

IQWiG-Berichte – Nr. 454

**Tasimelteon**  
**(Non-24 bei völlig blinden**  
**Erwachsenen) –**

**Bewertung gemäß**  
**§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: G16-08  
Version: 1.0  
Stand: 27.10.2016

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Tasimelteon (Non-24 bei völlig blinden Erwachsenen) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1  
Satz 10 SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

01.08.2016

**Interne Auftragsnummer:**

G16-08

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Dr. Daniela Claessens, Augenärztliche Gemeinschaftspraxis, Köln

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Astrid Seidl
- Anja Schwalm
- Sarah Mostardt

**Schlagwörter:** Tasimelteon, Schlafstörungen – zirkadianer Rhythmus, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

**Keywords:** Tasimelteon, Sleep Disorders – Circadian Rhythm, Health Care Costs, Epidemiology

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Kosten der Therapie</b> .....	<b>4</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>4</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	4
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>8</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	8
3.2.2 Verbrauch .....	9
3.2.3 Kosten.....	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	9
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	9
3.2.6 Versorgungsanteile .....	9
<b>3.3 Konsequenzen für die Bewertung</b> .....	<b>9</b>
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>10</b>
<b>4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet</b> .....	<b>10</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>10</b>
<b>4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>10</b>
<b>4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung</b> .....	<b>10</b>
<b>4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>10</b>
<b>5 Literatur</b> .....	<b>11</b>
<b>Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)</b> .....	<b>12</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	10
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient.....	10

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HRI	Health Risk Institute
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th revision – German Modification
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Non-24	Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB V	Sozialgesetzbuch

## 1 Hintergrund

Tasimelton ist ein Medikament zur Behandlung des Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms (Non-24) bei völlig blinden Erwachsenen und damit ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen<sup>2</sup> ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb von 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

zu bewerten.

### 1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die vorliegende Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte die Beraterin im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen eingebunden werden. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA) [1].

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

---

<sup>2</sup> Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

## **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

## **2 Nutzenbewertung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Nutzenbewertung an dieser Stelle.

### **3 Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Das Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom (Non-24) bei völlig blinden Erwachsenen stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Tasimelteon [2].

##### **3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Zur Bestimmung der Anzahl völlig blinder Erwachsener mit Non-24 in Deutschland stützt der pU sich auf eine GKV-Datenanalyse basierend auf der Forschungsdatenbank des Health Risk Institute (HRI).

Zusätzlich berechnet der pU die Anzahl der völlig blinden Erwachsenen mit Non-24 in Deutschland auf Grundlage von Angaben aus der Literatur. Anschließend führt der pU einen Vergleich der errechneten Ergebnisse durch und schätzt auf Grundlage seiner Erkenntnisse die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

##### ***Berechnung auf Grundlage der HRI-Datenbank***

Die HRI-Forschungsdatenbank umfasst Daten von ca. 3,9 Millionen gesetzlich Versicherten (Stand 2013) und repräsentiert etwa 5,6 % der Versicherten der GKV. Der pU schreibt, dass diese Datenbank hinsichtlich der Zusammensetzung nach Alter und Geschlecht für die deutsche Gesamtbevölkerung (zum 31.12.2011) repräsentativ sei. Es wurden alle diejenigen Versicherten eingeschlossen, für die über den Beobachtungszeitraum von 5 Jahren (2009 bis 2013) durchgehend Daten in der HRI-Forschungsdatenbank verfügbar war und die am 31.12.2013 noch am Leben waren. Die Stichprobe umfasste 3 107 162 Versicherte. Der pU begründet die Wahl des Beobachtungszeitraums mit der Annahme, dass Blindheit und hochgradige Sehbehinderung als Diagnose in GKV-Routinedaten nicht regelmäßig kodiert wird.

Blindheit wird gemeinsam mit hochgradiger Sehbeeinträchtigung (Stufe 3–5) durch den ICD-10-GM-Code H54.0 erfasst. Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, darunter auch Non-24, werden mit dem ICD-10-GM-Code G47.2 beschrieben. Es gibt keine ausschließlichen ICD-Codes für völlige Blindheit und Non-24. Daher geht der pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation auf Grundlage der HRI-Forschungsdatenbank in 4 Schritten vor:

- 1) Bestimmung der Anzahl blinder und hochgradig sehbehinderter Versicherter gemäß ICD-10-GM-Code H54.0:

Laut pU ergeben sich aus der Stichprobe des HRI-Datensatzes (3 107 162 Versicherte) über einen 5-Jahres-Zeitraum 10 952 Versicherte mit mindestens einmaliger Nennung der ICD-Diagnose H54.0 (einer Blindheit oder hochgradigen Sehbeeinträchtigung der Stufe 3–5). Der pU berechnet hieraus eine 5-Jahres-Prävalenz von 352 pro 100 000.

