %). Nur Ohnmacht trat in der Tasimelton-Gruppe häufiger als einmal auf, nämlich bei 2 Patienten (4,8 %). Jeweils einmal traten folgende Ereignisse als schwere UE in der Tasimelton-Gruppe auf: Kopfschmerz, Pharyngitis, Verstauchung des Gelenks, Alpträume, Insomnie, Baretts Ösophagus und Rhinorrhoe. Die zwei Fälle von Ohnmacht wurden nicht als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet.

SUE traten in der Tasimelton-Gruppe bei 2 Patienten auf, davon in einem Fall eine Ohnmacht und in einem weiteren Fall Divertikulitis. Im Placebo-Arm traten keine SUE auf. Die SUE wurden nicht als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet.

2 Patienten in der Placebo-Gruppe und 3 Patienten in der Tasimelton-Gruppe hatten UE, die zum Abbruch der Therapie führten. Diese waren in der Tasimelton-Gruppe ein Fall von supraventri-

kulären Extrasystolen und ein Fall von Ohnmacht. Ein Patient in der Tasimelton-Gruppe erlebte zwei UE, die als Grund für den Abbruch der Studienmedikation dokumentiert wurden, und zwar Erbrechen und Insomnie. All diese Ereignisse wurden als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet.

Unerwünschte Ereignisse in der Studie RESET

Tabelle 20: Zusammenfassung der UE in der Studie RESET

Patienten mit mindestens einem...	Prä-Randomisierungsphase (N=57) n (%)	Placebo (N=10) n (%)	Tasimelton (N=10) n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ¹⁾
UE	28 (49,1)	4 (40,0)	6 (60,0)	1,50 [0,602;3,735] 0,3837
schweren UE	6 (10,5)	0 (0)	1 (10,0)	n.e.
moderaten UE	11 (19,3)	2 (20,0)	3 (30,0)	1,50 [0,315;7,137] 0,6104
SUE	2 (3,5)	0 (0)	0 (0)	n.e.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	2 (3,5)	0 (0)	0 (0)	n.e.
UE, das zum Tod führte	0 (0)	0 (0)	0 (0)	n.e.

¹⁾ Der pU gab im Dossier post hoc berechnete RR und 95%-KI an, die berechneten Werte sind jedoch nicht plausibel. Die abgebildeten Werte resultieren aus eigenen Berechnungen.

Abkürzungen: n.e.: nicht bestimmbar; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se

Die SOC mit den meisten UE ($\geq 10\%$ [≥ 6 Patienten]) waren während der Prä-Randomisierungsphase Infektionen und parasitäre Erkrankungen (22,8 %), Untersuchungen (22,8 %) und Muskel-Skelett- und Bindegewebserkrankungen (10,5 %). Während der randomisierten Absetzungsphase waren die häufigsten UE ($\geq 20\%$ [≥ 2 Patienten] in mindestens einem Behandlungsarm) Erkrankungen des Nervensystems (Placebo: 20,0 % vs. Tasimelton: 30,0 %), Muskel-Skelett- und Bindegewebserkrankungen (0 vs. 20 %), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (20 vs. 0 %) und psychiatrische Erkrankungen (10 vs. 20 %). Die häufigsten PT ($\geq 5\%$ [≥ 3 Patienten]) waren während der Prä-Randomisierungsphase Nasopharyngitis (7,0 %) und erhöhte Blut-Kreatinphosphokinase. In der randomisierten Absetzungsphase traten Somnolenz, Muskelzuckungen und Schlafstörungen mehr als einmal im Tasimelton-Arm auf und kein PT trat mehr als einmal im Placebo-Arm auf. Somnolenz und Schlafstörungen wurden als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet.

Schwere UE traten in der Prä-Randomisierungsphase bei 6 und in der randomisierten Absetzungsphase bei einem Patienten im Tasimelton-Arm auf. Die Ereignisse in der Prä-Randomisierungsphase waren jeweils ein Fall von Cellulitis, Herpes Zoster, akute Mittelohrentzündung, prozeduraler Schmerz, Schwindel und Bewusstseinsverlust. Zwei Ereignisse traten bei einem Patienten während der randomisierten Absetzungsphase auf: ein Fall von Geräuschüberempfindlichkeit und ein Fall von Migräne.

