

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Idebenon (Raxone[®])

Santhera Pharmaceuticals

Modul 4

*Behandlung von Sehstörungen bei Jugendlichen und
Erwachsenen mit LHON*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.09.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	26
4.2.1 Fragestellung.....	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	29
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	31
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	33
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	34
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	34
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	35
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	40
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	41
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	43
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	44
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	46
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	46
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	47
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	50
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	52
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	59
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	60
4.3.1.3.1 Beste Verbesserung der Sehschärfe – RCT.....	61
4.3.1.3.1.1 Veränderung der besten Sehschärfe – RCT.....	66
4.3.1.3.1.2 Veränderung der Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn– RCT.....	69
4.3.1.3.1.3 Veränderung der Sehschärfe aller Augen – RCT.....	72

4.3.1.3.1.5	Anteil Patienten/Augen mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR – RCT	75
4.3.1.3.1.6	Anteil Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR – RCT	78
4.3.1.3.1.7	Anteil Patienten mit CRR vom Studienbeginn – RCT	81
4.3.1.3.1.8	Anteil Patienten mit CRR vom Nadir – RCT	84
4.3.1.3.1.9	Responderanalyse für Patienten mit „off-chart“ Sehschärfe zu Studienbeginn – RCT	86
4.3.1.3.1.10	Farbkontrastsensitivität – RCT	89
4.3.1.3.1.11	Anteil von Patienten mit UE – RCT	91
4.3.1.3.1.12	Anteil von Patienten mit SUE – RCT	99
4.3.1.3.1.13	Therapieabbrüche aufgrund von UE – RCT	101
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	102
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	108
4.3.2	Weitere Unterlagen	112
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	112
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	112
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	112
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	113
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	113
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	115
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	116
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	116
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	116
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	117
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	117
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	118
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	118
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	118
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	119
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	119
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	120
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	123
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	123
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	137
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	137
4.3.2.3.3.1	Veränderung der besten Sehschärfe – weitere Untersuchungen	137
4.3.2.3.3.2	Ergebnisse Veränderung der Sehschärfe beider Augen/des besten Auges	140
4.3.2.3.3.3	Ergebnisse des Expanded-Access-Programms SNT-EAP-001	141
4.3.2.3.3.4	Ergebnisse des Case Record Survey SNT-IR-006	142
4.3.2.3.3.5	Ergebnisse aus der Literatur	144

4.3.2.3.3.6	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	144
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	145
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	152
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	152
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	153
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	156
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	156
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	156
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	156
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	157
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	158
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	159
4.7	Referenzliste.....	161
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		165
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		170
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		172
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		173
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		184
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		210

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien.....	15
Tabelle 4-2: Zusammenfassung Ergebnisse zur Wirksamkeit	19
Tabelle 4-3: Zusammenfassung Ergebnisse zur Sicherheit.....	23
Tabelle 4-4: Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens	25
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien der systematischen Recherche zum Arzneimittel.....	30
Tabelle 4-6: Nicht dargestellte Endpunkte der Studie SNT-II-003.....	40
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-9: Relevante Publikationen aus der bibliographischen Literaturrecherche.....	50
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Beste Verbesserung der Sehschärfe“.....	62
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Beste Verbesserung der Sehschärfe“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-19: Baseline Messungen der Sehschärfe in LogMAR Einheiten für die ITT Population.....	64
Tabelle 4-20: Baseline Messungen der Sehschärfe in LogMAR Einheiten für die ITT Population für das beste und schlechteste Auge.....	64
Tabelle 4-21: Ergebnisse für die Auswertung des Endpunkts beste Verbesserung der Sehschärfe nach 24 Wochen aus RCT SNT-II-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Veränderung der besten Sehschärfe“	66

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der besten Sehschärfe“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Veränderung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen aus RCT SNT-II-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Veränderung der Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn	69
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Veränderung der Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn aus RCT SNT-II-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	71
Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Veränderung der Sehschärfe aller Augen“	72
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Sehschärfe aller Augen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Veränderung der Sehschärfe aller Augen nach 24 Wochen aus RCT SNT-II-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Anteil Patienten/Augen mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR“	75
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil Patienten/Augen mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Anteil Patienten/Augen mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR“ nach 24 Wochen aus RCT SNT-II-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Anteil Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR“	78
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Anteil Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR“ nach 24 Wochen aus RCT SNT-II-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Anteil Patienten mit CRR vom Studienbeginn“.....	81
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil Patienten mit CRR vom Studienbeginn“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Anteil Patienten mit CRR vom Studienbeginn“ nach 24 Wochen aus RCT SNT-II-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Anteil Patienten mit CRR vom Nadir“.....	84
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil Patienten mit CRR vom Nadir“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Anteil Patienten mit CRR vom Nadir“ nach 24 Wochen aus RCT SNT-II-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Responderanalyse für Patienten mit „off-chart“ Sehschärfe zu Studienbeginn“	86
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Responderanalyse für Patienten mit „off-chart“ Sehschärfe zu Studienbeginn“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Responderanalyse für Patienten mit „off-chart“ Sehschärfe zu Studienbeginn“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Farbkontrastsensitivität“	89
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Farbkontrastsensitivität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Farbkontrastsensitivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-49: Operationalisierung von „Anteil von Patienten mit UE“	91
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil von Patienten mit UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Anteil von Patienten mit UE“ aus RCT SNT-II-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Intensität der UE aus RCT SNT-II-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-53: Ergebnisse für UE, die von mindestens 2 Patienten eines Behandlungsarmes berichtet wurden aus RCT SNT-II-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Behandlungsbedingte UE aus RCT SNT-II-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Anteil von Patienten mit SUE“	99
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil von Patienten mit SUE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Anteil von Patienten mit SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-58: Operationalisierung von „Therapieabbrüchen aufgrund von UE“	101
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-61: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Mutationstyp für den Endpunkt „Beste Verbesserung der Sehschärfe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104

Tabelle 4-62: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Auftreten der Krankheit für den Endpunkt „Beste Verbesserung der Sehschärfe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-63: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Mutationstyp für den Endpunkt „Veränderung der besten Sehschärfe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-64: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Mutationstyp für den Endpunkt „Veränderung der besten Sehschärfe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-65: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Erkrankungsbeginn, Mutationstyp, Alter und Raucherstatus für den Endpunkt CRR (Woche 24) seit Studienbeginn aus der SNT-II-003 (mITT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	113
Tabelle 4-67: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	113
Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	114
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	114
Tabelle 4-70: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	115
Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	117
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	117
Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	118
Tabelle 4-74: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-75: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-76: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-77: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-78: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-79: Demographische Charakteristika zum Studienbeginn (Total Efficacy Population).....	131
Tabelle 4-80: Demographische Charakteristika zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (Total Efficacy Population)	132

Tabelle 4-81: Erkrankungsbezogene Charakteristika zum Studienbeginn (Total Efficacy Population).....	133
Tabelle 4-82: Erkrankungsbezogene Charakteristika zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (Total Efficacy Population)	133
Tabelle 4-83: Charakterisierung der Studienpopulation von SNT-EAP-001.....	134
Tabelle 4-84: Charakterisierung der Studienpopulation von SNT-IR-006	136
Tabelle 4-85: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Tabelle 4-86: Operationalisierung von Veränderung der besten Sehschärfe – weitere Untersuchungen	138
Tabelle 4-87: Veränderung der besten Sehschärfe in SNT-II-003 und SNT-II-003-OFU (Total Efficacy Population)	139
Tabelle 4-88: Operationalisierung von Veränderung der Sehschärfe beider Augen/des besten Auges – weitere Untersuchungen.....	140
Tabelle 4-89: Operationalisierung von Endpunkten SNT-EAP-001 – weitere Untersuchungen	141
Tabelle 4-90: Operationalisierung der Endpunkte in SNT-IR-006 – weitere Untersuchungen	142
Tabelle 4-91: Operationalisierung von Literatur – weitere Untersuchungen.....	144
Tabelle 4-92: Analyse ausgewählter Endpunkte über SNT-II-003, Expanded-Access-Programm und Case Record Survey.....	146
Tabelle 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	156
Tabelle 4-94: Liste der eingeschlossenen Studien	159
Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SNT-II-003	185
Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SNT-II-003-OFU	198
Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SNT-EAP-001	204
Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CRS, SNT-IR- 006	207
Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SNT-II-003	211
Tabelle 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SNT-II-003-OFU	226
Tabelle 4-101 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SNT-EAP-001.....	230
Tabelle 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SNT-IR-006	235

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Erklärung der Sehschärfe-Endpunkte	17
Abbildung 4-2: Präspezifizierte Endpunkte (primärer und wichtigster sekundärer)	39
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..	49
Abbildung 4-4: Veränderung der besten Sehschärfe über die Zeit	140
Abbildung 4-5: Erklärung der Sehschärfe-Endpunkte: Vergleich der Sehschärfe-Daten aus EAP und CRS	147
Abbildung 4-6: Odds Ratios für den Vergleich zwischen allen Idebenon-Patienten (SNT- II-003 und EAP) und allen unbehandelten Patienten (SNT-II-003 und CRS)	150
Abbildung 4-7: Odds Ratios für den Vergleich zwischen SNT-II-003 Idebenon-Gruppe und SNT-II-003 Placebo-Gruppe	151
Abbildung 4-8: Flow-Chart der Patienten in SNT-II-003	197

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	Analysis of Covariance/Kovarianzanalyse
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
BIOP AG	Biometrical Practice AG
BMI	Body Mass Index
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CF	Counting Fingers/Fingerzählen
CGIC	Clinical Global Impression of Change
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use/Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Forms
CRO	Contract Research Organisation
CRR	Clinically Relevant Recovery/klinisch relevante Verbesserung
CRS	Case Record Survey
CRW	Clinically Relevant Worsening/klinisch relevante Verschlechterung
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EAP	Expanded-Access-Programm
EC	European Commission/Europäische Kommission
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EP	Efficacy Population
EPAR	European Public Assessment Report
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EU	Europäische Union

EuCTR	EU Clinical Trials Register
EVICR	European Vision Institute Clinical Research
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HM	Hand Motion/Handbewegung
HRQOL	Health-Related Quality of Life/gesundheitsbezogene Lebensqualität
ICTRP Search Portal	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
KI	Konfidenzintervall
LHON	Lebersche hereditäre Optikusneuropathie
LOCF	Last Observation Carried Forward/Methode für Datenimputationen
logMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution/Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens
LP	Light Perception/Lichtwahrnehmung
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mITT	modified Intention-To-Treat Population
MMRM	Mixed-Model Repeated Measures/gemischtes Model mit wiederholten Messungen
MTC	Mixed Treatment Comparison
mtDNA	mitochondriale Desoxyribonukleinsäure
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten in der Analyse
n	Patienten mit Ereignis
NHOP	Natural History Outcomes Population
NHP	Natural History Population
OC	Observed Cases/beobachtete Fälle
OFU	Observational Follow-Up/Beobachtungsstudie
OR	Odds Ratio
PASS	Post-Authorisation Sicherheitsstudie
per os	durch den Mund
PharmNetBund	Portal für Arzneimittelinformationen des Bundes und der Länder

PP	Per Protocol Population
RCT	Randomized Controlled Trial
RHODOS/ RHODOS OFU	Studienbezeichnung der SNT-II-003 OFU = Observational Follow-Up, Beobachtungsstudie
RR	Relatives Risiko
SAWP	Scientific Advice Working Party
sCRR	spontaneous Clinically Relevant Recovery/spontane klinisch relevante Verbesserung
sCRR	spontaneous Clinically Relevant Recovery/spontane klinisch relevante Verbesserung
SD	Standard Deviation/Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class/System-Organ-Klasse
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom of Great Britain/Vereinigtes Königreich Großbritannien
USA	United States of America/Vereinigten Staaten von Amerika
VA	Visual Acuity/Sehschärfe
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
vs.	versus
WHO	World Health Organization/Weltgesundheitsorganisation
z. T.	zum Teil
z. B.	zum Beispiel

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Idebenon wird bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie (LHON) zur Behandlung von Sehstörungen angewendet. Seit dem 15.02.2007 ist Idebenon mit einer Orphan Drug Designation als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden durch die European Medicines Agency (EMA) ausgewiesen [1].

Gemäß § 35a (1) S.10 SGB V gilt der Zusatznutzen für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, durch die Zulassung bereits als belegt. Gemäß § 12 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ist das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein Zusatznutzen besteht, im Rahmen des Dossiers nachzuweisen [2]. Die Bewertung erfolgt auf Basis der Zulassungsunterlagen und zulassungsrelevanten Studien.

Datenquellen

Um das Ausmaß des Zusatznutzens einer Idebenon-Therapie darzulegen, werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Zulassungsstudien dargestellt. Um für die besonders seltene Erkrankung LHON und die Therapie mit Idebenon jegliche verfügbare Evidenz heranzuziehen, erfolgte eine umfassende Recherche zum Arzneimittel in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials, ICTRP Search Portal der WHO und PharmaNetBund. In Ergänzung zu den von Santhera Pharmaceuticals übermittelten Studien wurde in Literaturdatenbanken nach weiteren randomisierten klinischen Studien und zusätzlicher Evidenz recherchiert. Es erfolgte eine Prüfung aller als relevant identifizierten Studien für eine Nutzenbewertung.

Im Rahmen dieser Recherchen wurde nur die randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase II-Studie identifiziert, die als pivotale Studie (SNT-II-003) der Zulassung diene sowie eine offene Beobachtungsstudie, die sich als Follow-up an das RCT anschloss (SNT-II-003-OFU). Zusätzlich wurden Daten aus einem Expanded-Access-Programm (SNT-EAP-001), einem Case Record Survey (SNT-IR-001) und weiterer verfügbarer Literatur herangezogen. Als Datenquellen für das Nutzendossier wurden die vollständigen Studienberichte bzw. aktuelle Reports der laufenden Untersuchungen verwendet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien sind in der nachfolgenden Tabelle 4-1 aufgeführt. Alle Studien, die den Einschlusskriterien genügten und kein Ausschlusskriterium erfüllten, wurden als relevant betrachtet.

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien

Abkürzung	Kriterium	Beschreibung
E1	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E2	Patientenpopulation (Indikation)	Behandlung von Sehestörungen bei Jugendlichen und Erwachsenen mit LHON (Lebersche hereditäre Optikusneuropathie)
E3	Intervention	Idebenon gemäß Fachinfo: 900 mg Idebenon pro Tag (300 mg, dreimal täglich)
E4	Vergleichstherapie	keine Einschränkung
E5	Studiendauer	keine Einschränkung
E6	Publikationssprache	keine Einschränkung
E7	Vollpublikation verfügbar	ja (Studienbericht oder anderer ausreichender Ergebnisbericht)
A1	Doppelpublikation	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A = Ausschlusskriterium, E = Einschlusskriterium		

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise von eingeschlossenen Studien erfolgte in zwei Schritten:

Das Verzerrungspotenzial der Studien und der Endpunkte wurde auf Basis der Methoden des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) [3] und der Verfahrensordnung des G-BA [2] für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie systematisch extrahiert und bewertet.

Das eingeschlossene RCT wurde anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements (2010) methodisch charakterisiert. Für die weiteren Untersuchungen folgte die Bewertung der Items 3 bis 17 des STROBE-Statements (2007) (s. Anhang 4-E).

Dazu wurden endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet. Es erfolgte für alle Untersuchungen eine abschließende Beurteilung der Verzerrungsaspekte auf Studien- sowie speziell für das RCT auf Endpunktebene. Die Kriterien zur Beurteilung wurden entsprechend der Vorgaben im Anhang 4-F umfassend dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Bei allen Sehschärfe-Endpunkten der Studie SNT-II-003 diene logMAR als Maßeinheit. Definitionsgemäß ist die Sehschärfe eine dimensionslose Zahl mit relativem Bezug zur Größe 1' (1 Winkelminute), wobei die normale Sehschärfe von 1,0 bedeutet, dass zwei Objektpunkte, die unter einem Sehwinkel von 1 Winkelminute erscheinen, getrennt erkannt werden können [4]. Die Angabe des Visus als Logarithmus von MAR, also der logMAR-Visus ist vor allem im wissenschaftlichen Kontext verbreitet. MAR steht hierbei für "Minimum Angle of Resolution" in Bogenminuten und ist der Kehrwert der Sehschärfe. Bei abnehmendem Visus werden die logMAR-Werte größer, wobei die Grenze zur Blindheit bei 1,0 logMAR liegt.