- 2) Bestimmung der Anzahl völlig blinder Versicherter:

Der pU schätzt im Sample der HRI-Forschungsdatenbank die Anzahl der völlig blinden Versicherten über eine Differenzbildung, indem er von der vorgenannten Anzahl der 10 952 Versicherten die Anzahl der blinden Versicherten mit verbliebenem Lichtempfinden und die der hochgradig sehbehinderten Versicherten abzieht. Um diese Größenordnung zu schätzen, filtert der pU die im Schritt 1 identifizierte Population hinsichtlich verschiedener Diagnosen und Komorbiditäten gemäß ICD-10-GM, Interventionen gemäß Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS-Code) und Arzneimittelverordnungen gemäß des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikationssystems (ATC-Code). Um die Unsicherheit zu berücksichtigen, berechnet er 3 verschiedene Szenarien:

- a) Szenario A schließt Versicherte mit ausgewählten Diagnosen (z. B. Affektionen der Linse, mittelschwere und leichte Sehbeeinträchtigungen) oder Interventionen (z. B. Operationen an der Linse oder Retina) ein, die laut pU nur bei Patienten mit Lichtempfinden sinnvoll bzw. indiziert sind.

Die Diagnosen beinhalten die ICD-10-GM-Codes H25 bis H28, H35.3 und H35.4, H53.0 bis H53.6 sowie H54.2 bis H54.6. Die Interventionen umfassen die OPS-Codes 5-08 bis 5-12, 5-14, 5-15, 5-130, 5-135 bis 5-139, 5-160, 5-161 und 5-166 bis 5-169.

Die Anzahl erblindeter Versicherter mit Lichtempfinden bzw. mit hochgradiger Sehbehinderung beträgt in diesem Szenario laut pU 8249 für die Stichprobe.

- b) Szenario B schließt zusätzlich zu Szenario A Versicherte ein, bei denen Interventionen zur Senkung des Augeninnendrucks (Glaukomerkrankungen) vorgenommen oder denen Arzneimittel verordnet werden. Laut pU kann bei diesen die Wahrscheinlichkeit für eine vollständige Erblindung im Beobachtungszeitraum zwar als gering eingeschätzt, aber nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Die Diagnosen umfassen zusätzlich zu A die ICD-10-GM-Codes H40 und H42. Die Interventionen beinhalten zusätzlich zu A die OPS-Codes 5-131 bis 5-134. Die Arzneimittel selektiert der pU über den ATC-Code S01E (Glaukommittel und Miotika).

Die Anzahl erblindeter Versicherter mit Lichtempfinden bzw. mit hochgradiger Sehbehinderung beträgt in diesem Szenario B laut pU 8530 für die Stichprobe.

- c) Szenario C umfasst zusätzlich zu Szenario B Versicherte, die eine Diagnose mit schwerer Sehbeeinträchtigung (Stufe 2) erhalten haben (ICD-10-GM-Code H54.1). Die Anzahl erblindeter Versicherter mit Lichtempfinden bzw. mit hochgradiger Sehbehinderung beträgt in diesem Szenario C laut pU 8554 für die Stichprobe.

Nach Abzug der Versicherten mit Lichtempfinden von der Anzahl blinder und hochgradig sehbehinderter Versicherter aus Schritt 1 ergeben sich für Szenario A 2703, für Szenario B 2422 und für Szenario C 2398 völlig blinde Versicherte in der Stichprobe.

3) Berechnung der völlig blinden Erwachsenen in Deutschland:

Im Folgenden rechnet der pU nur mit dem Szenario A weiter. Er berechnet auf Grundlage der Bevölkerungszahl im September 2015 (81 770 900) [3] die Anzahl der völlig blinden Versicherten aus der Stichprobe auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland hoch. Anschließend zieht er die Anzahl der vermutlich erblindeten Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren ab. Somit ergeben sich laut pU 64 319 völlig blinde Erwachsene im Jahr 2015 in der Gesamtbevölkerung.

Im Weiteren trifft der pU die Annahme, dass 50 % der in der HRI-Analyse als völlig blind kategorisierten Versicherten trotzdem Lichtempfinden aufweisen (d. h. falsch-positiv als völlig blind kategorisiert wurden), da sie in den letzten 5 Jahren keine der in den Szenarien A bis C betrachteten Diagnosen, Arzneimittel oder Interventionen erhalten haben. Daher passt er seine Schätzung zur Zahl der völlig blinden Menschen in Deutschland unter Berücksichtigung dieser von 50 % auf 32 159 an. Der pU weist darauf hin, dass er seine Annahme nicht mit Quellen begründen kann. Er berechnet daher die Anzahl der völlig blinden Erwachsenen in Szenario A auch unter Berücksichtigung weiterer Unsicherheit mit einem Anteil von 25 % (48 239) und 75 % (16 080) falsch-positiv als völlig blind kategorisierten Versicherten.