Zwei Patienten hatten in der Prä-Randomisierungsphase ein SUE, davon ein Fall von prozeduralem Schmerz und ein Fall von Bewusstseinsverlust. Das letztere Ereignis wurde als möglicher-

weise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet und führte zu einem Abbruch der Studienmedikation.

Während der Prä-Randomisierungsphase brachen 2 Patienten die Einnahme der Studienmedikation aufgrund von Bewusstseinsverlust bzw. Konstipation ab. Beide Ereignisse wurden als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet.

3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Tasimelteon

Tasimelteon ist zugelassen bei völlig blinden Erwachsenen zur Behandlung des Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms (Non-24). Die Studienpopulationen der Zulassungsstudien SET und RESET stimmen im Wesentlichen mit der Zulassungspopulation überein, jedoch erhielten Patienten in der randomisierten Phase der Studie SET nur dann Tasimelteon, wenn ihr zirkadianer Rhythmus $\tau \geq 24,25$ Stunden war, mit einer unteren Grenze des 95%-KI > 24 Stunden und einer oberen Grenze des 95%-KI $< 24,9$ Stunden. Der zirkadiane Rhythmus vieler Patienten mit Non-24 liegt in diesem Bereich, es können jedoch auch zirkadiane Rhythmen von < 24 Stunden oder $\geq 24,9$ Stunden erreicht werden [4]. Der pU schreibt in Modul 3: „die Länge (τ) des endogenen zirkadianen Rhythmus bei blinden Menschen ohne Lichtwahrnehmung, d. h. ohne einen Einfluss äußerer Reize, beträgt zwischen 23,8 bis 25,1 Stunden“ [5,13]. Die Einschränkung des zirkadianen Rhythmus schloss also möglicherweise einige Patienten aus, die für die Therapie mit Tasimelteon laut Zulassung infrage kommen.

In der Zulassungsstudie SET wurden darüber hinaus Patienten dann in die randomisierte Phase der Studie überführt, sobald sich deren zirkadianer Rhythmus in der Prä-Randomisierungsphase an den präferierten Beginn des Schlafes (zwischen 21:00 und 01:00 Uhr, je nach Präferenz) angepasst hatte. Dies ist keine Voraussetzung der Zulassung und es ist unklar, welche Auswirkung diese Abweichung vom Protokoll der Studie SET auf die Wirksamkeit von Tasimelteon in der Anwendung außerhalb von Studien hat.

3.2 Design und Methodik der Studie SET

Die Zulassungsstudie SET ist eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Tasimelteon im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Non-24. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Während der 26-wöchigen Randomisierungsphase nahmen die Patienten 20 mg Tasimelteon oder Placebo ein. Die Studie wurde in 27 klinischen Zentren in den USA und in 6 klinischen Zentren in Deutschland durchgeführt. Es wurden 42 Patienten im Tasimelteon-Arm und 42 Patienten im Placebo-Arm eingeschlossen. Der primäre Endpunkt der Studie war das Erreichen der Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus. Die eingeschlossenen Patienten waren in beiden Behandlungsgruppen im Mittel 51 Jahre alt. Etwas mehr Männer als Frauen waren in der Studie eingeschlossen (58 vs. 42 %). 83 % der eingeschlossenen Patienten waren weiß. Die Baselinecharakteristika waren zwischen Placebo- und Tasimelteon-Gruppe vergleichbar.

Es wurde angegeben, dass 12 Patienten im Placebo-Arm (28,6 %) und 10 Patienten im Tasimelteon-Arm (23,8 %) die randomisierte Studienphase nicht abschlossen. Als häufigster Grund (jeweils bei 4 Patienten in jeder Gruppe) für den vorzeitigen Abbruch der Randomisierungsphase, wurde die Beendigung der Studie durch den Sponsor angegeben. Die kürzeste Zeit, die ein Patient aufgrund dieses Ereignisses in der randomisierten Phase der Studie verblieb, waren 84 Tage, die längste Zeit 168 Tage. Wieso der Sponsor die Studie vor Beendigung der vorgesehenen 26 Wochen der Randomisierungsphase abbrach, ist unklar. Die Gründe für vorzeitige Beendigungen der Randomisierungsphase unterschieden sich zwischen Patienten der Tasimelteon-Gruppe und der Placebo-Gruppe nicht.