Für alle präspezifizierten Endpunkte wurde neben der ITT-Population (Intention-To-Treat) auch die mITT-Population (modified ITT) ausgewertet. Diese Modifikation betraf den Ausschluss eines Patienten, der in den Placebo-Arm randomisiert wurde. Aufgrund einer spontanen Verbesserung seines Visus, noch bevor die Einnahme der Studienmedikation begann, wurde dieser Patient als „natural history confounder“ ausgeschlossen.

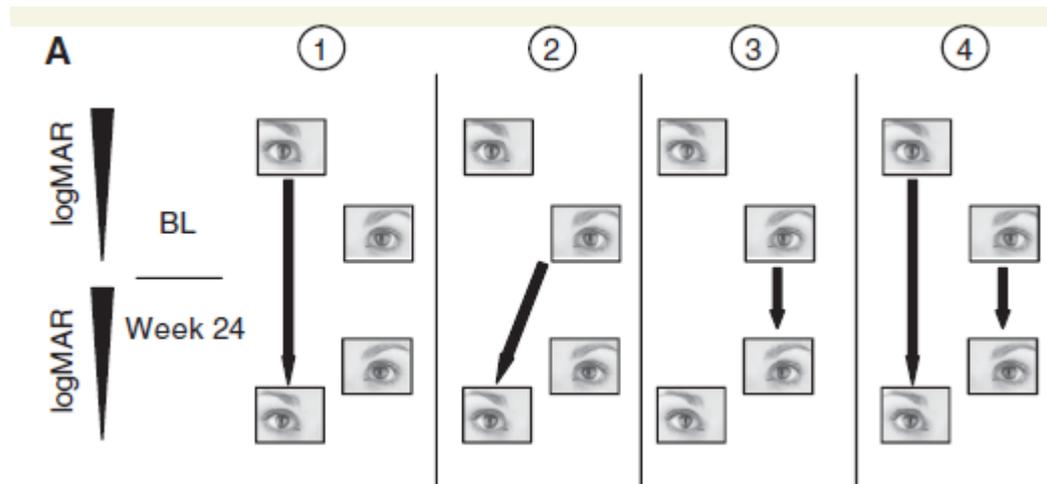
Ergebnisse aus dem RCT

Zusammenfassend lässt sich feststellen: In der pivotalen Studie SNT-II-003 konnte ein Effekt zugunsten von Idebenon in den Untersuchungen zur Sehschärfe beobachtet werden. Das gute Sicherheitsprofil und die Verträglichkeit von Idebenon für LHON-Patienten stützen den Vorteil gegenüber Placebo in den Wirksamkeitsdaten.

- (1) Der primäre Endpunkt gibt für jeweils ein Auge des Patienten die beste Verbesserung der Sehschärfe als Veränderung in logMAR zwischen Studienbeginn und Woche 24 an (s. Abbildung 4-1, Bild (1)). In der Studie SNT-II-003 zeigte sich eine stärkere, jedoch nicht signifikante Verbesserung in der Idebenon- verglichen mit der Placebo-Gruppe (s. auch Tabelle 4-2).
- (2) Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Veränderung der besten Sehschärfe. Dies ist für den Patienten besonders relevant, da das Auge mit der besten Sehschärfe die Sehleistung trägt. Das Empfinden des Patienten richtet sich also nach der Sehfähigkeit seines besseren Auges. Bei einer zunehmenden Visusminderung kann auch das zuvor bessere Auge schließlich das schlechtere Auge des Patienten werden (s. Abbildung 4-1 Bild (2)). Es wurde in der mITT-Population ein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung der besten Sehschärfe zwischen den Behandlungsgruppen in Woche 24 von -0,160 logMAR (entspricht 8 Buchstaben, $p = 0,0152$) gemessen.
- (3) In einem weiteren sekundären Endpunkt wurde die Veränderung der Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn gemessen. Dies verfolgt die Entwicklung des Auges, das für den Patienten zu Studienbeginn das wichtigste Auge darstellt, weil es über die beste Sehschärfe verfügt (s. Abbildung 4-1, Bild (3)). In der mITT-Population konnte ein signifikanter Effekt für Idebenon gemessen werden ($p = 0,0126$). Hier lag der Unterschied zwischen den Gruppen bei -0,165 logMAR (entspricht 8 Buchstaben).

- (4) Die Veränderung der Sehschärfe wurde in einem weiteren sekundären Endpunkt für alle Augen in der Population bestimmt, wobei beide Augen eines Patienten unabhängig voneinander bewertet wurden. Die Augen in der Idebenon-Gruppe zeigten konsistent Verbesserungen und die der Placebo-Gruppe Verschlechterungen. In Woche 24 betrug der signifikante Unterschied zwischen den Behandlungen -0,138 logMAR (entspricht +6 Buchstaben, $p = 0,0014$).

Abbildung 4-1: Erklärung der Sehschärfe-Endpunkte



Sehschärfe-Endpunkte (Pfeile) von Studienbeginn bis Woche 24 aus Klopstock *et al.* 2011 [5]

- (1) Primärer Endpunkt – Beste Verbesserung der Sehschärfe (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.1)
- (2) Wichtigster sekundärer Endpunkt – Veränderung der besten Sehschärfe (1 Wert pro Patient) (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.2)
- (3) Veränderung der Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.3)
- (4) Veränderung der Sehschärfe aller Augen (beide Augen eines Patienten wurden unabhängig voneinander bewertet) (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.4)

BL = Baseline/Studienbeginn; CF = Counting Fingers/Fingerzählen; HM = Hand Motion/Handbewegung; LP = Light Perception/Lichtwahrnehmung.

In der Studie SNT-II-003 wurden auch die Anteile der Patienten bestimmt, die eine Verbesserung der Sehschärfe um ein definiertes Maß erreichten. Es gab einen numerisch höheren Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe von mindestens 0,2 logMAR in Woche 24 in der Idebenon-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die Differenzen in der ITT- sowie der mITT-Population waren jedoch statistisch nicht signifikant.

Zusätzlich wurde der Anteil von Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR bestimmt. Dieser war definiert als der Anteil der Patienten, bei denen sich die Sehschärfe in dem ursprünglich am wenigsten betroffenen Auge (Auge $\leq 0,5$ logMAR bei Studienbeginn) auf 1,0 logMAR oder mehr verschlechterte. Bei sehr wenigen Patienten wies das weniger betroffene Auge einen logMAR-Wert von $\leq 0,5$ zu Studienbeginn auf ($N = 8$ in ITT und mITT). Eine Verschlechterung auf 1,0 logMAR wurde für keinen der 6 Patienten der Idebenon-Gruppe dokumentiert, jedoch bei den beiden Patienten, die Placebo erhielten ($p = 0,036$, $RR = 0,02$, 95 % KI [0,00, 1,01]).

Weitere sekundäre Endpunkte betrafen die klinisch relevanten Verbesserungen (CRR) und wurden *post hoc* nur für die mITT-Population erhoben. Diese Verbesserungen waren für Patienten, die zum Studienbeginn besonders schlecht sehen konnten und nur Fingerzählen, Handbewegungen oder Lichtwahrnehmung erfassten und damit in die "off-chart" Sehschärfe-Kategorie fielen, definiert als die Fähigkeit, mindestens 5 Buchstaben auf der ETDRS-Sehprobentafel bei der folgenden Untersuchung lesen zu können. Bei Patienten mit Sehschärfe "on-chart" (Lesen von Buchstaben auf einer Tafel) zum Studienbeginn ist CRR definiert als die Fähigkeit, mindestens 10 weitere Buchstaben auf der ETDRS-Sehprobentafel zum Zeitpunkt der Untersuchung im Vergleich zum Studienbeginn lesen zu können. Der Anteil der Patienten in der mITT-Population, deren Sehschärfe sich um ein klinisch relevantes Maß seit Studienbeginn verbessert hatte, war signifikant höher in der Idebenon-Gruppe als in der Placebo-Gruppe (30,2 % vs. 7,1 %, $p = 0,0234$, $RR = 0,18$, 95 % KI [0,04, 0,84]).

Als Ausgangsmessung diente in einer anderen Analyse die Messung, bei der die schlechteste Sehschärfe eines Patienten ermittelt wurde (Nadir). Das Erreichen einer CRR vom Nadir der Sehschärfe war signifikant höher für den Anteil der Patienten aus der Idebenon-Gruppe (34,0 %) verglichen mit dem Anteil derer, die dies in der Placebo-Gruppe erreichten (10,7 %, $p = 0,0321$, $RR = 0,23$, 95 % KI [0,06, 0,88]).

Ein bedeutender, klinisch relevanter Vorteil von Idebenon gegenüber Placebo konnte für Patienten beobachtet werden, die zu Studienbeginn in die „off-chart“-Kategorie fielen und sich zu „on-chart“ verbesserten (7/25 in der Idebenon und 0/13 in der Placebo-Gruppe, $p = 0,0722$). Für die Anzahl der Augen, die sich in dieser Kategorie verbesserten, war das Ergebnis signifikant zugunsten von Idebenon ($p = 0,0078$).

Für die mITT-Population wurde an einem Studienzentrum die Veränderung der Farbkontrastsensitivität in beiden Augen gemessen. Es gab in der Placebo-Gruppe eine stärkere Verschlechterung der Rot-Grün-Wahrnehmung seit Studienbeginn als in der Idebenon-Gruppe. Der Unterschied in Woche 24 erreichte statistische Signifikanz ($p = 0,0200$). Für die Wahrnehmung der Farben Gelb-Blau konnte eine Verbesserung in der Idebenon-Gruppe und ein gegenteiliger Effekt in der Placebo-Gruppe beobachtet werden. In Woche 24 konnte ein signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon gezeigt werden ($p = 0,0019$).

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zur Wirksamkeit ist in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung Ergebnisse zur Wirksamkeit

Endpunkt	Maß	Ergebnis ITT-Population		Ergebnis mITT-Population	
		Idebenon	Placebo	Idebenon	Placebo
Beste Verbesserung der Sehschärfe nach 24 Wochen aus RCT SNT-II-003	logMAR [95 % KI] (geschätzte Veränderung in Buchstaben)	-0,135 [-0,216, -0,054] (+6 Buchstaben)	-0,071 [-0,176, 0,034] (+3 Buchstaben)	-0,136 [-0,212, -0,060] (+6 Buchstaben)	-0,036 [-0,137, 0,065] (+1 Buchstaben)
	Differenz MW ± SD [95 % KI] (Veränderung in Buchstaben)	-0,064 ± 0,061 [-0,184, 0,055] (3 Buchstaben) p-Wert: 0,291		-0,100 ± 0,058 [-0,214, 0,014] (5 Buchstaben) p-Wert: 0,0862	
Veränderung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen aus RCT SNT-II-003	logMAR [95 % KI] (geschätzte Veränderung in Buchstaben)	-0,035 [-0,126, 0,055] (+1 Buchstaben)	0,085 [-0,032, 0,203] (-4 Buchstaben)	-0,037 [-0,123, 0,049] (+1 Buchstaben)	0,123 [0,010, 0,237] (-6 Buchstaben)
	Differenz MW ± SD [95 % KI] (Veränderung in Buchstaben)	-0,120 ± 0,068 [-0,2546, 0,0137] (6 Buchstaben) p-Wert: 0,078		-0,160 ± 0,065 [-0,289, -0,031] (8 Buchstaben) p-Wert: 0,0152	
Veränderung der Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn gemessen in Woche 24	logMAR [95 % KI] (geschätzte Veränderung in Buchstaben)	-0,030 [-0,120, 0,060] (+1 Buchstaben)	0,098 [-0,020, 0,215] (-4 Buchstaben)	-0,032 [-0,118, 0,053] (+1 Buchstaben)	0,133 [0,019, 0,246] (-6 Buchstaben)
	Differenz MW ± SD [95 % KI] (Veränderung in Buchstaben)	-0,128 ± 0,068 [-0,262, 0,006] (6 Buchstaben) p-Wert: 0,061		-0,165 ± 0,065 [-0,294, -0,036] (8 Buchstaben) p-Wert: 0,0126	
Veränderung der Sehschärfe aller Augen nach 24 Wochen aus RCT SNT-II-003	logMAR [95 % KI] (geschätzte Veränderung in Buchstaben)	0,054 [-0,114, 0,005] (+2 Buchstaben)	0,046 [-0,032, 0,123] (-2 Buchstaben)	-0,056 [-0,112, -0,000] (+2 Buchstaben)	0,82 [0,008, 0,156] (-4 Buchstaben)
	Differenz MW ± SD [95 % KI] (Veränderung in Buchstaben)	-0,100 ± 0,045 [-0,188, -0,012] (5 Buchstaben) p-Wert: 0,026		-0,138 ± 0,043 [-0,222, -0,054] (6 Buchstaben) p-Wert: 0,0014	
Anteil von Patienten/Augen mit Verbesserung der Sehschärfe ≥ 0,2 logMAR aus RCT SNT-II-003					
Verbesserung in „Beste Verbesserung der Sehschärfe“	Anzahl (%)	20 von 53 (37,7)	7 von 29 (24,1)	20 von 53 (37,7)	6 von 28 (21,4)

Endpunkt	Maß	Ergebnis ITT-Population		Ergebnis mITT-Population	
		Idebenon	Placebo	Idebenon	Placebo
	p-Wert	p-Wert: 0,231		p-Wert: 0,2104	
	RR [95 % KI]	0,53 [0,19; 1,45]		0,45 [0,16; 1,30]	
	OR [95 % KI]	0,64 [0,31; 1,33]		0,57 [0,26; 1,25]	
	ARR [95 % KI]	-0,14 [-0,34; 0,07]		-0,16 [-0,36; 0,04]	
Verbesserung in „Beste Sehschärfe“	Anzahl (%)	14 von 53 (26,4)	5 von 29 (17,2)	14 von 53 (26,4)	4 von 28 (17,2)
	p-Wert	p-Wert: 0,420		p-Wert: 0,2685	
	RR [95 % KI]	0,58 [0,19; 1,82]		0,46 [0,14; 1,58]	
	OR [95 % KI]	0,65 [0,26; 1,63]		0,54 [0,20; 1,49]	
	ARR [95 % KI]	-0,09 [-0,27; 0,09]		-0,12 [-0,30; 0,05]	
Verbesserung der Sehschärfe für alle Augen	Anzahl (%)	30 von 106 (28,3)	10 von 58 (17,2)	30 von 106 (28,3)	8 von 56 (14,3)
	p-Wert	p-Wert: 0,131		p-Wert: 0,0522	
	RR [95 % KI]	0,53 [0,24; 1,18]		0,42 [0,18; 1,00]	
	OR [95 % KI]	0,61 [0,32; 1,16]		0,50 [0,25; 1,03]	
	ARR [95 % KI]	-0,11 [-0,24; 0,02]		-0,14 [-0,27; -0,01]	

Endpunkt	Maß	Ergebnis ITT-Population		Ergebnis mITT-Population	
		Idebenon	Placebo	Idebenon	Placebo
Anteil Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR nach 24 Wochen aus RCT SNT-II-003	Anzahl (%)	0 von 6 (0)	2 von 2 (100)	0 von 6 (0)	2 von 2 (100)
	p-Wert RR [95 % KI] OR [95 % KI] ARR [95 % KI]	p-Wert: 0,036 0,02 [0,00, 1,01] 0,09 [0,01, 1,30] -1,00 [-1,46, -0,54]		p-Wert: 0,036 0,02 [0,00, 1,01] 0,09 [0,01, 1,30] -1,00 [-1,46, -0,54]	
Anteil Patienten mit CRR vom Studienbeginn nach 24 Wochen aus RCT SNT-II-003	Anzahl (%)	n. a.	n. a.	16 (30,2)	2 (7,1)
	p-Wert RR [95 % KI] OR [95 % KI] ARR [95 % KI]			p-Wert: 0,0234 0,18 [0,04, 0,84] 0,24 [0,06, 0,96] -0,23 [-0,39, -0,07]	
Anteil Patienten mit CRR vom Nadir nach 24 Wochen aus RCT SNT-II-003	Anzahl (%)	n. a.	n. a.	18 (34,0)	3 (10,7)
	p-Wert RR [95 % KI] OR [95 % KI] ARR [95 % KI]			p-Wert: 0,0321 0,23 [0,06, 0,88] 0,32 [0,10, 0,98] -0,23 [-0,40, -0,06]	
Responderanalyse für Patienten mit „off-chart“ Sehschärfe zu Studienbeginn					
Patienten, mit Sehschärfe "off-chart" zu Studienbeginn (ITT und mITT identisch)	In Woche 24 fähig, mindestens 5 Buchstaben der Sehprobentafel mit zumindest einem Auge zu lesen	7 von 25 (28,0%)	0 von 13 (0,0%)	7 von 25 (28,0%)	0 von 13 (0,0%)
	p-Wert RR [95 % KI] OR [95 % KI] ARR [95 % KI]	p-Wert: 0,0722 0,09 [0,00, 1,74] 0,12 [0,01, 2,01] -0,28 [-0,48, -0,08]		p-Wert: 0,0722 0,09 [0,00, 1,74] 0,12 [0,01, 2,01] -0,28 [-0,48, -0,08]	
Augen mit Sehschärfe "off-chart" zu Studienbeginn (ITT und mITT identisch)	In Woche 24 fähig, mindestens 5 Buchstaben der Sehprobentafel zu lesen	12 von 61 (19,7%)	0 von 29 (0,0%)	12 von 61 (19,7%)	0 von 29 (0,0%)
	p-Wert	p-Wert: 0,0078		p-Wert: 0,0078	