4) Bestimmung der Anzahl völlig blinder Erwachsener mit Non-24:

Den Anteil der Non-24-Patienten unter den völlig blinden Menschen schätzt der pU unter Rückgriff auf 3 Literaturstellen auf durchschnittlich 50 % [4-6]. Somit geht er für die Fallzahlen aus dem Szenario A von einer Anzahl von 16 080 völlig blinden Erwachsenen mit Non-24 in Deutschland pro Jahr aus.

Unter Berücksichtigung der Unsicherheit aus Schritt 3 ergibt sich eine Spanne von 8 040 und 24 120 für Szenario A für das Jahr 2015.

***Berechnung auf Grundlage von Angaben aus der Literatur***

Zusätzlich bietet der pU eine andere Vorgehensweise der Herleitung der Zielpopulation an. Der pU rechnet die Prävalenzraten aus der Publikation von Finger et al (163/100 000) [7], einer Analyse der Daten des Blindengeldarchivs des Landschaftsverbands Rheinland von 1978 bis 2006, auf die deutsche Gesamtbevölkerung hoch (Stand September 2015). Der pU schlussfolgert hieraus, dass in Deutschland rund 133 368 blinde Menschen leben.

Unter Angabe der Quelle Czeisler et al [8], die sich auf US-amerikanische Daten zu Unterstützungsleistungen für Blinde in den USA bezieht, nimmt er an, dass ca. 10 % (13 336) völlig blind sind. Unter der Annahme, dass 50 % der völlig blinden Menschen an Non-24 leiden [4-6] schätzt er 6 668 Patienten in Deutschland. Unter Bezugnahme auf die HRI-Datenanalyse (siehe oben) zieht er hiervon einen Anteil in Höhe von 6 % für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren ab.

Nach dieser Vorgehensweise errechnet der pU eine Anzahl von 6 268 völlig blinden Erwachsenen in Deutschland mit Non-24.

### ***Vergleich der Ergebnisse und Berechnung der Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation***

Da die zweite Berechnungsmethode, basierend auf den Daten aus Finger et al [7], zu einer geringeren Anzahl von völlig blinden Menschen mit Non-24 führt, zieht der pU die niedrigste berechnete Patientenzahl (unteres Ende der Spanne) aus dem ersten Kalkulationsmodell (75 % Schätzfehler für Anteil falsch-positiv kategorisierter völlig blinder Menschen) für Szenario A zur weiteren Berechnung heran. Auf dieser Grundlage schätzt er eine Anzahl von 8040 völlig blinden Erwachsenen mit Non-24 für Deutschland. Unter Berücksichtigung des erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen berechnet er 6911 GKV-Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2015.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Aufgrund der fehlenden öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten zur völligen Blindheit ist es nachvollziehbar, dass sich der pU auf einen kommerziell vertriebenen Datensatz stützt und der pU seine Ergebnisse mit Daten aus der Literatur abgleicht. Die Berechnungen weisen jedoch einige methodische Schwächen auf, die zur Unsicherheit der Ergebnisse führen.

### ***Berechnung auf Grundlage der HRI-Datenbank***

- Der pU behauptet, dass die Struktur der Versicherten der HRI-Datenbank hinsichtlich Alter und Geschlecht repräsentativ für die deutsche Gesamtbevölkerung ist, legt aber keine Daten oder Quellen hierzu dar.
- Der pU begründet nicht, warum er sich bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation nur auf Szenario A stützt. In Szenario C werden beispielweise Menschen mit einer zusätzlichen ICD-Diagnose H54.1 (Sehbeeinträchtigung der Stufe 2) eingeschlossen. Es bleibt unklar, warum diese nicht in der Schätzung des Anteils der lichtempfindlichen Population berücksichtigt werden.
- Unklar bleibt auch, wie der pU zu den Filterkriterien für die 3 Szenarien kommt. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die vom pU gewählte Selektion in Szenario A tendenziell zu einer Überschätzung des Anteils der völlig blinden Population führt.

- Weitere Unsicherheit resultiert aus der Tatsache, dass eine einmalige Kodierung der ICD-10-GM-Code H54.0 im Beobachtungszeitraum von 5 Jahren ausreichend war, um in die Analyse eingeschlossen zu werden.
- Die Schätzfehler, die der pU zur Berücksichtigung der blinden und hochgradig sehbehinderten Menschen mit Lichtempfindlichkeit annimmt, die keine Diagnosen, Arzneimittel oder Interventionen im betrachteten 5-Jahres-Zeitraum erhalten haben, werden nicht weiter hergeleitet und bleiben damit intransparent.
- Des Weiteren ist der vom pU angesetzte Anteil von 6 % für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren auf Grundlage der HRI-Datenanalyse rechnerisch nicht nachvollziehbar.