Die Auswertung der sekundären Wirksamkeitsendpunkte der Studie SET basierte auf der Analysis-Population, der primäre Endpunkt wurde auf Basis der modifizierten ITT-Population ausgewertet. Es handelt sich bei diesen Populationen um Subpopulationen der ITT-Population. Der pU reichte mit dem Dossier Auswertungen der ITT-Population für die sekundären Endpunkte der Studie SET ein. Diese Auswertungen wurden post hoc durchgeführt und die Daten finden sich nicht im Studienbericht. In der vorliegenden Bewertung wurden die sekundären Endpunkte sowohl für die ITT-Population als auch für die a priori geplante Analysis-Population dargestellt. Die Ergebnisse der Populationen unterschieden sich nicht wesentlich.

Am Protokoll der Studie SET wurde eine Reihe von Änderungen vorgenommen. Insgesamt gab es 11 Amendments, wobei die Protokolländerungen u. a. die Definition der Endpunkte, die Fallzahl, statistische Aspekte, Ein- und Ausschlusskriterien und die Auswertungspopulationen umfassten. Der primäre Endpunkt wurde erst mit Protokolländerung 9 vom 21. Mai 2012 eingeführt; zunächst war nTST als primärer Endpunkt vorgesehen. In Protokolländerung 11 vom 11. Dezember 2012 wurde als zentraler sekundärer Endpunkt der in der Nutzenbewertung nicht dargestellte Anteil der Responder mit Sleep-/Wake-Response eingeführt. Für diesen Endpunkt wurde zusätzlich post hoc eine niedrigere Responseschwelle ergänzt. Die Studie wurde einen Tag nach der letzten Protokolländerung, am 12. Dezember 2012, entblindet.

3.3 Design und Methodik der Studie RESET

Die Zulassungsstudie RESET ist eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der anhaltenden Wirksamkeit von Tasimelteon im Vergleich zu Placebo zur Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus bei Patienten mit Non-24. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Die Studie wurde in 18 klinischen Zentren in den USA durchgeführt. In der Prä-Randomisierungsphase wurde zunächst allen Patienten Tasimelteon für ca. 12 Wochen verabreicht. In der sich anschließenden 8-wöchigen randomisierten Absetzungsphase wurden Patienten aus der Prä-Randomisierungsphase eingeschlossen, deren τ -Werte eine Synchronisierung an einen 24-Stunden-Rhythmus anzeigten. Die Patienten erhielten entweder weiterhin Tasimelteon oder wechselten in die Placebo-Gruppe. In der randomisierten Absetzungsphase waren 10 Patienten im Tasimelteon-Arm und 10 Patienten im Placebo-Arm eingeschlossen. Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil von Patienten mit Nicht-Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus. Die eingeschlossenen Patienten waren im Placebo-Arm im Mittel 52 und im Tasimelteon-Arm 51 Jahre alt. Etwas mehr Männer als Frauen waren in der Studie eingeschlossen (60 vs. 40 %). 90 % der eingeschlossenen Patienten waren weiß. Die Baselinecharakteristika waren zwischen Placebo-Gruppe und Tasimelteon-Gruppe vergleichbar. Kein Patient brach die randomisierte Phase der Studie ab.

3.4 Wirksamkeit

In den primären Endpunkten beider Studien wurde die Synchronisierung der Patienten der Tasimelteon-Gruppe und der Placebo-Gruppe an einen 24-Stunden-Schlaf-Wach-Rhythmus verglichen. Die mittels Melatonin oder Cortisol berechnete τ -Länge ist ein Biomarker, der in der Diagnostik von Non-24 und anderen mit dem zirkadianen Rhythmus in Verbindung stehenden Schlafstörungen angewendet wird [3,4]. Er ist jedoch nicht als patientenrelevanter Endpunkt validiert. Weitere Endpunkte waren Veränderungen in der Tag-Gesamtschlafdauer (dTSD) und der Nacht-Gesamtschlafzeit (nTST) sowie durch den Prüfarzt dokumentierte Veränderungen des

Clinical Global Impression-Change (CGI-C) (nur in Studie SET). Keiner der untersuchten Wirksamkeitsendpunkte wird als patientenrelevant eingeschätzt, die Schlafzeiten am Tag und in der Nacht können jedoch Hinweise auf den Nutzen von Tasimelteon liefern.