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

Endpunkt	Maß	Ergebnis ITT-Population		Ergebnis mITT-Population	
		Idebenon	Placebo	Idebenon	Placebo
	RR [95 % KI]	0,07 [0,00, 1,18]		0,07 [0,00, 1,18]	
	OR [95 % KI]	0,08 [0,01, 1,35]		0,08 [0,01, 1,35]	
	ARR [95 % KI]	-0,20 [-0,31, -0,09]		-0,20 [-0,31, -0,09]	
Farbkontrastsensitivität Veränderung von Studienbeginn bis Woche 24 (Auswertung monozentrisch für 54 Idebenon- und 20 Placebo-Patienten)					
Protan	% Farbkonfusion [95 % KI]	0,991 [-4546,5; 153]	8,540 [1,188; 15,899]		
	Differenz MW ± SD [95 % KI]	-7,550 ± 3,209 [-13,894; -1,205]			
		p-Wert: 0,0200			
Tritan	% Farbkonfusion [95 % KI]	-7413 [-16.671; 1,844]	9,123 [-3,071; 21,316]		
	Differenz MW ± SD [95 % KI]	-16,536 ± 5,225 [-26,867; -6,206]			
		p-Wert: 0,0019			
KI = Konfidenzintervall, n. a. = Nicht verfügbar (not available) , RR = relatives Risiko, OR = Odds Ratio, ARR = absolute Risikoreduktion, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, Standardfehler					

In der Studie SNT-II-003 wurden alle unerwünschten Ereignisse (UE) mit Angabe der Ausprägungsintensitäten (mild, moderat oder schwer) erfasst. Von den 85 Patienten, die für die Auswertung der Sicherheitsparameter herangezogen wurden, hatten 49 der Idebenon- (89,1 %) und 26 der Placebo-Patienten (86,7 %) ein UE. In der Idebenon-Gruppe wurden 4 Ereignisse als behandlungsbedingt und 2 Ereignisse als schwer bezogen auf die Ausprägung eingestuft (s. auch Tabelle 4-3). Während der Studienperiode gab es keinen Todesfall. Pro Behandlungsgruppe trat je ein schwerwiegendes UE (SUE) auf, jedoch wurde keines dieser Ereignisse durch den behandelnden Arzt als therapiebedingt eingestuft. Es gab keinen Hinweis auf einen Effekt von Idebenon auf hämatologische oder klinische Parameter und es konnten keine behandlungsbedingten, klinisch auffälligen Vitalzeichen oder EKG-Werte festgestellt werden.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung Ergebnisse zur Sicherheit

Endpunkt	Safety Population		p-Wert	RR OR ARR [95 % KI]
	Idebenon Anzahl (%)	Placebo Anzahl (%)		
Unerwünschte Ereignisse aus RCT SNT-II-003				
Patienten mit mindestens 1 UE	49 (89,1)	26 (86,7)	0,737	1,26 [0,33, 4,85] 1,03 [0,87, 1,22] 0,02 [-0,12, 0,17]
Davon Patienten mit mindestens 1 behandlungsbedingten UE	4 (7,3)	1 (3,3)	0,652	2,27 [0,24, 21,33] 2,18 [0,26, 18,65] 0,04 [-0,05, 0,13]
Patienten mit mindestens 1 schweren UE	2 (3,6)	0	0,538	2,85 [0,13, 61,33] 2,77 [0,14, 55,84] 0,04 [-0,03, 0,11]
Davon Patienten mit mindestens 1 behandlungsbedingten schweren UE	1 (1,8)	0	1,000	1,68 [0,07, 42,49] 1,66 [0,07, 39,55] 0,02 [-0,04, 0,08]
Todesfälle	0	0		nicht schätzbar
Patienten mit SUE, die zum Studienabbruch führten	0	0		nicht schätzbar
Patienten mit anderen SUE, die nicht zum Studienabbruch führten	1 (1,8)	1 (3,3)	1,000	0,54 [0,03, 8,90] 0,55 [0,04, 8,41] -0,02 [-0,09, 0,06]
Patienten mit nicht-schwerwiegenden UE, die zum Studienabbruch führten	1 (1,8)	0	1,000	1,68 [0,07, 42,49] 1,66 [0,07, 39,55] 0,02 [-0,04, 0,08]

Quelle: [6, Tabelle 45]

Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Aus der Follow-Up Studie SNT-II-003-OFU geht hervor, dass die Gruppe von Patienten, die bezüglich der Sehschärfe einen Vorteil von Idebenon hatte, diesen auch nach einer medianen Zeit von 30 Monaten ohne Therapie noch aufwies.

Es wurden Daten im Rahmen eines Expanded-Access-Programms (SNT-EAP-001) erhoben, bei dem Patienten auf Anfrage Zugang zu Idebenon über einen registrierten Arzt erhielten. Bezüglich der Sehschärfe deuten diese Daten darauf hin, dass LHON-Patienten einen klinisch relevanten Vorteil aus der Idebenon-Behandlung ziehen und diesen möglicherweise über eine Einnahme von Idebenon von mehr als 6 Monaten hinaus erzielen. Zum Zeitpunkt der Erstellung des Reports hatten 63 der 69 Patienten der Efficacy Population (EP) Idebenon über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten und 45 Patienten davon länger als 12 Monate erhalten. Von den Patienten, zu denen 6-Monats-Auswertungen (± 3 Monate, $n = 62$) verfügbar waren, hatten 19 Patienten (30,6 %) eine CRR erreicht und 30 von 124 Augen (24,2 %) hatten sich verbessert. Von den Patienten, zu denen 12-Monats-Auswertungen (± 3 Monate, $n = 47$) verfügbar waren, war eine CRR bei 17 Patienten (36,2 %) eingetreten und 28 von 94 Augen (29,8 %) hatten sich verbessert und eine CRR erreicht.

Die Daten des SNT-EAP-001 zeigen außerdem, dass 50 % (24/48) der Patienten unter Idebenon eine CRR vom Nadir zur letzten Untersuchung erreicht hatten. Im Vergleich dazu zeigen Daten aus einer zusätzlich eingereichten Fallberichtssammlung (SNT-IR-006), dass eine spontane CRR vom Nadir nur bei 31,1 % (23/74) der unbehandelten LHON-Patienten auftritt.

Im Zulassungsverfahren wurde Evidenz aus bisher veröffentlichter Literatur zur Wirksamkeit von Idebenon in LHON betrachtet. Diese war stark limitiert und beeinflusst durch Publikations- und Selektions-Bias. Generell deutet die betrachtete Literatur jedoch einen positiven Effekt von Idebenon an.

Der durchweg positive Effekt von Idebenon konnte auch in einem Vergleich der Ergebnisse über verschiedene Studien hinweg gezeigt werden (s. Tabelle 4-92 und Abbildung 4-5) und wurde im Zulassungsprozess durch die EMA hervorgehoben. Damit geht aus den Zulassungsunterlagen ein konsistenter Trend zur Verbesserung der Sehfähigkeit bei Patienten unter Idebenon hervor.

Der CHMP (Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA) erachtet dies als klinisch relevanten Vorteil in der Behandlung der LHON-Erkrankung. Die zusätzliche Evidenz aus den Untersuchungen SNT-EAP-001 und SNT-IR-006 bestätigt, dass der in der pivotalen Studie beobachtete, positive Effekt von Idebenon konsistent ist. Daher, und auch unter Beachtung des günstigen Sicherheitsprofils von Idebenon, schließt der CHMP mit einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis. Der CHMP stimmte weiterhin der Tatsache zu, dass es aufgrund der Seltenheit der LHON dem pharmazeutischen Unternehmer nicht möglich war, umfassende Daten unter normalen Bedingungen für den Einsatz von Idebenon im Indikationsgebiet vorzulegen. Zusammen mit den konsistenten positiven Ergebnissen für Idebenon aus unabhängigen Untersuchungen wurde eine Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen erteilt. [7]

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Derzeit ist neben Idebenon keine andere Therapie für LHON-Patienten zugelassen. Daher gibt es einen hohen therapeutischen Bedarf an wirksamen Behandlungsoptionen, um den Verlust der Sehkraft bei betroffenen Patienten zu verhindern oder rückgängig zu machen. In der Gesamtheit der Daten findet sich ein positiver Effekt der Idebenon-Behandlung für alle Patienten im Indikationsgebiet, dessen Ausmaß sich jedoch aufgrund der limitierten Evidenz nicht in die Kategorien gering bis erheblich einstufen lässt.

Tabelle 4-4: Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Jugendliche und erwachsene Patienten mit Sehschwäche infolge Leberscher hereditärer Optikusneuropathie	nicht quantifizierbar

Vor dem Hintergrund des patienten-relevanten medizinischen Nutzens des Wirkstoffs Idebenon in der Indikation LHON lässt sich ein ‚nicht quantifizierbarer‘ Zusatznutzen ableiten.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde Idebenon zur Behandlung von Sehstörungen durch LHON von der Europäischen Kommission als Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen ausgewiesen [1]. Gemäß § 35a (1) S.10 SGB V und § 12 VerfO [2] ist der Zusatznutzen von Idebenon bereits durch die Zulassung belegt. In Übereinstimmung mit Artikel 14 (8) Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und Part II.6 Annex I der Direktive 2001/83/EC des Europäischen Parlaments und des Rates der Europäischen Union wurde durch die EMA eine Zulassung unter „außergewöhnlichen Umständen“ erteilt [7]. Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Idebenon bei der Behandlung von Sehstörungen bei Jugendlichen und Erwachsenen mit LHON zu bewerten.

Population

Die Zielpopulation der zu bewertenden Intervention umfasst gemäß der Zulassung jugendliche und erwachsene Patienten mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie (LHON).

Intervention und Vergleichstherapie

Die zu bewertende Intervention ist die Behandlung von Sehstörungen aufgrund von LHON mit Idebenon. Bislang steht keine kurative Behandlung in dieser Indikation zur Verfügung,

die LHON verhindern oder rückgängig machen kann. Diese Versorgungslücke wird durch Idebenon, dem ersten zugelassenen Wirkstoff in der Indikation LHON, geschlossen.

Die pivotale Studie SNT-II-003 wurde mit einer Dosierung von 900 mg Idebenon pro Tag (300 mg, dreimal täglich) über einen Zeitraum von 6 Monaten durchgeführt. Der Vergleichsarm dieser Studie erhielt Placebo.

Patientenrelevante Endpunkte

Um das Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens zu quantifizieren, wurden folgende patientenrelevante Endpunkte aus dem RCT SNT-II-003 (RHODOS-Studie) betrachtet:

Mortalität

Hierzu war in SNT-II-003 kein gesonderter Endpunkt definiert. Im Rahmen der Sicherheitsauswertung wurden jedoch Todesfälle miterfasst.

Morbidität

Primärer Endpunkt

- (1) Beste Verbesserung der Sehschärfe

Sekundäre Endpunkte:

- (2) Veränderung der besten Sehschärfe (wichtigster sekundärer Endpunkt),
- (3) Veränderung der Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn,
- (4) Veränderung der Sehschärfe aller Augen,
- (5) Anteil Patienten/Augen mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR,
- (6) Anteil Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR,
- (7) Anteil Patienten mit CRR (klinisch relevante Verbesserung) vom Studienbeginn (*post-hoc*-Analyse),
- (8) Anteil Patienten mit CRR vom Nadir (*post-hoc*-Analyse),
- (9) Responderanalyse für Patienten mit „off-chart“ Sehschärfe zu Studienbeginn (*post-hoc*-Analyse)
- (10) Farbkontrastsensitivität

Lebensqualität

Die Lebensqualität wird direkt über die Sehschärfe-Endpunkte abgedeckt, da die Sehschärfe für den Patienten unmittelbare Auswirkungen auf die Qualität seines täglichen Lebens hat.

Sicherheit

- (11) Anteil von Patienten mit UE,
- (12) Anteil von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und
- (13) Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Unter 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen finden sich die beiden Endpunkte der Studie SNT-II-003-OFU:

- Veränderung der besten Sehschärfe,
- Veränderung der Sehschärfe beider Augen/des besten Auges

die Ergebnisse der Untersuchungen:

- Expanded-Access-Programm SNT-EAP-001,
- Case Record Survey SNT-IR-006,
- Auswertung publizierter Literatur.

Studientypen

1. Die pivotale Studie SNT-II-003 (RHODOS) ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Phase-II-Studie. SNT-II-003 bewertet die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Idebenon in der zugelassenen Dosierung von 900 mg Idebenon pro Tag bei Patienten mit LHON. Das Alter der Studienteilnehmer lag zwischen 14 und 65 Jahren. Weitere Einschlusskriterien waren Sehschwäche aufgrund LHON auf mindestens einem Auge und bestätigte mtDNA-Mutation 11778G>A, 14484T>C oder 3460G>A. Die RHODOS-Studie hatte eine Studiendauer von 24 Wochen, in der die Patienten Idebenon in einer kontinuierlichen Dosierung von 900 mg täglich per os oder Placebo erhielten. Nach der letzten Untersuchung ergab sich eine Nachbeobachtungsphase (Follow-up) von 28 bis 35 Tagen nach Absetzen des Arzneimittels.
2. Die Studie SNT-II-003-OFU (RHODOS-Observational Follow-Up) ist eine Beobachtungsstudie mit einer einzelnen Nachuntersuchung von Teilnehmern der Studie SNT-II-003. Die Nachuntersuchung fand im Median 30,1 Monate nach der letzten Untersuchung (Woche 24 der Ausgangsstudie) statt. Von den ursprünglich 85 Patienten der pivotalen Studie SNT-II-003 wurden 60 Patienten in der Follow-Up Studie untersucht.
3. Das Expanded-Access-Programm (SNT-EAP-001) wird international durchgeführt, um Patienten auf Nachfrage den Zugang zu Idebenon zur Behandlung der LHON unabhängig vom Zulassungsstatus zu ermöglichen. In Europa, Australien und Neuseeland ist es als „Named Patient Programm“ etabliert. Die Behandlung mit Idebenon ist hierbei unter persönlicher Aufsicht registrierter Ärzte und unter den länderspezifischen Regularien möglich. Dabei werden verschiedene Daten zu den Patienten und der Behandlung erhoben.
4. Der Case Record Survey SNT-IR-006 ist eine Fallberichtsammlung und wird durchgeführt, um weitere klinische Daten über den natürlichen Krankheitsverlauf und den damit einhergehenden Verlust der Sehfähigkeit bei der LHON-Erkrankung zu erhalten. Dieser Case Record Survey ist eine Sammlung der Sehschärfe-Daten von 11 Zentren des European Vision Institute Clinical Research Network (EVICR.net). Die teilnehmenden Zentren wurden darum gebeten, ihre gesammelten Falldaten von allen LHON-Patienten (mit genetisch gesicherten Diagnosen) ohne Vorauswahl bereitzustellen.

Statistische Verfahren - Auswertung der Studiendaten

Kontinuierliche Variablen wurden mittels ANCOVA-Modell (entweder für wiederholte Messungen oder einzelne Zeitpunkte) analysiert. Alle ANCOVA-Modelle enthalten die zu untersuchenden Variablen zu Studienbeginn. Die verwendeten Stratifikationsfaktoren (Mutationstyp, Erkrankungsbeginn < oder > 1 Jahr) wurden als feste Faktoren eingeschlossen. Interaktionsterme zwischen den Behandlungsgruppen und Kovariaten wurden nur benutzt, um das Vorhandensein von Interaktionen zu prüfen und wurden nicht in Modellen verwendet, die den Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen untersuchten.