#### ***Berechnung auf Grundlage von Angaben aus der Literatur***

- In Finger et al [7] ist die Abgrenzung für die Prävalenzschätzung zur Blindheit genau beschrieben und richtet sich nach der Definition für die Stufe 4 (Visus kleiner gleich 0,02). Der Anteil von 10 % der Blinden ohne Lichtempfinden bezieht sich auf ältere US-amerikanische Daten zu Unterstützungsleistungen für Blinde [8]. Es bleibt unklar, ob diese Angabe auf Verhältnisse in Deutschland übertragbar ist und sich dieser Anteil ebenfalls nur auf Patienten mit Visus kleiner gleich 0,02 bezieht.

#### ***Vergleich der Ergebnisse und Berechnung der Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation***

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist in beiden Rechenwegen des pU mit Unsicherheit versehen, die aus der unsicheren epidemiologischen Datenlage und den beschriebenen methodischen Mängel resultieren.

#### **Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten**

Aus der vorliegenden Versorgungsdatengrundlage lässt sich laut pU keine Aussage über die zukünftige Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz ableiten. Er geht daher davon aus, dass sich den Umfang der Zielpopulation über einen Zeitraum von 5 Jahren im Rahmen der beschriebenen Unsicherheit bewegt.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Der pU gibt einen kontinuierlichen Behandlungsmodus für Tasimelteon an. Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen der Fachinformation [2].

### **3.2.2 Verbrauch**

Der pU gibt an, dass der Verbrauch 20 mg pro Tag beträgt, was einem Jahresverbrauch von 7300 mg entspricht. Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [2].

### **3.2.3 Kosten**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tasimelton geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2016 wieder.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformation [2] keine zusätzlichen Leistungen notwendig sind.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 115 976,20 € für Tasimelton. Diese Angaben sind plausibel.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU erwartet einen Marktanteil von 5 % bis 10 % der gesamten GKV-Zielpopulation. Er begründet diese Einschätzung einerseits mit der Unsicherheit hinsichtlich des Umfangs der Zielpopulation und zusätzlich mit der unterschiedlichen Krankheitslast der Patienten und der damit verbundenen differierenden Notwendigkeit zur Behandlung der Patienten.

## **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist in beiden Rechenwegen des pU mit Unsicherheit versehen. Diese resultiert aus der unsicheren epidemiologischen Datenlage und den beschriebenen methodischen Mängeln.

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten pro Patient für Tasimelton sind plausibel.

#### 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

##### 4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Tasimelteon wird angewendet bei völlig blinden Erwachsenen zur Behandlung des Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms (Non-24).

##### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

##### 4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Tasimelteon	völlig blinde Erwachsene mit Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom (Non-24)	6911 <sup>a</sup>	Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist mit Unsicherheit versehen. Diese resultiert aus der unsicheren epidemiologischen Datenlage und den beschriebenen methodischen Mängeln.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

##### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Tasimelteon	völlig blinde Erwachsene mit Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom (Non-24)	115 976,20 <sup>a</sup>	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten pro Patient für Tasimelteon sind plausibel.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

##### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten.

## 5 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 24.08.2016 [Zugriff: 31.08.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1243/VerfO\\_2016-03-17\\_iK-2016-08-23.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1243/VerfO_2016-03-17_iK-2016-08-23.pdf).
2. Vanda Pharmaceuticals. Hetlioz 20 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 08.2016 [Zugriff: 15.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit [online]. [Zugriff: 27.05.2016]. URL: [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html).
4. Flynn-Evans EE, Tabandeh H, Skene DJ, Lockley SW. Circadian rhythm disorders and melatonin production in 127 blind women with and without light perception. *J Biol Rhythms* 2014; 29(3): 215-224.
5. Lockley SW, Skene DJ, Arendt J, Tabandeh H, Bird AC, DeFrance R. Relationship between melatonin rhythms and visual loss in the blind. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(11): 3763-3770.
6. Sack RL, Lewy AJ, Blood ML, Keith LD, Nakagawa H. Circadian rhythm abnormalities in totally blind people: incidence and clinical significance. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(1): 127-134.
7. Finger RP, Bertram B, Wolfram C, Holz FG. Blindheit und Sehbehinderung in Deutschland: leichter Rückgang der Prävalenz. *Dtsch Arztebl* 2012; 109(27-28): 484-489.
8. Czeisler CA, Shanahan TL, Klerman EB, Martens H, Brotman DJ, Emens JS et al. Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light. *N Engl J Med* 1995; 332(1): 6-11.

## Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Claessens, Daniela	nein	ja/nein	ja/nein	nein/nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>3</sup>, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

---

<sup>3</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>3</sup>, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?