20 % der Patienten in der Tasimelteon-Gruppe erreichten in der Studie SET eine Synchronisierung gegenüber 2,6 % der Patienten in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Tasimelteon. In der Studie RESET verlor einer von 10 Patienten eine unter Tasimelteon erreichte Synchronisierung, während 8 von 10 Patienten der Placebo-Gruppe die erreichte Synchronisierung nicht aufrechterhalten konnten. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Tasimelteon.

Die nTST an den 25 % schlechtesten Tagen (LQ-nTST) erhöhte sich bei den Patienten der Tasimelteon-Gruppe in der Studie SET statistisch signifikant stärker als bei den Patienten der Placebo-Gruppe (53 vs. 17 Minuten in der ITT-Population). In der Studie RESET verloren die Patienten im Tasimelteon-Arm an den 25 % schlechtesten Tagen bezogen auf die nTST 7 Minuten und Patienten im Placebo-Arm 74 Minuten Schlafzeit. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Tasimelteon. In beiden Studien zeigte sich für die nTST kein statistisch signifikanter Unterschied.

Obwohl der PSQ, der zur Erfassung der LQ-nTST herangezogen wurde, auch Fragen zur Schlafqualität erfasste, wurden diese Aspekte nicht in der Analyse der Wirksamkeit von Tasimelteon berücksichtigt. Die reine Verlängerung der Schlafzeit ist ohne Kenntnis der Entwicklung der Schlafqualität nicht ausreichend, um den Nutzen von Tasimelteon abzuschätzen.

Die dTSD an den 25 % schlechtesten Tagen (Tage mit langer Schlafzeit am Tage) (UQ-dTSD) verringerte sich bei den Patienten der Tasimelteon-Gruppe in der Studie SET statistisch signifikant stärker als bei den Patienten der Placebo-Gruppe (50 vs. 17 Minuten in der ITT-Population). In der Studie RESET sank die dTSD an den 25 % schlechtesten Tagen bei Patienten im Tasimelteon-Arm um 9 Minuten und erhöhte sich bei Patienten im Placebo-Arm um 50 Minuten Schlafzeit. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Tasimelteon. In beiden Studien zeigte sich für die dTSD kein statistisch signifikanter Unterschied.

Responderanalysen mit Patienten, die synchronisiert waren und eine Verbesserung der nTST bzw. der dTSD um jeweils mindestens 45 Minuten aufwiesen, zeigten ein Ansprechen von jeweils 28 % der mit Tasimelteon behandelten Patienten dieser Population und jeweils keines Patienten im Placebo-Arm. Die Ergebnisse der Responderanalysen und des primären Endpunkts zur Synchronisierung in Studie SET legen nahe, dass nur ein kleiner Teil der behandelten Patienten auf die Therapie mit Tasimelteon anspricht. Der pU argumentierte im Laufe des Zulassungsprozesses, dass der Anteil der Patienten mit Synchronisierung im Tasimelteon-Arm möglicherweise unterschätzt sei, weil die Synchronisierung innerhalb der ersten sechs Wochen während der Randomisierungsphase gemessen wurde und mögliche später eintretende Synchronisierungen nicht erfasst wurden [2]. Ob spätere Synchronisierungen eintraten kann jedoch anhand der zur Verfügung stehenden Daten nicht bestimmt werden. Aufgrund sehr geringer Fallzahlen in den Subgruppen und der Unsicherheiten, die sich daraus und aus der hohen Anzahl an statistischen Tests ergeben, werden die Subgruppenanalysen als nicht valide angesehen und wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt. Aus den vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen zeigt sich, bei allen Unsicherheiten, keine Subgruppe an Patienten, die nicht oder in besonderem Maße von Tasimelteon profitiert.

Die Daten aus den Studien SET und RESET lassen die Möglichkeit offen, dass Patienten nur kurzfristig eine Synchronisierung bzw. eine Verbesserung der Schlafparameter LQ-nTST und UQ-dTSD erreichten, nach einiger Zeit jedoch wieder auf den Ausgangsstatus zurückfielen. Die Dauer der Synchronisierung und der Verbesserung in den Schlafparametern wurde nicht angegeben. Der pU hat zu diesem Aspekt im Zuge des Zulassungsverfahrens Stellung bezogen und anhand individueller Patientendaten dargelegt, dass das Ansprechen im Sinne der Synchronisierung unter Gabe von Tasimelton beibehalten wird [2]. Langezeitdaten bilden bisher einen Zeitraum von 9 Monaten ab.