Daten von Studienabbrechern wurden, wo immer möglich, in die Analysen einbezogen. Wirksamkeitsuntersuchungen, die mehr als einen Tag nach der Einnahme der letzten Studienmedikation erfolgten, wurden ausgeschlossen. Fehlende Sicherheitsdaten wurden nicht imputiert. Für alle kontinuierlichen Variablen der ITT, mITT und PP Populationen wurden die folgenden Methoden genutzt, um fehlende Daten zu imputieren:

Die präferierte Methode zum Umgang mit fehlenden Daten ist das MMRM (Mixed-Model Repeated Measures) Modell. Das MMRM berücksichtigt nur gemessene Daten. Die statistischen Folgerungen des Modells basieren auf der multivariaten Normalverteilung mittels Parametern, die aus den vorhandenen Daten stammen. Die Folgerungen sind gültig unter der Annahme, dass fehlende Daten „zufällig fehlen“, was bedeutet, dass kein Zusammenhang zwischen dem Fehlen der Werte, den vorhandenen Werten und den einzelnen Faktoren des Modells besteht. Insbesondere ist das Fehlen eines Datenpunktes unabhängig von seinem tatsächlichen (unbekannten) Wert. Durch die Auswertung der Endpunkte mittels eines MMRM hat der Wegfall eines Patienten aus der Placebo Gruppe (mITT) auch Einfluss auf die Idebenon-Gruppe, da fehlende Datenpunkte unter Berücksichtigung aller vorhandener Daten modelliert werden.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Nach § 35a SGB V sind für die erstmalige Bewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen zum Zeitpunkt der Markteinführung grundsätzlich die Zulassungsstudien

zugrunde zu legen [2, 5. Kapitel § 18 (3)]. Es wurde eine systematische Literaturrecherche zu Idebenon durchgeführt, um zu ermitteln, ob neben den Zulassungsunterlagen weitere Evidenz verfügbar ist. Die gefundenen Publikationen wurden von zwei Gutachtern unabhängig voneinander nach den in Tabelle 4-5 gelisteten Kriterien bewertet. Diskrepanzen in der Beurteilung durch die Gutachter wurden durch Diskussion aufgelöst.

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien der systematischen Recherche zum Arzneimittel

Abkürzung	Kriterium	Beschreibung
E1	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E2	Patientenpopulation (Indikation)	Behandlung von Sehstörungen bei Jugendlichen und Erwachsenen mit LHON (Lebersche hereditäre Optikusneuropathie)
E3	Intervention	Idebenon gemäß Fachinfo: 900 mg Idebenon pro Tag (300 mg, dreimal täglich)
E4	Vergleichstherapie	keine Einschränkung
E5	Studiendauer	keine Einschränkung
E6	Publikationssprache	keine Einschränkung
E7	Vollpublikation verfügbar	ja (Studienbericht oder anderer ausreichender Ergebnisbericht)
A1	Doppelpublikation	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A = Ausschlusskriterium, E = Einschlusskriterium		

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Es wurde am 22.07.2015 eine bibliographische Literaturrecherche für RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library durchgeführt. Dabei wurde jede Datenbank mit einer individuell angepassten Suchstrategie durchsucht. Die Suchstrategien sind wie gefordert in Anhang 4-A dokumentiert. Das Flussdiagramm der Recherche ist in Abbildung 4-3 dargestellt

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

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

Entsprechend den Vorgaben wurden die folgenden Studienregister durchsucht, um relevante Studien zu identifizieren:

1. [Clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov/) (<http://clinicaltrials.gov/>)
2. EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>)
3. ICTRP Search Portal (Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>)
4. PharmaNet.Bund
(<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>)

Die Suche in den verfügbaren Studienregistern erfolgte am 24.07.2015 und wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer an das jeweilige Register adaptierten Suchstrategie durchgeführt (s. Anhang 4-B).

Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Generelle Einschränkungen bzgl. eines bestimmten Zeitraumes wurden nicht vorgenommen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in Abschnitt 4.2.3.2 und Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Recherche wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Dabei wurden anhand der in Tabelle 4-5 gelisteten Kriterien alle identifizierten Studien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Diskrepanzen wurden gegebenenfalls durch Diskussion zwischen den Gutachtern aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Das Verzerrungspotenzial der Studie SNT-II-003 und der Endpunkte wurde auf Basis der Vorgaben des IQWiG [3] und der Verfahrensordnung des G-BA [2] für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet.

Dazu wurden die oben genannten endpunktübergreifenden (A) und endpunktspezifischen (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (A) wurde jeweils in die Kategorien „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Ein hohes Verzerrungspotenzial wurde dann angenommen, wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden konnte. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials einer Studie als „hoch“ führte nicht zu deren Ausschluss aus der Bewertung.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (B) wurde für jeden einzelnen Endpunkt ebenfalls in die Kategorien „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion der Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die

Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Alle Studien wurden anhand des Studiendesigns (Population, Studiendauer, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung sowie primäre Endpunkte bzw. sekundäre patientenrelevante Endpunkte) beschrieben. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien werden in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung für die vorgelegte RCT SNT-II-003 folgte den CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flow-Chart.

Die Bewertung nicht randomisierter Interventionsstudien und Beobachtungsstudien (SNT-II-003-OFU, SNT-EAP-001 und SNT-IR-006) folgte den Anforderungen des STROBE-Statements (Items 3-17).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien

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

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

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

verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die Patientencharakteristika der Studie SNT-II-003 und deren Follow-up SNT-II-003-OFU werden über die Auswahlkriterien der Studienteilnehmer für das initiale RCT SNT-II-003 beschrieben.

Patienten wurden eingeschlossen, wenn alle folgenden Einschlusskriterien bei der 1. Untersuchung (Screening) erfüllt und bei der 2. Untersuchung (Studienbeginn) bestätigt wurden:

- Alter: ≥ 14 und < 65 Jahre
- Beeinträchtigung der Sehschärfe auf wenigstens einem Auge aufgrund von LHON
- Erkrankungsbeginn 5 Jahre oder weniger vor dem Zeitpunkt der Studienbeginn-Messung
- Bestätigung einer der 3 mtDNA Mutationen 11778G<A, 14484T>C oder 3460G>A zu > 60 % im Blut
- Keine andere Erklärung für die beeinträchtigte Sehfähigkeit
- Körpergewicht ≥ 45 kg
- Negativer Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter zu den Zeitpunkten Screening und Studienbeginn

Patienten wurden ausgeschlossen, wenn eines oder mehr der folgenden Ausschlusskriterien bei der 1. Untersuchung (Screening) oder der 2. Untersuchung (Studienbeginn) erfüllt waren:

- Behandlung mit Ubichinon (Coenzym Q10) oder Idebenon innerhalb des letzten Monats vor Studienbeginn-Messung
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Wöchentlicher Alkoholkonsum von mindestens 35 Einheiten (Männer) bzw. 24 Einheiten (Frauen), 1 Einheit = 10 ml reiner Alkohol
- Gegenwärtiger Drogenkonsum
- Klinisch signifikante Anomalien der Hämatologie oder Biochemie einschließlich – aber nicht beschränkt auf – Erhöhung der upper-limit of normal von mehr als 2-fach für Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) und Kreatinin
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie einer Prüfmedikation innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn-Messung
- Andere Faktoren, die nach Ansicht der behandelnden Ärzte eine Studienteilnahme ausschließen

Patienten, die im Laufe der Studie eines der folgenden Kriterien erfüllten, mussten daraufhin ausgeschlossen werden:

- Einnahme einer anderen Prüfmedikation während der Studiendauer
- Schwangerschaft
- Jeglicher medizinisch auffälliger Gesundheitszustand

Patientenrelevante Endpunkte

Die ausgewählten ophthalmologischen Wirksamkeitsendpunkte sind jene, die eine Bewertung des für die betroffenen Patienten medizinisch relevanten Behandlungseffekts von Idebenon zulassen. Die Beeinträchtigung des Sehens bei LHON resultiert aus einem Zentralskotom, welches sich auf die Sehschärfe auswirkt. Daher ist die Sehschärfe bei der Erkrankung LHON unmittelbar patientenrelevant – sie betrifft fast alle Alltagstätigkeiten.

Um das Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens zu quantifizieren, wurden folgende patientenrelevante Endpunkte aus dem RCT SNT-II-003 (RHODOS-Studie) betrachtet:

Morbidität und Lebensqualität

Primärer Endpunkt

- (1) Beste Verbesserung der Sehschärfe

Sekundäre Endpunkte:

- (2) Veränderung der besten Sehschärfe (wichtigster sekundärer Endpunkt),
- (3) Veränderung der Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn,
- (4) Veränderung der Sehschärfe aller Augen,
- (5) Anteil Patienten/Augen mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR,
- (6) Anteil Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR,
- (7) Anteil Patienten mit CRR (klinisch relevante Verbesserung) vom Studienbeginn (*post-hoc*-Analyse),
- (8) Anteil Patienten mit CRR vom Nadir (*post-hoc*-Analyse),
- (9) Responderanalyse für Patienten mit „off-chart“ Sehschärfe zu Studienbeginn (*post-hoc*-Analyse)
- (10) Farbkontrastsensitivität

Sicherheit

- (11) Anteil von Patienten mit UE,
- (12) Anteil von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und
- (13) Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Bei allen Sehschärfe-Endpunkten der Studie SNT-II-003 diene logMAR als Maßeinheit. Definitionsgemäß ist die Sehschärfe eine dimensionslose Zahl mit relativem Bezug zur Größe 1' (1 Winkelminute), wobei die normale Sehschärfe von 1,0 bedeutet, dass zwei

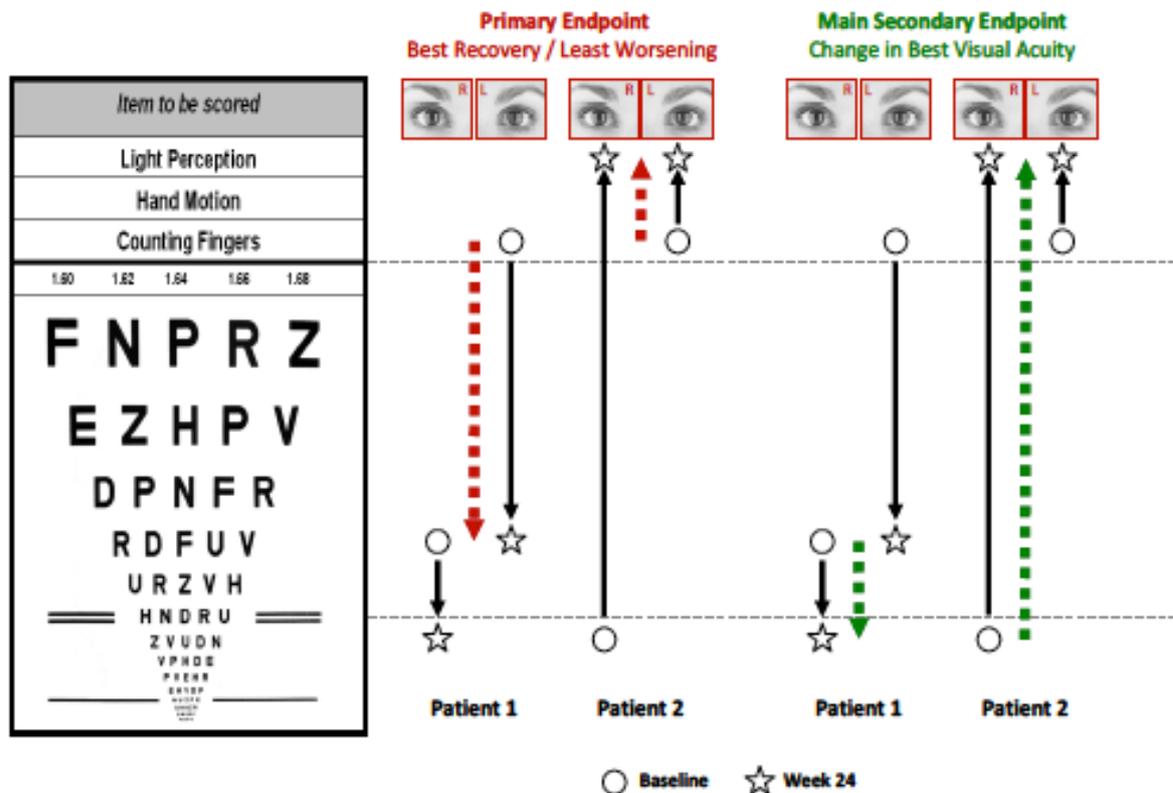
Objektpunkte, die unter einem Sehwinkel von 1 Winkelminute erscheinen, getrennt erkannt werden können [4]. Die Angabe des Visus als Logarithmus von MAR, also der logMAR-Visus, ist vor allem im wissenschaftlichen Kontext verbreitet. MAR steht hierbei für "Minimum Angle of Resolution" in Bogenminuten und ist der Kehrwert der Sehschärfe. Bei abnehmendem Visus werden die logMAR-Werte größer.

Patienten mit besonders schwerer Fehlsichtigkeit haben keinen quantifizierbaren Wahrnehmungsfähigkeitswert, das heißt, sie sind „off“ und nicht mehr auf der logMAR Skala. Das Studienprotokoll folgte der ophthalmologischen Konvention für „off“ auf der Sehprobentafel. Wenn ein Patient nicht in der Lage ist, alle Buchstaben korrekt in einem Abstand von 1 m von der Sehprobentafel zu lesen, testet der Prüfer, ob der Patient die Finger des Prüfers bei einem Abstand von 30 cm vom Auge des Patienten zählen kann. Wenn dies nicht möglich ist, kann der Prüfer testen, ob der Patient die Bewegung der Hand erkennt oder ob er Licht wahrnimmt. Die Ergebnisse werden dann entsprechend dokumentiert: "Fingerzählen" (CF), "Handbewegung" (HM), "Lichtwahrnehmung" (LP).

Die Zuordnung eines Wertes von 0,3 logMAR für jeden Schritt in der kategorischen Skala wurde in der primären Wirksamkeitsanalyse bei Patienten mit Sehschwäche verwendet [8]. Eine Punktzahl von 2,0 logMAR wurde dem Ergebnis "CF", 2,3 logMAR für "HM" und 2,6 logMAR für "LP" zugewiesen. Diese Vorgehensweise wurde beim Protocol Assistance Meeting vom CHMP als angemessen vereinbart [9].

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt „Beste Verbesserung der Sehschärfe“ wurde gewählt, um für jeden Patienten das Auge zu bewerten, welches die größte positive Veränderung der Sehschärfe erfährt. Abbildung 4-2 zeigt den primären sowie den wichtigsten sekundären Endpunkt schematisch. Bei Patient 1 verbessert sich die Sehschärfe des linken Auges stärker als die des rechten, daher würde hier der Wert für das linke Auge in die Analyse eingehen (breit gestrichelter Pfeil). Das linke Auge von Patient 1 ist noch immer bei einem logMAR von $>1,0$ und wird trotz der größten Verbesserung in die Kategorie „offiziell blind“ eingestuft. Die Veränderung des rechten Auges hat sich von „RDFUV“ auf ein Level von $<1,0$ logMAR verbessert, was für den Patienten bedeutet, dass er nicht mehr offiziell blind ist. Die klinische Bedeutsamkeit dieser Veränderung wird jedoch durch den primären Endpunkt nicht ausgedrückt. Zusätzlich wird im Falle von ausgebliebener Verbesserung die geringste Verschlechterung für den primären Endpunkt ausgewertet (s. Abbildung 4-1, Patient 2).

Abbildung 4-2: Präspezifizierte Endpunkte (primärer und wichtigster sekundärer)



Primärer Endpunkt: Beste Verbesserung der Sehschärfe, sekundärer Endpunkt: Veränderung der besten Sehschärfe, BL = baseline/Studienbeginn, Week 24 = Woche 24, breit gestrichelte Linie ist der Wert, der in die jeweilige Analyse eingeht. [10, Abbildung 3]

Das rechte Auge des Patienten 2 verschlechtert sich von 0,8 logMAR zu komplett blind, was jedoch über den primären Endpunkt nicht erfasst wird. Daher wurde der sekundäre Endpunkt „Veränderung der besten Sehschärfe“ definiert, der sowohl einen Gewinn der Sehschärfe (Patient 1) als auch dessen kompletten Verlust (Patient 2) detektiert. Auf diesem Weg kann die Veränderung der besten Sehschärfe direkt mit der Fähigkeit des Patienten zu sehen gleichgesetzt werden und angenommen werden, dass diese mit der Lebensqualität korreliert.

Es wurden in der Studie SNT-II-003 über die vorgenannten Endpunkte hinaus weitere Endpunkte erhoben, die jedoch im Rahmen dieser Nutzenbewertung nicht dargestellt werden. Zum einen sind sie im Zulassungsverfahren von der EMA nicht spezifisch betrachtet worden und zum anderen sind diese Endpunkte nicht direkt patientenrelevant oder sie sind schon durch inkludierte Endpunkte innerhalb des Dossiers abgebildet.

Tabelle 4-6: Nicht dargestellte Endpunkte der Studie SNT-II-003

Präspezifizierte Endpunkte	Ausschlussgrund
Veränderung der Skotom-Region bewertet nach Humphrey™ 24:2 visual field analysis	Nicht patientenrelevant
Veränderung der retinalen Nervenfaserschichtdicke als eine kontinuierliche Variable in beiden Augen	Nicht patientenrelevant
Veränderung der HRQoL gemessen anhand des VF-14 Fragebogens	Erhebung der Lebensqualität wird über die Sehschärfe direkt erfasst
Veränderung der selbst berichteten allgemeinen Energieniveaus gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zum Studienbeginn	Nicht patientenrelevant
Plasmaspiegel von Idebenon verglichen mit den Messungen der Wirksamkeit und Sicherheit	Nicht patientenrelevant
Post-hoc-Analysen	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in dem primären und wichtigsten sekundären Endpunkt	Abgedeckt durch prim. und sek. Endpunkt, generiert keine Mehraussage
Anteil der Augen mit einer CRR seit Studienbeginn	Zusatzanalyse zu dargestelltem Endpunkt: Anteil der Patienten mit CRR seit Studienbeginn
Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung (clinically relevant worsening (CRW))	Abgedeckt durch Verbesserung, weil die Analyse nur umgekehrt dazu durchgeführt wurde, generiert keine Mehraussage
Effektgröße von Veränderungen bei Patienten mit CRR	Nicht patientenrelevant
Anteil der Patienten, bei denen die beobachtete Verbesserung eine Verbesserung der besten Sehschärfe des Patienten war	Nicht patientenrelevant
Anteil der Augen mit CRR vom Nadir	Zusatzanalyse zu dargestelltem Endpunkt: Anteil der Patienten mit CRR vom Nadir, generiert keine Mehraussage
Zeit bis zur CRR	Nicht patientenrelevant

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-

Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine randomisierte Studie vorliegt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

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

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

Die Verwendung einer anderen Zuordnungsregel der semi-quantitativen Ergebnisse CF, HM und LP kann einen Einfluss auf die Ergebnisse der Studie haben. Eine detaillierte Übersicht über Methoden der Zuordnung von logMAR-Werten bei LHON-Patienten mit schwerem Sehverlust wurde durchgeführt [11]. Die Ergebnisse wurden mittels Sensitivitätsanalysen auf Robustheit untersucht:

- Identische Analyse wie die primäre, aber mit Zuordnung von 0,2 logMAR statt 0,3 pro semi-quantitativer Kategorie, d. h. 1,9 logMAR für CF, 2,1 logMAR für HM, 2,3 logMAR für LP.
- Identische Analyse wie die primäre, aber mit Zuordnung von 0,4 logMAR statt 0,3 pro semi-quantitativer Kategorie, d. h. 2,1 logMAR für CF, 2,5 logMAR für HM, 2,9 logMAR für LP.
- Identische Analyse wie die primäre, aber mit Zuordnung von 2,5 logMAR für CF, 3,0 logMAR für HM und 4,0 logMAR für LP [12].
- Identische Analyse wie die primäre, aber mit Zuordnung von 1,70 logMAR für CF, 1,72 logMAR für HM und 1,74 logMAR für LP. Dies wird als "worst case "Szenario betrachtet, da ein Ergebnis von 1,70 nur um einen „Buchstaben-Wert“ schlechter ist, als keinen Buchstaben an der Sehprobentafel lesen zu können. Ebenso zählt der Wechsel von CF zu HM und von HM zu LP als das Äquivalent zur Verschlechterung von einem Buchstaben.
- Identische Analyse wie die primäre (mit Zuordnung 2,0 logMAR für CF, 2,3 logMAR für HM und 2,6 logMAR für LP), aber unter Verwendung des Mittelwertes der Sehschärfe, der von der Bewertung der Sehschärfe beim Screening und bei Studienbeginn abgeleitet und als Studienbeginn-Referenzwert für die Berechnung der Veränderung der Sehschärfe zwischen "Studienbeginn" und Woche 24 benutzt wurde.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum primären Endpunkt finden sich in Abschnitt 14.2 des Studienberichts in den Tabellen 14.2-1.1 und 14.2-1.2 [13].

In den Responder-Analysen zwischen der Idebenon- und der Placebo-Gruppe wurden folgende Cut-offs für die Sensitivitätsanalysen verwendet (mit der Zuordnung von logMAR 0,3 für semi-quantitative Ergebnisse von CF, HM und LP, d. h. eine Punktzahl von logMAR 2,0 für CF, logMAR 2,3 für HM und logMAR 2,6 für LP):

- Responder für die Verbesserung der Sehschärfe mit $\geq 0,3$ logMAR
- Responder für die Verbesserung der Sehschärfe mit $\geq 0,1$ logMAR

Diese Varianten wurden unter Verwendung des exakten Fisher-Tests und mittels logistischer Regressionsanalysen mit den erklärenden Variablen Behandlung, Krankheitsgeschichte, Studienbeginn und Mutationstyp analysiert.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Im Studienprotokoll von SNT-II-003 waren die Subgruppen Mutationstyp, Erkrankungsbeginn, Alter und Raucherstatus prädefiniert. Für die Zulassung wurden von der EMA die Subgruppen Mutationstyp und Erkrankungsbeginn für den primären Endpunkt „Beste Verbesserung der Sehschärfe“ und den wichtigsten sekundären Endpunkt „Veränderung der besten Sehschärfe“ herangezogen. Außerdem betrachtete die EMA alle Subgruppen bezüglich des *post hoc* definierten Endpunktes CRR seit Studienbeginn. Daher finden sich diese Darstellungen ebenfalls im vorliegenden Dossier unter 4.3.1.3.2.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. (Gartlehner & Moore, 2008; Sutton et al., 2008; Song et al., 2009; Salanti et al., 2009) Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche vorgenommen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
SNT-II-003	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Idebenon 2x150 mg versus 2x Placebo jeweils 3x täglich, per os
SNT-III-011	nein	ja	abgebrochen		Idebenon Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus bezieht sich auf den 24.07.2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
SNT-III-011	Studie wurde vor Aufnahme des ersten Patienten zurückgezogen.

Die Studie SNT-III-011 ist zwar angemeldet worden, aber nie gestartet. Eine weitere randomisierte, kontrollierte Studie von Idebenon gegen Placebo war vor allem wegen der Seltenheit der Erkrankung, aber auch aus weiteren Gründen für nicht durchführbar in einem angemessenen Zeitrahmen gehalten worden. Der dringende Bedarf an Wirkstoffen zur Behandlung der LHON und die schlechte Prognose bei Nicht-Behandlung der Erkrankung führten dazu, dass sich Idebenon in der klinischen Praxis (auf Anfrage) schon als Behandlung etabliert hat. Die steigende Nachfrage nach Idebenon zur Behandlung der LHON führt dazu, dass weniger unbehandelte Patienten für eine neue Studie zur Verfügung stehen. Zusätzlich gibt es ethische Bedenken hinsichtlich eines Placebo-Vergleichsarms. Diese Überlegungen lassen lediglich eine offene Studie als einzig mögliche Option zur Generierung zusätzlicher Daten zu. [14]

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

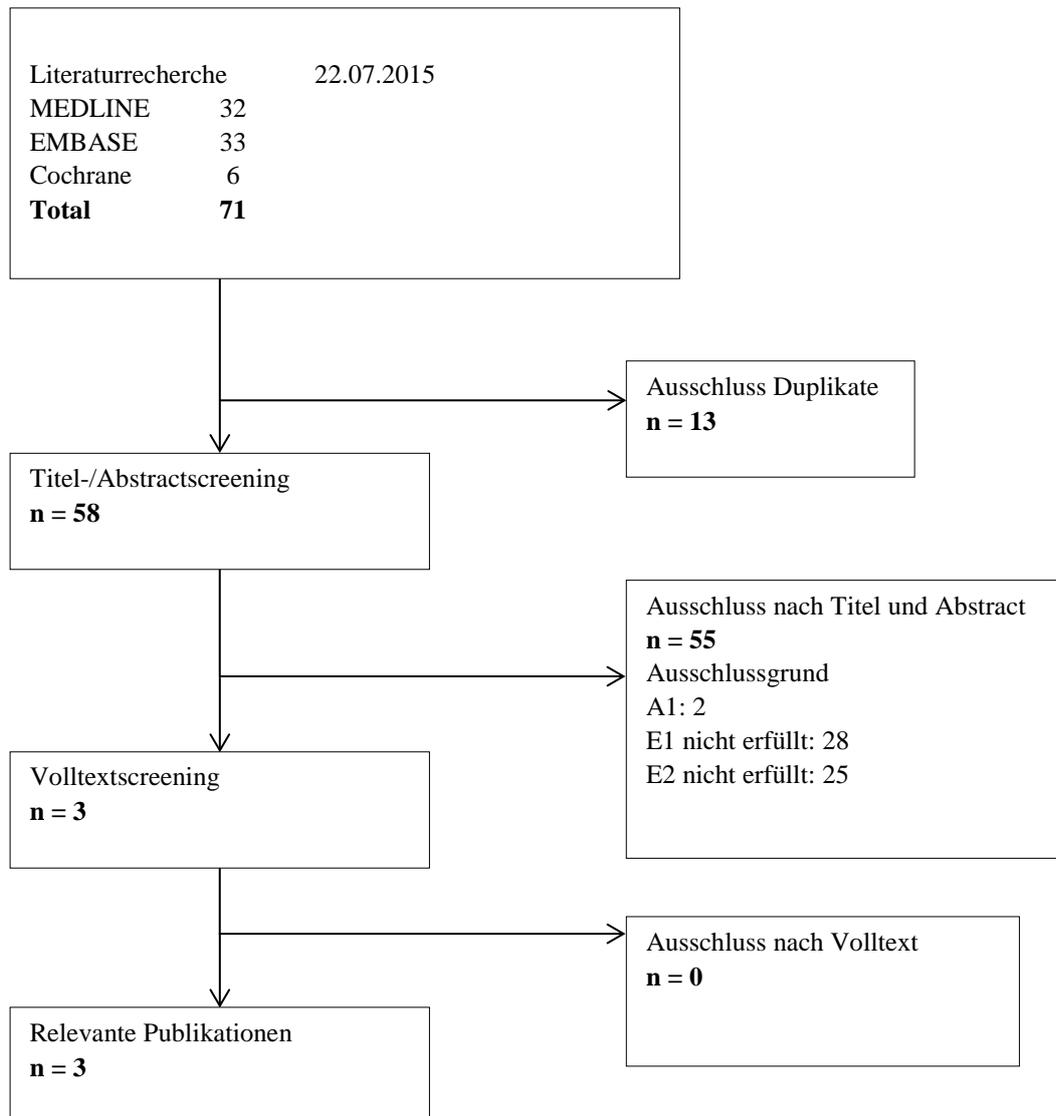
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem

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

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

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

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



Die bibliografische Literaturrecherche nach für die Fragestellung relevanten Studien wurde am 22.07.2015 durchgeführt. Dabei fanden sich in der Datenbank MEDLINE 32, in EMBASE 33 und in der Cochrane Library 6 Treffer der gemäß den in Anhang 4-A dargestellten Suchstrategien. Mit den insgesamt 71 Treffern wurde über das Referenzprogramm EndNote ein Duplikatcheck durchgeführt. Dabei konnten 13 Duplikate identifiziert und ausgeschlossen werden. Nach Sichtung der Titel und Abstracts der restlichen 58 Publikationen konnten 55 Treffer begründet ausgeschlossen werden. Es verblieben 3 Publikationen für das Volltextscreening, die schließlich eingeschlossen wurden.

Tabelle 4-9: Relevante Publikationen aus der bibliographischen Literaturrecherche

Publikation	Beschreibung	Verwendung im Dossier	Quelle
Klopstock <i>et al.</i> 2011. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. Brain, 134, 2677-86.	Beschreibt die Studie SNT-II-003 (RHODOS)	Studie ist unter 4.3.1.2 – RCTs dargestellt	[5]
Klopstock <i>et al.</i> 2013. Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. Brain, 136, e230	Beschreibt die Follow-Up Studie SNT-II-003-OFU	Studie ist unter 4.3.2.3 dargestellt	[15]
Rudolph <i>et al.</i> 2013. Effects of idebenone on color vision in patients with leber hereditary optic neuropathy. J Neuroophthalmol, 33, 30-6.	Subgruppenanalyse zum Farbkontrast-Sehen aus der Studie SNT-II-003	Endpunkt ist unter 4.3.1.3.1.10 beschrieben	[16]

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
SNT-II-003 (RHODOS)	clinicaltrials.gov NCT00747487 [17] EuCTR EudraCT Number: 2006-002679-42 [18] ICTRP [19] PharmNetBund [20]	ja	ja	abgeschlossen
SNT-III-011	clinicaltrials.gov NCT01495715 [21] ICTRP [22]	ja	nein	Studie wurde vor Aufnahme des ersten Patienten zurückgezogen.
SNT-II-003-OFU (RHODOS-OFU)	s. weitere Untersuchungen	s. weitere Untersuchungen	s. weitere Untersuchungen	s. weitere Untersuchungen

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche in den vier geforderten Registern (s. Abschnitt 4.2.3.3) wurde am 24.07.2015 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
SNT-II-003 (RHOD OS)	Ja	Ja	Nein	[6]	<ul style="list-style-type: none"> ○ clinicaltrials.gov [17] ○ EuCTR [18] ○ ICTRP [19] ○ PharmNetBund [20] 	[5]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SNT-II-003 (RHODOS)	RCT, doppelblind, randomisiert, Placebo-kontrolliert, Phase II	Jugendliche und Erwachsene (≥ 14 und < 65 Jahre), mit LHON <u>Safety Population</u> 85 Patienten (Idebenon: 55; Placebo: 30) <u>ITT-Population</u> 85 Patienten (Idebenon: 55; Placebo: 30). <u>mITT</u> 81 Patienten (Idebenon: 53; Placebo: 28) <u>ITT für VA Efficacy Population</u> 82 Patienten	<u>Idebenon</u> 2x150 mg 3x täglich per os n = 55 <u>Placebo</u> 3x täglich 2 Placebotabletten per os n = 30	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	3 Studienzentren in 3 Ländern: Deutschland, Großbritannien, Kanada 07/04/2007 – 19/02/2010	Primärer Endpunkt (1) Beste Verbesserung der Sehschärfe Sekundäre Endpunkte: (2) Veränderung der besten Sehschärfe (wichtigster sekundärer Endpunkt), (3) Veränderung der Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn, (4) Veränderung der Sehschärfe aller Augen, (5) Anteil Patienten/Augen mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR, (6) Anteil Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR, (7) Anteil Patienten mit CRR (klinisch relevante Verbesserung) vom Studienbeginn (<i>post-hoc</i> -Analyse), (8) Anteil Patienten mit CRR vom Nadir (<i>post-hoc</i> -Analyse), (9) Responderanalyse für Patienten mit „off-chart“ Sehschärfe zu Studienbeginn (<i>post-hoc</i> -

<p>(Idebenon: 53; Placebo: 29)</p>	<p>Analyse)</p>
<p><u>Per Protocol</u> <u>(PP) Population</u></p>	<p>(10) Farbkontrastsensitivität</p>
<p>65 Patienten (Idebenon: 41; Placebo: 24)</p>	<p>Sicherheit:</p>
	<p>(11) Anteil von Patienten mit UE,</p>
	<p>(12) Anteil von Patienten mit (SUE) und</p>
	<p>(13) Therapieabbrüche aufgrund von UE.</p>
	<p>Nicht dargestellte Endpunkte:</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Skotom-Region bewertet nach Humphrey™ 24:2 visual field analysis
	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der retinalen Nervenfaserschichtdicke als eine kontinuierliche Variable in beiden Augen
	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der HRQoL gemessen anhand des VF-14 Fragebogens
	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der selbst berichteten allgemeinen Energieniveaus gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zum Studienbeginn
	<ul style="list-style-type: none"> • Plasmaspiegel von Idebenon verglichen mit den Messungen der Wirksamkeit und Sicherheit
	<p><i>Post-hoc</i>-Analysen:</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in dem primären und wichtigsten sekundären Endpunkt
	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung (clinically relevant worsening (CRW))