Es ist anzunehmen, dass Non-24 aufgrund der Symptome Tagesmüdigkeit und den damit in Verbindung stehenden möglichen Einschränkungen, etwa der Konzentrations- und Leistungsfähigkeit und der Teilnahme an Beruf, Schule oder sozialen Interaktionen, einen messbaren Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten ausübt. In den Studien SET und RESET wurden jedoch keine Daten zur Lebensqualität erfasst. Lediglich ein vom Prüfarzt auszufüllendes Instrument, der CGI-C, wurde eingesetzt. Der CGI-C lag bei 3,4 im Placebo-Arm, was keiner bzw. einer leichten Verbesserung der Symptomschwere im Vergleich zu Baseline entspricht, und bei 2,6 im Tasimelton-Arm, was einer geringen bis starken Verbesserung der Symptomschwere entspricht. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Tasimelton. Der Endpunkt CGI-C wird jedoch als ungeeignet eingeschätzt, um patientenrelevante Veränderungen abzubilden, da der Gesundheitszustand der Patienten von diesen selbst besser eingeschätzt werden kann als durch den Arzt. Zudem wäre eine konkrete Erfassung von Symptomen wünschenswert gewesen.

3.5 Sicherheit

Weder in der Studie SET noch in der Studie RESET gab es Todesfälle und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) waren in beiden Studien selten. Die häufigsten UE ($\geq 5\%$ [≥ 3 Patienten] in einer der Behandlungsgruppen) in der Studie SET waren Nasopharyngitis (9,5 vs. 7,1 %), Harninfekt (2,4 vs. 7,1 %), oberer Atemwegsinfekt (0 vs. 7,1 %), Übelkeit (7,1 vs. 2,4 %), erhöhte Alaninaminotransferase (4,8 vs. 9,5 %), erhöhte Aspartataminotransferase (4,8 vs. 7,1 %), Kopfschmerz (7,1 vs. 16,7 %) und peripheres Ödem (4,8 vs. 7,1 %). In der Studie RESET waren die häufigsten PT ($\geq 5\%$ [≥ 3 Patienten]) während der Prä-Randomisierungsphase Nasopharyngitis (7,0 %) und erhöhte Blut-Kreatinphosphokinase. In der randomisierten Absetzungsphase traten Somnolenz, Muskelzuckungen und Schlafstörungen mehr als einmal im Tasimelton-Arm auf und kein PT trat mehr als einmal im Placebo-Arm auf. Somnolenz und Schlafstörungen wurden als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet.

SUE traten in der Tasimelton-Gruppe der Studie SET bei 2 Patienten auf, davon in einem Fall eine Ohnmacht und in einem weiteren Fall Divertikulitis. 2 Patienten hatten in der Prä-Randomisierungsphase der Studie RESET ein SUE, davon ein Fall von prozeduralem Schmerz und ein Fall von Bewusstseinsverlust. Das letztere Ereignis wurde als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet und führte zu einem Abbruch der Studienmedikation.

2 Patienten in der Placebo-Gruppe und 3 Patienten in der Tasimelton-Gruppe der Studie SET hatten UE, die zum Abbruch der Therapie führten. Diese waren in der Tasimelton-Gruppe ein Fall von supraventrikulären Extrasystolen und ein Fall von Ohnmacht. Ein Patient in der Tasimelton-Gruppe erlebte zwei UE, die als Grund für den Abbruch der Studienmedikation dokumentiert wurden, und zwar Erbrechen und Insomnie. All diese Ereignisse wurden als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet. Während der Prä-Randomisierungs-

phase der Studie RESET brachen 2 Patienten die Einnahme der Studienmedikation aufgrund von Bewusstseinsverlust bzw. Konstipation ab. Beide Ereignisse wurden als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet.

Es wurden keine Entzugssymptome bei Absetzen von Tasimelton beobachtet.