	<ul style="list-style-type: none"> • Effektgröße von Veränderungen bei Patienten mit CRR • Anteil der Patienten, bei denen die beobachtete Verbesserung eine Verbesserung der besten Sehschärfe des Patienten war • Zeit bis zur CRR
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Idebenon 900 mg	Placebo	Angaben zur Behandlung
SNT-II-003 (RHODOS)	3x täglich 2 Kapseln zu 150 mg per os	3x täglich 2 Kapseln per os	Die Patienten jeder Behandlungsgruppe erhielten morgens, mittags und abends jeweils zwei Kapseln. Die Einnahme war kontinuierlich über 24 Wochen. Die Kapseln wurden zum Essen eingenommen.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	SNT-II-003 (RHODOS)					
	ITT			mITT		
	Idebenon	Placebo	Total	Idebenon	Placebo	Total
Population						
Gruppe						
N	55	30	85	53	28	81
Demographie						
Alter (MW Jahre) (SD)	33,8 (14,76)	33,6 (14,58)	33,7 (14,61)	33,7 (14,5)	33,0 (14,6)	33,5 (14,4)
Geschlecht männlich n (%) weiblich n (%)	47 (85,5) 8 (14,5)	26 (86,7) 4 (14,3)	73 (85,9) 12 (14,1)	46 (86,8) 7 (13,2)	24 (85,7) 4 (14,3)	70 (86,4) 11 (13,6)
Ethnie n (%)						
Kaukasisch	53 (96,4)	30 (100)	83 (97,6)	51 (96,2)	28 (100)	79 (97,5)
Schwarz	1 (1,8)	0	1 (1,2)	1 (1,9)	0	1 (1,2)
Andere	1 (1,8)	0	1 (1,2)	1 (1,9)	0	1 (1,2)
Größe MW in cm (SD)	175,64 (8,4)	174,42 (7,05)	175,21 (7,9)	175,8 (8,4)	174,3 (7,2)	175,3 (8,0)
Gewicht MW in kg (SD)	74,52 (13,48)	75,78 (13,68)	74,96 (13,48)	74,9 (13,5)	75,4 (14,1)	75,1 (13,7)
BMI (kg/m ²) MW (SD)	24,20 (4,38)	24,92 (4,41)	24,45 (4,38)	24,3 (4,4)	24,8 (4,5)	24,5 (4,5)
Krankheitsspezifische Charakteristika						
mtDNA Mutation (%)						
G11778A	37 (67,3)	20 (66,7)	57 (67,1)	35 (66,0)	18 (64,3)	53 (65,4)
T14484C	11 (20,0)	6 (20,0)	17 (20,0)	11 (20,8)	6 (21,4)	11 (20,8)
G3460A	7 (12,7)	4 (13,3)	11 (12,9)	7 (13,2)	4 (14,3)	7 (13,2)
Monate seit Beginn des Sehverlusts MW (SD)	22,8 (16,2)	23,7 (16,4)	23,1 (16,2)	22,9 (16,5)	24,6 (16,6)	23,5 (16,5)
Auftreten der Symptome < 1 Jahr zuvor n (%)	19 (34,5)	11 (36,7)	30 (35,3)	19 (35,8)	9 (32,1)	28 (34,6)
Patienten mit mindestens 1 Auge mit ≤ 0,5 logMAR n (%)	5 (9,1)	2 (6,7)	7 (8,2)	6 (11,3)	2 (7,1)	8 (9,9)
Raucher n (%)	21 (38,2)	13 (43,3)	34 (40,0)	19 (35,8)	12 (42,9)	31 (38,3)
Abstinenzzeit für ehemalige Raucher in Jahren MW (SD)	4,08 (6,58)	5,30 (8,91)	4,46 (7,098)	4,1 (6,58)	6,5 (9,81)	4,7 (7,27)
Packungen* Raucherjahre (Packyear) Jahren MW (SD)	11,18 (11,62)	18,21 (23,13)	13,80 (16,99)	10,7 (10,93)	17,7 (24,40)	13,3 (17,16)

Studie	SNT-II-003 (RHODOS)					
	ITT			mITT		
Population						
Gruppe	Idebenon	Placebo	Total	Idebenon	Placebo	Total
N	55	30	85	53	28	81
logMAR Sehschärfe zum Studienbeginn* MW (SD)						
Rechtes Auge	1,75 (0,584)	1,73 (0,478)	1,75 (0,546)	1,73 (0,615)	1,78 (0,447)	1,75 (0,556)
Linkes Auge	1,76 (0,59)	1,63 (0,600)	1,71 (0,593)	1,78 (0,604)	1,66 (0,604)	1,73 (0,603)
zusammen	1,75 (0,584)	1,68 (0,540)	1,73 (0,569)	1,75 (0,606)	1,72 (0,530)	1,74 (0,578)
Verteilung logMAR zum Studienbeginn n (% ,bezogen auf die Summe der genannten Patienten)						
1 Auge logMAR ≥ 1,0	5 (9,4)	2 (6,9)	7 (8,5)	4 (8,9)	2 (7,7)	6 (8,5)
Beide Auge logMAR ≥ 1,0	45 (84,9)	25 (86,2)	70 (85,4)	38 (84,4)	23 (88,5)	61 (85,9)
Beide Auge logMAR < 1,0	3 (5,7)	2 (6,9)	5 (6,1)	3 (6,7)	1 (3,8)	4 (5,6)
Augen „on-“ oder „off-chart“ (FC, HM und LP) n (% ,bezogen auf die Summe der genannten Patienten)						
1 Auge „off- chart“	11 (20,8)	3 (10,3)	14 (17,1)	7 (15,6)	3 (11,5)	10 (14,1)
Beide Augen „off-chart“	25 (47,2)	13 (44,8)	38 (46,3)	22 (48,9)	12 (46,2)	34 (47,9)
Beide Augen „on-chart“	17 (32,1)	13 (44,8)	30 (36,6)	16 (35,6)	11 (42,3)	27 (38,0)
* inklusive semi-quantitative Ergebnisse für FC, HM, LP N = Anzahl Patienten in der Analyse; n = Patienten mit Merkmal; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung Quellen: [6; 10; 13]						

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

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

Die Studie SNT-II-003 (RHODOS) ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Phase-II-Studie. SNT-II-003 untersuchte die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Idebenon in der zugelassenen Dosierung von 900 mg Idebenon pro Tag bei Patienten mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie (s. auch Tabelle 4-12).

Die Studienpopulation umfasste 85 Patienten. Es gab 4 Analysepopulationen:

1. Die Safety Population umfasste alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die eine Sicherheitsbewertung verfügbar war. Dies waren 85 Patienten (Idebenon: 55; Placebo: 30). Die Patienten wurden in der Gruppe ausgewertet, deren Behandlung sie bekommen hatten.
2. Die Analyse aller Wirksamkeitsendpunkte wurde für die ITT-Population durchgeführt. Diese Population umfasst alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, insgesamt 85 Patienten (Idebenon: 55; Placebo: 30). Die Patienten wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden, ohne Beachtung von Protokollverletzungen. Da jedoch für 3 Patienten (Idebenon: 2, Placebo: 1) keine ausreichenden Sehschärfeendpunkte vorlagen, umfasst die ITT-Population für diese Sehschärfeendpunkte 82 Patienten.
3. Die mITT (modified ITT) entsprach im Wesentlichen der ITT-Population für die Sehschärfe Endpunkte, jedoch mit dem Unterschied eines ausgeschlossenen Patienten. Dieser Patient war in der Placebo-Gruppe und wurde als „Natural History Confounder“ aufgrund von spontaner Verbesserung der Sehfähigkeit schon zum Zeitpunkt der Randomisierung ausgeschlossen. Die mITT umfasst 81 Patienten (Idebenon: 53; Placebo: 28)
4. Die Per Protocol (PP) Population bildeten 65 Patienten (Idebenon: 41; Placebo: 24). Dies waren alle Patienten ohne bedeutende Protokollverletzung. Als bedeutend wurden diejenigen Protokollverletzungen bewertet, die einen größeren Effekt auf Wirksamkeitsendpunkte haben könnten. Diese wurden durch klinische Beurteilung identifiziert, bevor die Analyse durchgeführt und die Verblindung aufgehoben wurde.

Das Alter der Studienteilnehmer lag zwischen 14 und 65 Jahren. Weitere Einschlusskriterien waren Sehschwäche aufgrund von LHON auf mindestens einem Auge und bestätigte mtDNA-Mutation 11778G>A, 14484T>C oder 3460G>A ab > 60 % im Blut.

Die RHODOS-Studie hatte eine Studiendauer von 24 Wochen, in der die Patienten im Verum-Arm Idebenon in einer kontinuierlichen Dosierung von 900 mg täglich per os erhielten. Es wurden 150 mg-Tabletten bereitgestellt. Die Einnahme erfolgte dreimal täglich zu den Mahlzeiten, folglich jeweils 6 Tabletten pro Tag (s. auch Tabelle 4-13). Die Nachbeobachtungsphase (Follow-up) betrug 28 bis 35 Tage nach Absetzen des Arzneimittels.

Die Patienten nahmen in der Klinik an sechs ambulanten Visiten teil:

- Screening (Visite 1) innerhalb von 4 Wochen nach der Randomisierung
- Studienbeginn (Visite 2)
- nach 4 Wochen (Visite 3)
- nach 12 Wochen (Visite 4)
- nach 24 Wochen (Visite 5)
- Follow-up (Visite 6).

Während des gesamten 24-wöchigen Behandlungszeitraums führten die Patienten ein Patiententagebuch.

Der primäre Endpunkt in der Studie war die beste Verbesserung der Sehschärfe in jeweils einem Auge des Patienten gemessen an der Veränderung zwischen Studienbeginn (Visite 2) und Woche 24 (Visite 5). Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Veränderung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen Behandlungsdauer (bestes Auge in Woche 24) im Vergleich zum Studienbeginn (bestes Auge beim Studienbeginn). Als weitere sekundäre Endpunkte wurden Analysen durchgeführt bezüglich der Veränderung der Sehschärfe aller Augen sowie des Anteils der Patienten, bei denen sich die Sehschärfe in dem ursprünglich am wenigsten betroffenen Auge auf 1,0 logMAR oder mehr verschlechterte. Zusätzlich wurde die Anzahl der Augen/Patienten, bei denen eine Verbesserung der Sehschärfe (mindestens 0,2 logMAR) nach 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zum Studienbeginn vorlag, untersucht.

Die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten in den Studien (s. auch Tabelle 4-14) sind mit der deutschen Versorgungsrealität vergleichbar: LHON betrifft zumeist männliche Patienten und das Erkrankungsalter liegt meist zwischen dem 15. und 35 Lebensjahr [23]. In der RHODOS-Studie waren nur 13,6 % der Teilnehmer weiblich und das Durchschnittsalter lag bei 33,5 (Spanne: 14-66) Jahren. Die Anzahl der Patienten mit Auftreten der Symptome < 1 Jahr lag bei 34,6 %.

Die Studie wurde in drei Zentren in drei Ländern (Deutschland, Großbritannien und Kanada) durchgeführt. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gewährleistet.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SNT-II-003	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SNT-II-003 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie, welche die Wirkung von Idebenon in einer Dosierung von 900 mg/Tag untersucht hat. Patienten wurden randomisiert, indem sie den Behandlungsarmen Idebenon oder Placebo im Verhältnis 2:1 zugeordnet wurden. Die Randomisierung wurde nach Krankengeschichte (Erkrankungsbeginn vor weniger oder mehr als einem Jahr) und nach Mutationstyp (11778G>A, 3460G>A und 14484T>C) stratifiziert, um eine ausgewogene Verteilung innerhalb der sechs resultierenden Strata zu gewährleisten. Für jedes der sechs Strata wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste mit Zuweisungen auf Idebenon oder Placebo im richtigen Verhältnis und in zufälliger Reihenfolge erstellt. Die Randomisierung wurde zentralisiert (BIOP AG, Basel, Schweiz). Jedem randomisierten Patienten wurde die nächste verfügbare Behandlung auf der Randomisierungsliste zugeordnet. Der Untersuchungsstandort wurde nur über die Medikamenten-Kit-Nummer informiert, um sicherzustellen, dass die Verblindung beibehalten wurde. Somit ist die Randomisierungssequenz adäquat. Der Patient und alle bei der Durchführung der Studie beteiligten Personen (Prüfer, Mitarbeiter der Untersuchungsorte, Monitore und Sponsor) wurden für die Behandlung verblindet. Die Untersuchungsstandorte, der Sponsor, das Data and Safety Monitoring Board und jedes Auftragsforschungsinstitut (CRO), die an der Studiendurchführung beteiligt waren, wurden mit Code-Break-Karten ausgestattet. Jede Karte wurde mit der Patienten-/Medikamenten-Kit-Nummer markiert und die Behandlungsidentifikation (Idebenon oder Placebo) wurde unter einem Siegel verborgen. Die Medikamenten-Kits und Flaschen wurden verblindet mit einer Chargennummer beschriftet. Das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft werden.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Beste Verbesserung der Sehschärfe	Veränderung der besten Sehschärfe	Veränderung der Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn	Veränderung der Sehschärfe aller Augen	Anteil Patienten/Augen mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR
SNT-II-003	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	Anteil Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe auf ≥ 1 logMAR	Anteil Patienten mit CCR vom Studienbeginn	Anteil Patienten mit CCR vom Nadir	Responderanalyse für Patienten mit „off-chart“ Sehschärfe zu Studienbeginn	Farbkontrastsensitivität
SNT-II-003	ja	ja	ja	ja	ja
Studie	Anteil von Patienten mit UE	Anteil von Patienten mit SUE	Therapieabbrüche aufgrund von UE		
SNT-II-003	ja	ja	ja		

4.3.1.3.1.1 Beste Verbesserung der Sehschärfe – RCT

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen

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

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Beste Verbesserung der Sehschärfe“

Studie	Operationalisierung
SNT-II-003	<p>Die beste Verbesserung der Sehschärfe („Visual Acuity“, VA) war definiert als die beste Verbesserung der Sehschärfe in jeweils einem Auge des Patienten gemessen an der Veränderung in logMAR zwischen Studienbeginn und Woche 24.</p> <p>Die Sehschärfe der beiden Augen wurde bei Screening, Studienbeginn/Visite 2 und Visite 3, 4, 5 und 6 beurteilt. Bei jeder Visite sollte eine optimale Sicht auf 4 Meter erreicht werden. Bei der Messung der Sehschärfe des rechten Auges wurde das linke Auge abgedeckt. Der Patient wurde aufgefordert, langsam, Buchstabe für Buchstabe auf der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Sehprobentafel 1 zu lesen. Wenn ein Buchstabe richtig gelesen wurde, wurde das von dem Prüfer auf dem Bewertungsbogen (identisch mit dem Tafel-Layout) angegeben. Das Lesen eines bestimmten Buchstaben wurde nur einmal erlaubt. Wenn der Patient Schwierigkeiten hatte, wurde er aufgefordert zu raten. Der Abstand zu der Tafel betrug 4 m. Wenn jedoch mindestens 20 Buchstaben nicht korrekt aus 4 Metern gelesen wurden, wurde der Abstand des Patienten zu der Tafel auf 1 Meter reduziert und der logMAR-Wert umfasste das Lesen der 1-Meter-Zeile. Sollte der Patient nicht in der Lage sein, alle Buchstaben zu lesen, erfasste der Prüfer, ob die Sehschärfe auf Fingerzählen, Handbewegung oder Lichtwahrnehmung reduziert war. Das linke Auge wurde dann auf die gleiche Weise unter Verwendung von Sehprobentafel 2 getestet.</p>

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Beste Verbesserung der Sehschärfe“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SNT-II-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-19: Baseline Messungen der Sehschärfe in LogMAR Einheiten für die ITT Population

	Auge	N	mean	sd	median	min	max
Idebenon	rechts	53	1,75	0,584	2,00	0,2	2,6
	links	53	1,76	0,590	2,00	0,2	2,6
	pooled	106	1,75	0,584	2,00	0,2	2,6
Placebo	rechts	29	1,73	0,478	2,00	0,7	2,3
	links	29	1,63	0,600	1,68	0,1	2,3
	pooled	58	1,68	0,540	1,84	0,1	2,3
Gesamt	rechts	82	1,75	0,546	2,00	0,2	2,6
	links	82	1,71	0,593	2,00	0,1	2,6
	pooled	164	1,73	0,569	2,00	0,1	2,6

N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population
mean = Mittelwert
sd = Standardabweichung
min = Minimum
max = Maximum

Quelle: [13] Tabelle: 14.4.1.1

Tabelle 4-20: Baseline Messungen der Sehschärfe in LogMAR Einheiten für die ITT Population für das beste und schlechteste Auge

	Auge	N	mean	sd	median	min	max
Idebenon	bestes	53	1,61	0,638	1,64	0,2	2,6
	schlechtestes	53	1,90	0,489	2,00	0,2	2,6
	pooled	106	1,75	0,584	2,00	0,2	2,6
Placebo	bestes	29	1,57	0,608	1,68	0,1	2,3
	schlechtestes	29	1,79	0,445	2,00	0,7	2,3
	pooled	58	1,68	0,540	1,84	0,1	2,3
Gesamt	bestes	82	1,59	0,625	1,67	0,1	2,6
	schlechtestes	82	1,86	0,473	2,00	0,2	2,6
	pooled	164	1,73	0,569	2,00	0,1	2,6

N = Anzahl der Patienten
mean = Mittelwert

sd = Standardabweichung

min = Minimum

max = Maximum

Quelle: [13] Tabelle: 14.4.1.5

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die Auswertung des Endpunkts beste Verbesserung der Sehschärfe nach 24 Wochen aus RCT SNT-II-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Geschätzte Veränderung ¹ [95 % KI] (geschätzte Veränderung in Buchstaben)		Geschätzte Differenz ¹ Mittelwert ± Standardfehler [95 % KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert ²
	Idebenon	Placebo		
ITT-Population				
N	53	29		
Woche 24	-0,135 [-0,216, -0,054] (+6 Buchstaben)	-0,071 [-0,176, 0,0349] (+3 Buchstaben)	-0,064 ± 0,061 [-0,184, 0,055] (3 Buchstaben)	0,291
mITT-Population				
N	53	28		
Woche 24	-0,136 [-0,212, -0,060] (+6 Buchstaben)	-0,036 [-0,137, 0,065] (+1 Buchstaben)	-0,100 ± 0,058 [-0,214, 0,014] (5 Buchstaben)	0,0862
N = Anzahl Patienten in der Analyse ¹ Analyse gemäß MMRM ² ANCOVA-Model KI = Konfidenzintervall [6, Tabelle 17; 10, Tabelle 17]				

Die Tabelle 4-19 und Tabelle 4-20 zeigen die Baseline der Sehschärfe in LogMAR Einheiten für die ITT Population.

In der Studie SNT-II-003 war die Messung der besten Verbesserung der Sehschärfe anhand der ITT-Population vordefiniert. Die geschätzte Veränderung nach 24 Wochen war in der Idebenon-Gruppe (-0,135 logMAR) numerisch größer im Vergleich zu der Placebo-Gruppe (-0,071 logMAR), aber nicht signifikant (p = 0,291).

Bei der mITT-Population wurde ein Patient in der Placebo-Gruppe zum Studienbeginn mit einer anhaltenden, spontanen Verbesserung der Sehkraft ausgeschlossen. Die geschätzte beste Verbesserung der Sehschärfe betrug für die Idebenon-Gruppe -0,136 logMAR (+ 6 Buchstaben), für die Placebo-Gruppe jedoch nur -0,036 logMAR (+ 1 Buchstabe). Die

Mittelwertdifferenz beträgt -0,100 logMAR. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,0862$).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum primären Endpunkt finden sich in Abschnitt 14.2 des Studienberichts in den Tabellen 14.2-1.1 und 14.2-1.2 [13].

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.1.2 Veränderung der besten Sehschärfe – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Veränderung der besten Sehschärfe“

Studie	Operationalisierung
SNT-II-003	<p>Die Veränderung der besten Sehschärfe („Visual Acuity“, VA) war definiert als die Veränderung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen Behandlungsdauer (bestes Auge in Woche 24) im Vergleich zum Studienbeginn (bestes Auge bei Studienbeginn).</p> <p>Die Sehschärfe der beiden Augen wurde bei Screening, Studienbeginn/Visite 2 und Visite 3, 4, 5 und 6 beurteilt. Bei jeder Visite sollte eine optimale Sicht auf 4 Meter erreicht werden. Bei der Messung der Sehschärfe des rechten Auges wurde das linke Auge abgedeckt. Der Patient wurde aufgefordert, langsam, Buchstabe für Buchstabe auf der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Sehprobentafel 1 zu lesen. Wenn ein Buchstabe richtig gelesen wurde, wurde das vom Prüfer auf dem Bewertungsbogen (identisch mit dem Tafel-Layout) angegeben. Das Lesen eines bestimmten Buchstaben wurde nur einmal erlaubt. Wenn der Patient Schwierigkeiten hatte, wurde er aufgefordert zu raten. Der Abstand zu der Tafel betrug 4 m. Wenn jedoch mindestens 20 Buchstaben nicht korrekt aus 4 Metern gelesen wurden, wurde der Abstand des Patienten zu der Tafel auf 1 Meter reduziert und der logMAR-Wert umfasste das Lesen der 1-Meter-Zeile. Sollte der Patient nicht in der Lage sein, alle Buchstaben zu lesen, erfasste der Prüfer, ob die Sehschärfe auf Fingerzählen, Handbewegung oder Lichtwahrnehmung reduziert war. Das linke Auge wurde dann auf die gleiche Weise unter Verwendung von Sehprobentafel 2 getestet.</p>

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der besten Sehschärfe“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SNT-II-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Veränderung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen aus RCT SNT-II-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Geschätzte Veränderung ¹ [95 % KI] (geschätzte Veränderung in Buchstaben)		Geschätzte Differenz ¹ Mittelwert ± Standardfehler [95 % KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert ²
	Idebenon	Placebo		
ITT-Population				
N	53	29		
Woche 24	-0,035 [-0,126, 0,055] (+1 Buchstaben)	0,085 [-0,032, 0,203] (-4 Buchstaben)	-0,120 ± 0,068 [-0,2546, 0,0137] (6 Buchstaben)	0,078
mITT-Population				
N	53	28		
Woche 24	-0,037 [-0,123, 0,049] (+1 Buchstaben)	0,123 [0,010, 0,237] (-6 Buchstaben)	-0,160 ± 0,065 [-0,289, -0,031] (8 Buchstaben)	0,0152
N = Anzahl Patienten/Augen in der Analyse ¹ Analyse gemäß MMRM ² ANCOVA-Modell KI = Konfidenzintervall				
[6, Tabelle 23 ; 10, Tabelle 25]				

In der ITT-Population gab es eine Verschlechterung der besten Sehschärfe zwischen Studienbeginn und Woche 24 für die Patienten, die Placebo erhielten (mittlere Veränderung 0,085 logMAR, entspricht einer Verschlechterung von 4 Buchstaben). Im Gegensatz dazu gab es eine leichte Verbesserung der Idebenon-Gruppe (mittlere Veränderung -0,035 logMAR, entspricht einer Verbesserung von 1 Buchstaben). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Woche 24 war -0,120 logMAR, bzw. 6 Buchstaben. Das Ergebnis war jedoch nur numerisch vorteilhaft (p = 0,078) zugunsten von Idebenon.

Ein zugunsten von Idebenon signifikantes Ergebnis zeigt hingegen die Analyse der mITT-Population (p = 0,0152). So steht einer deutlichen Verschlechterung der besten Sehschärfe in der Placebo-Gruppe (0,123 logMAR, - 6 Buchstaben) sogar eine geringfügige Verbesserung in der Idebenon-Gruppe (-0,037 logMAR, 1 Buchstabe) gegenüber.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als

Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3 Veränderung der Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn– RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Veränderung der Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn

Studie	Operationalisierung
SNT-II-003	<p>Die Veränderung der Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn war definiert als die Veränderung des Auges, das zu Studienbeginn die beste Sehschärfe aufwies, gemessen in Woche 4, 12 und 24.</p> <p>Die Sehschärfe der beiden Augen wurde bei Screening, Studienbeginn/Visite 2 und Visite 3, 4, 5 und 6 beurteilt. Bei jeder Visite sollte eine optimale Sicht auf 4 Meter erreicht werden. Bei der Messung der Sehschärfe des rechten Auges wurde das linke Auge abgedeckt. Der Patient wurde aufgefordert, langsam, Buchstabe für Buchstabe auf der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Sehprobentafel 1 zu lesen. Wenn ein Buchstabe richtig gelesen wurde, wurde das vom Prüfer auf dem Bewertungsbogen (identisch mit dem Tafel-Layout) angegeben. Das Lesen eines bestimmten Buchstaben wurde nur einmal erlaubt. Wenn der Patient Schwierigkeiten hatte, wurde er aufgefordert zu raten. Der Abstand zu der Tafel betrug 4 m. Wenn jedoch mindestens 20 Buchstaben nicht korrekt aus 4 Metern gelesen wurden, wurde der Abstand des Patienten zu der Tafel auf 1 Meter reduziert und der logMAR-Wert umfasste das Lesen der 1-Meter-Zeile. Sollte der Patient nicht in der Lage sein, alle Buchstaben zu lesen, erfasste der Prüfer, ob die Sehschärfe auf Fingerzählen, Handbewegung oder Lichtwahrnehmung reduziert war. Das linke Auge wurde dann auf die gleiche Weise unter Verwendung von Sehprobentafel 2 getestet.</p>

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SNT-II-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Veränderung der Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn aus RCT SNT-II-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Geschätzte Veränderung ¹ [95 % KI] (geschätzte Veränderung in Buchstaben)		Geschätzte Differenz ¹ Mittelwert ± Standardfehler [95 % KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert
	Idebenon	Placebo		
ITT-Population				
N	53	29		
Woche 4	-0,017 [-0,106, 0,072] (0 Buchstaben)	0,060 [-0,055, 0,174] (-3 Buchstaben)	-0,077 ± 0,066 (-0,208, 0,054) (5 Buchstaben)	0,250
Woche 12	-0,020 [-0,110, 0,070] (+1 Buchstaben)	0,137 [0,022, 0,251] (-6 Buchstaben)	-0,157 ± 0,067 [-0,289, -0,025] (7 Buchstaben)	0,020
Woche 24	-0,030 [-0,120, 0,060] (+1 Buchstaben)	0,098 [-0,020, 0,215] (-4 Buchstaben)	-0,128 ± 0,068 [-0,262, 0,006] (6 Buchstaben)	0,061
² Woche 4–24	-0,022 [-0,102, 0,058] (+1 Buchstaben)	0,098 [-0,003, 0,199] (-4 Buchstaben)	-0,120 ± 0,057 [-0,233, -0,008] (6 Buchstaben)	0,036
mITT-Population				
N	53	28		
Woche 4	-0,019 [-0,103, 0,066] (0 Buchstaben)	0,068 [-0,043, 0,178] (-3 Buchstaben)	-0,087 ± 0,064 [-0,213, 0,040] (4 Buchstaben)	0,1767
Woche 12	-0,022 [-0,108, 0,063] (+1 Buchstaben)	0,170 [0,060, 0,280] (-8 Buchstaben)	-0,192 ± 0,064 [-0,319, -0,065] (9 Buchstaben)	0,0033
Woche 24	-0,032 [-0,118, 0,053] (+1 Buchstaben)	0,133 [0,019, 0,246] (-6 Buchstaben)	-0,165 ± 0,065 [-0,294, -0,036] (8 Buchstaben)	0,0126
² Woche 4–24	-0,024 [-0,100, 0,051] (+1 Buchstaben)	0,124 [0,027, 0,220] (-6 Buchstaben)	-0,148 ± 0,054 [-0,255, -0,041] (7 Buchstaben)	0,0075
N = Anzahl Augen in der Analyse ¹ Analyse gemäß MMRM ² Mittlere Veränderung von Studienbeginn zum Durchschnitt von Woche 4, 12 und 24 gemäß MMRM KI = Konfidenzintervall				
[6, Tabelle 29; 10, Tabelle 33]				

Es wurde die Veränderung der Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn gemessen in den Wochen 4, 12 und 24. Die beobachtete Veränderung zwischen der Idebenon- und der Placebo-Gruppe für die ITT-Population lag bei -0,128 logMAR (entspricht 6 Buchstaben, p = 0,061).

In der mITT-Population konnte hingegen erneut ein signifikanter Effekt für Idebenon gemessen werden ($p = 0,0126$). Hier lag der Unterschied zwischen den Gruppen bei $-0,165$ logMAR oder 8 Buchstaben.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4 Veränderung der Sehschärfe aller Augen – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Veränderung der Sehschärfe aller Augen“

Studie	Operationalisierung
SNT-II-003	<p>Die Veränderung der Sehschärfe aller Augen („Visual Acuity“, VA) war definiert als die Veränderung der Sehschärfe nach 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zum Studienbeginn bei der Anzahl der Augen.</p> <p>Die Sehschärfe der beiden Augen wurde bei Screening, Studienbeginn/Visite 2 und Visite 3, 4, 5 und 6 beurteilt. Bei jeder Visite sollte eine optimale Sicht auf 4 Meter erreicht werden. Bei der Messung der Sehschärfe des rechten Auges wurde das linke Auge abgedeckt. Der Patient wurde aufgefordert, langsam, Buchstabe für Buchstabe auf der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Sehprobentafel 1 zu lesen. Wenn ein Buchstabe richtig gelesen wurde, wurde das vom Prüfer auf dem Bewertungsbogen (identisch mit dem Tafel-Layout) angegeben. Das Lesen eines bestimmten Buchstaben wurde nur einmal erlaubt. Wenn der Patient Schwierigkeiten hatte, wurde er aufgefordert zu raten. Der Abstand zu der Tafel betrug 4 m. Wenn jedoch mindestens 20 Buchstaben nicht korrekt aus 4 Metern gelesen wurden, wurde der Abstand des Patienten zu der Tafel auf 1 Meter reduziert und der logMAR-Wert umfasste das Lesen der 1-Meter-Zeile. Sollte der Patient nicht in der Lage sein, alle Buchstaben zu lesen, erfasste der Prüfer, ob die Sehschärfe auf Fingerzählen, Handbewegung oder Lichtwahrnehmung reduziert war. Das linke Auge wurde dann auf die gleiche Weise unter Verwendung von Sehprobentafel 2 getestet.</p>

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Sehschärfe aller Augen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SNT-II-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Veränderung der Sehschärfe aller Augen nach 24 Wochen aus RCT SNT-II-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Geschätzte Veränderung ¹ [95 % KI] (geschätzte Veränderung in Buchstaben)		Geschätzte Differenz ¹ Mittelwert ± Standardfehler [95 % KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert
	Idebenon	Placebo		
ITT-Population				
N (Augen)	106	58		
	-0,054 [-0,114, 0,005] (+2 Buchstaben)	0,046 [-0,032, 0,123] (-2 Buchstaben)	-0,100 ± 0,045 [-0,188, -0,012] (5 Buchstaben)	0,026
mITT-Population				
N (Augen)	106	56		
	-0,056 [-0,112, -0,000] (+2 Buchstaben)	0,82 [0,008, 0,156] (-4 Buchstaben)	-0,138 ± 0,043 [-0,222, -0,054] (6 Buchstaben)	0,0014
N = Anzahl Augen in der Analyse ¹ Analyse gemäß MMRM KI = Konfidenzintervall [6, Tabelle 38; 10, Tabelle 35]				

In einer präspezifizierten Analyse wurde die Veränderung der Sehschärfe für alle Augen bestimmt, wobei beide Augen eines Patienten unabhängig voneinander in der Analyse berücksichtigt wurden. Für beide Gruppen (ITT und mITT) sind die Ergebnisse zugunsten von Idebenon signifikant ($p = 0,026$ und $p = 0,0014$). Während sich die Sehschärfe in der Idebenon-Gruppe im Schnitt um 2 Buchstaben verbesserte, verschlechterte sie sich in der Placebo-Gruppe. In Woche 24 betrug die geschätzte Differenz 0,100 logMAR für die ITT und 0,138 logMAR für die mITT-Population (5 bzw. 6 Buchstaben) und war damit statistisch signifikant.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.5 Anteil Patienten/Augen mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Anteil Patienten/Augen mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR“