Im Zulassungsverfahren bei der EMA wurden Sicherheitsdaten von 14 Phase-I-Studien, 2 Phase-II-Studien und 6 Phase-III-Studien ausgewertet [2]. Insgesamt wurden die Sicherheitsdaten von 1.347 Patienten ausgewertet, die Tasimelton in unterschiedlichen Dosierungen erhalten hatten. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse, über sämtliche ausgewertete Studien, die bei Tasimelton-Behandlung häufiger als bei Placebo-behandelten Patienten auftraten, waren Kopfschmerzen, Schläfrigkeit und Alp- oder ungewöhnliche Träume.

4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Tasimelton kann Schläfrigkeit verursachen. Nach der Einnahme von Tasimelton sollten Patienten ihre Aktivität auf die Vorbereitung des Zubettgehens beschränken und keine Maschinen bedienen, da Tasimelton Aktivitäten, die eine uneingeschränkte Aufmerksamkeit erfordern, einschränken kann.

5. Zusammenfassung der Bewertung

Tasimelton ist zugelassen bei völlig blinden Erwachsenen zur Behandlung des Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms (Non-24). Die Nutzenbewertung von Tasimelton basiert auf den zulassungsbegründenden Studien SET (VP-VEC-162-3201) und RESET (VP-VEC-162-3203). Es handelt sich bei den Studien SET und RESET um randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studien.

Die Ergebnisse der Studien SET und RESET werden in den folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Tasimelton ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Keiner der untersuchten Wirksamkeitsendpunkte in den Studien SET und RESET wird als patientenrelevant eingeschätzt, die Schlafzeiten am Tag und in der Nacht können jedoch Hinweise auf den Nutzen von Tasimelton liefern.

Tabelle 21: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse der Studie SET

Endpunkte Studie SET	Placebo vs. Tasimelton	Effekt
Morbidität		
Veränderung von LQ-nTST (in Minuten) ^{1),2)}	LS MW (SE): 17,35 (10,75) vs. 53,16 (10,70) LS MWD (SE): 35,81 (15,43); 95%-KI: [5,04;66,58] p = 0,0232	↑↑
Veränderung von UQ-dTSD (in Minuten) ^{3),2)}	LS MW (SE): -16,94 (7,64) vs. -50,45 (7,58) LS MWD (SE): -33,51 (10,95); 95%-KI: [-55,34;-11,68] p = 0,0031	↑↑
Sicherheit		
UE, n (%)	24 (57,1) vs. 34 (81,0)	-
SUE, n (%)	0 (0,0) vs. 2 (4,8)	-
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	2 (4,8) vs. 3 (7,1)	-
Kopfschmerz, n (%)	3 (7,1) vs. 7 (16,7)	-
Schläfrigkeit, n (%)	1 (2,4) vs. 1 (2,4)	-
Alpträume, n (%)	0 vs. 2 (4,8)	-

¹⁾ Definiert als durchschnittliche Nacht-Gesamtschlafdauer in den 25 % schlechtesten Nächten, in Bezug auf die Nacht-Gesamtschlafzeit.

²⁾ Die Auswertung basiert auf der ITT-Population: Placebo: N=42, Tasimelton: N=42. Die Werte für die ITT-Population sind einer Nachberechnung des pU entnommen und nicht Bestandteil des CSR. Die geplante Auswertung basierte auf der Analysis-Population. Die Ergebnisse der ITT-Population und der Analysis-Population sind vergleichbar.

³⁾ Definiert als durchschnittliche Tag-Gesamtschlafdauer an den 25 % schlechtesten Tagen in Bezug auf die Tag-Gesamtschlafzeit.

Abkürzungen: CSR: klinischer Studienbericht; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LQ: unteres Quartil; LS: Least Square; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; nTST: Nacht-Gesamtschlafzeit; SE: Standardfehler; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se

Tabelle 22: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse der Studie RESET

Endpunkte Studie RESET	Placebo vs. Tasimelteon	Effekt
Morbidität		
Veränderung von LQ-nTST (in Minuten) ^{1),2)}	LS MW (SE): -73,74 (18,99) vs. -6,74 (18,99) LS MWD (SE): 67,00 (26,89); 95%-KI: [10,26;123,73] p = 0,0233	↑↑
Veränderung von UQ-dTSD (in Minuten) ^{2),3)}	LS MW (SE): 49,95 (17,25) vs. -9,31 (17,25) LS MWD (SE): -59,25 (24,40); 95%-KI: [-110,74;-7,77] p = 0,0266	↑↑
Sicherheit		
UE, n (%)	Prä-Randomisierungsphase ⁴⁾ : 28 (49,1) Randomisierungsphase: 4 (40,0) vs. 6 (60,0)	- -
SUE, n (%)	Prä-Randomisierungsphase ⁴⁾ : 2 (3,5) Randomisierungsphase: 0 vs. 0	- -
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	Prä-Randomisierungsphase ⁴⁾ : 2 (3,5) Randomisierungsphase: 0 vs. 0	- -
Kopfschmerz, n (%)	Prä-Randomisierungsphase ⁴⁾ : 2 (3,5) Randomisierungsphase: 0 vs. 1 (10,0)	- -
Schläfrigkeit, n (%)	Prä-Randomisierungsphase ⁴⁾ : 0 Randomisierungsphase: 0 vs. 2 (20,0)	- -

¹⁾ Definiert als durchschnittliche Nacht-Gesamtschlafdauer in den 25 % schlechtesten Nächten, in Bezug auf die Nacht-Gesamtschlafzeit.

²⁾ Die Auswertung basiert auf der ITT-Population: Placebo: N=10, Tasimelteon: N=10.

³⁾ Definiert als durchschnittliche Tag-Gesamtschlafdauer an den 25 % schlechtesten Tagen in Bezug auf die Tag-Gesamtschlafzeit.

⁴⁾ In der Prä-Randomisierungsphase wurde zunächst allen Patienten (N=57) Tasimelteon für ca. 12 Wochen verabreicht. In der sich anschließenden 8-wöchigen randomisierten Absetzungsphase wurden Patienten aus der Prä-Randomisierungsphase eingeschlossen, deren τ -Werte eine Synchronisierung an einen 24-Stunden-Rhythmus anzeigten. Die Patienten erhielten entweder weiterhin Tasimelteon oder wechselten in die Placebo-Gruppe. In der randomisierten Absetzungsphase waren 10 Patienten im Tasimelteon-Arm und 10 Patienten im Placebo-Arm eingeschlossen.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LQ: unteres Quartil; LS: Least Square; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; nTST: Nacht-Gesamtschlafzeit; SE: Standardfehler; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se

Referenzen

1. Non-24-hour sleep-wake syndrome [online]. In: Orphanet. April 2006. [Zugriff: 06.10.2016]. URL: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11045.
2. **European Medicines Agency (EMA)**. Hetlioz: European public assessment report EMA/CHMP/601383/2014 [online]. 23.04.2015. London (GBR): EMA. [Zugriff: 05.09.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003870/WC500190309.pdf.
3. **Kripke DF, Elliott JA, Youngstedt SD, Rex KM**. Circadian phase response curves to light in older and young women and men. J Circadian Rhythms 2007;5:4.
4. **National Organization for Rare Disorders (NORD)**. Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder [online]. Danbury (USA): NORD; 2013. [Zugriff: 06.10.2016]. URL: <http://rarediseases.org/rare-diseases/non-24-hour-sleep-wake-disorder/>.
5. **Sack RL, Lewy AJ, Blood ML, Keith LD, H. N.** Circadian Rhythm Abnormalities in Totally Blind People: Incidence and Clinical Significance. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1992;75(1):127-134.
6. **Vanda Pharmaceuticals**. Hetlioz 20 mg Hartkapseln [online]. 08.2016. 2016. [Zugriff: 11.08.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. **Vanda Pharmaceuticals**. Statistischer Analyseplan RESET-Studie (VP-VEC-162-3203). 2012.
8. **Vanda Pharmaceuticals**. Statistischer Analyseplan SET-Studie (VP-VEC-162-3201). 2012.
9. **Vanda Pharmaceuticals**. Studienbericht RESET-Studie (VP-VEC-162-3203). 2013.
10. **Vanda Pharmaceuticals**. Studienbericht SET-Studie (VP-VEC-162-3201). 2013.
11. **Vanda Pharmaceuticals**. Studienprotokoll RESET-Studie (VP-VEC-162-3203). 2012.
12. **Vanda Pharmaceuticals**. Studienprotokoll SET-Studie (VP-VEC-162-3201). 2012.
13. **Vanda Pharmaceuticals**. Tasimelteon (Hetlioz): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3. 08.06.2016.
14. **Vanda Pharmaceuticals**. Tasimelteon (Hetlioz): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A. 08.06.2016.