Studie	Operationalisierung
SNT-II-003	<p>Der Anteil Patienten/Augen mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR war definiert als Anzahl der Augen/ Patienten, bei denen eine Verbesserung der Sehschärfe (mindestens 0,2 logMAR) nach 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zum Studienbeginn eingetreten ist. Es wurden Anteile zu den Endpunkten Patienten mit Verbesserung in „Beste Verbesserung der Sehschärfe“, Verbesserung in „Beste Sehschärfe“ sowie Verbesserung der Sehschärfe für alle Augen (unabhängig voneinander berücksichtigt) kalkuliert.</p> <p>Die Sehschärfe der beiden Augen wurde bei Screening, Studienbeginn/ Visite 2 und Visite 3, 4, 5 und 6 beurteilt. Bei jeder Visite sollte eine optimale Sicht auf 4 Meter erreicht werden. Bei der Messung der Sehschärfe des rechten Auges wurde das linke Auge abgedeckt. Der Patient wurde aufgefordert, langsam, Buchstabe für Buchstabe auf der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Sehprobentafel 1 zu lesen. Wenn ein Buchstabe richtig gelesen wurde, wurde das von dem Prüfer auf dem Bewertungsbogen (identisch mit dem Tafel-Layout) angegeben. Das Lesen eines bestimmten Buchstaben wurde nur einmal erlaubt. Wenn der Patient Schwierigkeiten hatte, wurde er aufgefordert zu raten. Der Abstand zu der Tafel betrug 4 m. Wenn jedoch mindestens 20 Buchstaben nicht korrekt aus 4 Metern gelesen wurden, wurde der Abstand des Patienten zu der Tafel auf 1 Meter reduziert und der logMAR-Wert umfasste das Lesen der 1-Meter-Zeile. Sollte der Patient nicht in der Lage sein, alle Buchstaben zu lesen, erfasste der Prüfer, ob die Sehschärfe auf Fingerzählen, Handbewegung oder Lichtwahrnehmung reduziert war. Das linke Auge wurde dann auf die gleiche Weise unter Verwendung von Sehprobentafel 2 getestet.</p>

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil Patienten/Augen mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SNT-II-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Anteil Patienten/Augen mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR“ nach 24 Wochen aus RCT SNT-II-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Idebenon n von N mit Veränderung $\geq 0,2$ logMAR (%)	Placebo n von N mit Veränderung $\geq 0,2$ logMAR (%)	p-Wert¹	RR OR ARR [95 % KI]
ITT-Population				
Anteil Patienten mit Verbesserung in "Beste Verbesserung der Sehschärfe"	20 von 53 (37,7)	7 von 29 (24,1)	0,231	0,53 [0,19; 1,45] 0,64 [0,31; 1,33] -0,14 [-0,34; 0,07]
Anteil Patienten mit Verbesserung in "Beste Sehschärfe"	14 von 53 (26,4)	5 von 29 (17,2)	0,420	0,58 [0,19; 1,82] 0,65 [0,26; 1,63] -0,09 [-0,27; 0,09]
Anteil Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe für alle Augen ²	30 von 106 (28,3)	10 von 58 (17,2)	0,131	0,53 [0,24; 1,18] 0,61 [0,32; 1,16] -0,11 [-0,24; 0,02]
mITT-Population				
Anteil Patienten mit Verbesserung in "Beste Verbesserung der Sehschärfe"	20 von 53 (37,7)	6 von 28 (21,4)	0,2104	0,45 [0,16; 1,30] 0,57 [0,26; 1,25] -0,16 [-0,36; 0,04]
Anteil Patienten mit Verbesserung in "Beste Sehschärfe"	14 von 53 (26,4)	4 von 28 (17,2)	0,2685	0,46 [0,14; 1,58] 0,54 [0,20; 1,49] -0,12 [-0,30; 0,05]
Anteil Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe für alle Augen ²	30 von 106 (28,3)	8 von 56 (14,3)	0,0522	0,42 [0,18; 1,00] 0,50 [0,25; 1,03] -0,14 [-0,27; -0,01]
N = Anzahl Patienten in der Analyse; n = Patienten mit Ereignis ¹ Exakter Test nach Fisher ² Augen sind unabhängig berücksichtigt				
[6, Tabelle 34; 10, Tabelle 38; 24]				

Es gab einen numerisch höheren Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um mindestens 0,2 logMAR in Woche 24 in der Idebenon-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. In den Analysen hinsichtlich des primären Endpunkts hatten 20 von 53 Patienten (37,7 %) in der Idebenon-Gruppe eine Verbesserung der Sehschärfe im Gegensatz zu 7 von 29 Patienten (24,1 %) in der Placebo-Gruppe. Die Differenz war jedoch statistisch nicht signifikant. Ebenfalls war die Differenz zwischen den Behandlungsarmen für den wichtigsten sekundären Endpunkt nicht signifikant. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen

in der mITT war ebenfalls nicht signifikant. Die Analyse des Anteils der Augen zeigte eine ähnliche Tendenz.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.6 Anteil Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Anteil Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR“

Studie	Operationalisierung
SNT-II-003	<p>Der Anteil Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR war definiert als der Anteil der Patienten, bei denen sich die Sehschärfe in dem ursprünglich am wenigsten betroffenen Auge auf 1,0 logMAR oder mehr bei LHON-Patienten mit einem Auge $\leq 0,5$ logMAR bei Studienbeginn, verschlechtert.</p> <p>Die Sehschärfe der beiden Augen wurde bei Screening, Studienbeginn/Visite 2 und Visite 3, 4, 5 und 6 beurteilt. Bei jeder Visite sollte eine optimale Sicht auf 4 Meter erreicht werden. Bei der Messung der Sehschärfe des rechten Auges wurde das linke Auge abgedeckt. Der Patient wurde aufgefordert langsam, Buchstabe für Buchstabe auf der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Sehprobentafel 1 zu lesen. Wenn ein Buchstabe richtig gelesen wurde, wurde das von dem Prüfer auf dem Bewertungsbogen (identisch mit dem Tafel-Layout) angegeben. Das Lesen eines bestimmten Buchstaben wurde nur einmal erlaubt. Wenn der Patient Schwierigkeiten hatte, wurde er aufgefordert zu raten. Der Abstand zu der Tafel betrug 4 m. Wenn jedoch mindestens 20 Buchstaben nicht korrekt aus 4 Metern gelesen wurden, wurde der Abstand des Patienten zu der Tafel auf 1 Meter reduziert und der logMAR-Wert umfasste das Lesen der 1-Meter-Zeile. Sollte der Patient nicht in der Lage sein, alle Buchstaben zu lesen, erfasste der Prüfer, ob die Sehschärfe auf Fingerzählen, Handbewegung oder Lichtwahrnehmung reduziert war. Das linke Auge wurde dann auf die gleiche Weise unter Verwendung von Sehprobentafel 2 getestet.</p>

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SNT-II-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Anteil Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR“ nach 24 Wochen aus RCT SNT-II-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Idebenon n von N mit Verschlechterung auf $\geq 1,0$ logMAR (%)	Placebo n von N mit Verschlechterung auf $\geq 1,0$ logMAR (%)	p-Wert¹	RR OR ARR [95 % KI]
ITT-Population				
N	53	29		
Woche 24	0 von 6 (0)	2 von 2 (100)	0,036	0,02 [0,00, 1,01] 0,09 [0,01, 1,30] -1,00 [-1,46, -0,54]
mITT-Population				
N	53	28		
Woche 24	0 von 6 (0)	2 von 2 (100)	0,036	0,02 [0,00, 1,01] 0,09 [0,01, 1,30] -1,00 [-1,46, -0,54]
N = Anzahl Patienten in der Analyse; n = Patienten mit Ereignis LOCF-Verfahren zur Daten Zurechnung ¹ Exakter Test nach Fisher				
[6, Tabelle 33; 10, Tabelle 37; 24]				

Es gab sehr wenige Patienten (N = 8), die in einem Auge eine Sehschärfe von $\leq 0,5$ logMAR beim Studienbeginn aufwiesen. Keiner der 6 Patienten in der Idebenon-Gruppe zeigte eine Verschlechterung auf 1,0 logMAR oder mehr. Die beiden Patienten in der Placebo-Gruppe zeigten eine solche Verschlechterung. Dieser Wert ist statistisch signifikant (p = 0,036).

Die Ergebnisse für die mITT-Population sind identisch mit denen für die ITT-Population für diesen Endpunkt.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.7 Anteil Patienten mit CRR vom Studienbeginn – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Anteil Patienten mit CRR vom Studienbeginn“

Studie	Operationalisierung
SNT-II-003	<p>Der Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (CRR) vom Studienbeginn war definiert als Anteil an Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung in der Zeit seit Studienbeginn (Verbesserung um mindestens logMAR 0,2 für Patienten mit "on-chart" Sehschärfe zu Studienbeginn oder eine Verbesserung der "off-chart" Sehschärfe auf mindestens 1,6 logMAR für Patienten mit „off-chart“ Sehschärfe zu Studienbeginn).</p> <p>CRR wurde wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für jede "off-chart" Sehschärfe-Kategorie (Fingerzählen, Handbewegung, Lichtwahrnehmung) zum Studienbeginn ist CRR definiert als die Fähigkeit, mindestens 5 Buchstaben auf der ETDRS-Sehprobentafel bei der letzten Bewertung post-Studienbeginn zu lesen. • Bei Patienten mit Sehschärfe "on-chart" zum Studienbeginn ist CRR definiert als die Fähigkeit, mindestens 10 weitere Buchstaben auf der ETDRS-Sehprobentafel zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung post-Studienbeginn im Vergleich zum Studienbeginn zu lesen. <p>Die Sehschärfe der beiden Augen wurde bei Screening, Studienbeginn/Visite 2 und Visite 3, 4, 5 und 6 beurteilt. Bei jeder Visite sollte eine optimale Sicht auf 4 Meter erreicht werden. Bei der Messung der Sehschärfe des rechten Auges wurde das linke Auge abgedeckt. Der Patient wurde aufgefordert, langsam, Buchstabe für Buchstabe auf der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Sehprobentafel 1 zu lesen. Wenn ein Buchstabe richtig gelesen wurde, wurde das von dem Prüfer auf dem Bewertungsbogen (identisch mit dem Tafel-Layout) angegeben. Das Lesen eines bestimmten Buchstaben wurde nur einmal erlaubt. Wenn der Patient Schwierigkeiten hatte, wurde er aufgefordert zu raten. Der Abstand zu der Tafel betrug 4 m. Wenn jedoch mindestens 20 Buchstaben nicht korrekt aus 4 Metern gelesen wurden, wurde der Abstand des Patienten zu der Tafel auf 1 Meter reduziert und der logMAR-Wert umfasste das Lesen der 1-Meter-Zeile. Sollte der Patient nicht in der Lage sein, alle Buchstaben zu lesen, erfasste der Prüfer, ob die Sehschärfe auf Fingerzählen, Handbewegung oder Lichtwahrnehmung reduziert war. Das linke Auge wurde dann auf die gleiche Weise unter Verwendung von Sehprobentafel 2 getestet.</p>

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil Patienten mit CRR vom Studienbeginn“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SNT-II-003	niedrig	ja	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Diese Auswertung liegt nur für die mITT-Population vor. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Anteil Patienten mit CRR vom Studienbeginn“ wurde *post hoc* definiert und ist somit bezogen auf das Verzerrungspotential als hoch einzustufen.

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Anteil Patienten mit CRR vom Studienbeginn“ nach 24 Wochen aus RCT SNT-II-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Idebenon n (%)	Placebo n (%)	p-Wert ¹	RR OR ARR [95 % KI]
mITT-Population				
N	53	28		
Woche 24	16 (30,2)	2 (7,1)	0,0234	0,18 [0,04, 0,84] 0,24 [0,06, 0,96] -0,23 [-0,39, -0,07]
N = Anzahl Patienten in der Analyse; n = Patienten mit Ereignis LOCF-Verfahren zur Daten Zurechnung ¹ Exakten Test nach Fisher				
[6, Tabelle 36; 24]				

Das primäre Zielkriterium der Studie war die Feststellung, ob Idebenon die Sehfunktion bei Patienten mit LHON verbessern kann. Der primäre Endpunkt „Beste Verbesserung“ wurde entwickelt, um für jeden Patienten die positive Veränderung der Sehschärfe zu beurteilen. Allerdings berücksichtigt der primäre Endpunkt nicht die Verschlechterung der Sehschärfe

oder die klinische Relevanz der Verbesserung. Daher wurde diese Analyse *post hoc* nur für die mITT-Population durchgeführt.

In der Idebenon-Gruppe wurde bei 16 Patienten (30,2 %) und in der Placebo-Gruppe jedoch nur bei 2 Patienten (7,1 %) eine klinisch relevante Verbesserung vom Studienbeginn beobachtet. Der p-Wert für diese Analyse war signifikant ($p = 0,0234$) zugunsten von Idebenon.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.8 Anteil Patienten mit CRR vom Nadir – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Anteil Patienten mit CRR vom Nadir“

Studie	Operationalisierung
SNT-II-003	<p>Der Anteil Patienten mit CRR vom Nadir bezüglich der Sehschärfe war definiert als der Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung seit dem Zeitpunkt der schlechtesten Sehschärfe.</p> <p>Der Nadir eines Patienten wird nur als schlechter, verglichen mit dem Wert zu Studienbeginn, angenommen, wenn eine klinisch relevante Verschlechterung nach Studienbeginn eintrat. Jedes Auge, das sich zumindest vom Lesen von 5 Buchstaben „on-chart“ nach „off-chart“ verschlechterte oder „on-chart“ um mindestens 10 Buchstaben schlechter wurde, wurde als klinisch relevante Verschlechterung eingestuft und der Nadir nach Studienbeginn gewertet.</p> <p>CRR wurde wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für jede "off-chart" Sehschärfe-Kategorie (Fingerzählen, Handbewegung, Lichtwahrnehmung) zum Nadir ist CRR definiert als die Fähigkeit, mindestens 5 Buchstaben auf der ETDRS-Sehprobentafel bei der letzten Bewertung post-Studienbeginn zu lesen. • Bei Patienten mit Sehschärfe "on-chart" zum Nadir ist CRR definiert als die Fähigkeit, mindestens 10 weitere Buchstaben auf der ETDRS-Sehprobentafel zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung post-Studienbeginn im Vergleich zum Nadir zu lesen. <p>Die Sehschärfe beider Augen wurde bei Screening, Studienbeginn/Visite 2 und Visite 3, 4, 5 und 6 beurteilt. Bei jeder Visite sollte eine optimale Sicht auf 4 Meter erreicht werden. Bei der Messung der Sehschärfe des rechten Auges wurde das linke Auge abgedeckt. Der Patient wurde aufgefordert, langsam, Buchstabe für Buchstabe auf der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Sehprobentafel 1 zu lesen. Wenn ein Buchstabe richtig gelesen wurde, wurde das von dem Prüfer auf dem Bewertungsbogen (identisch mit dem Tafel-Layout) angegeben. Das Lesen eines bestimmten Buchstaben wurde nur einmal erlaubt. Wenn der Patient Schwierigkeiten hatte, wurde er aufgefordert zu raten. Der Abstand zu der Tafel betrug 4 m. Wenn jedoch mindestens 20 Buchstaben nicht korrekt aus 4 Metern gelesen wurden, wurde der Abstand des Patienten zu der Tafel auf 1 Meter reduziert und der logMAR-Wert umfasste das Lesen der 1-Meter-Zeile. Sollte der Patient nicht in der Lage sein, alle Buchstaben zu lesen, erfasste der Prüfer, ob die Sehschärfe auf Fingerzählen, Handbewegung oder Lichtwahrnehmung reduziert war. Das linke Auge wurde dann auf die gleiche Weise unter Verwendung von Sehprobentafel 2 getestet.</p>

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil Patienten mit CRR vom Nadir“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SNT-II-003	niedrig	ja	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Diese Auswertung liegt nur für die mITT-Population vor. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Anteil Patienten mit CRR vom Nadir“ wurde *post hoc* definiert und somit ist das Verzerrungspotential als hoch einzustufen.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Anteil Patienten mit CRR vom Nadir“ nach 24 Wochen aus RCT SNT-II-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Idebenon n (%)	Placebo n (%)	p-Wert ¹	RR OR ARR [95 % KI]
mITT-Population				
N	53	28		
Woche 24	18 (34,0)	3 (10,7)	0,0321	0,23 [0,06, 0,88] 0,32 [0,10, 0,98] -0,23 [-0,40, -0,06]
N = Anzahl Patienten in der Analyse; n = Patienten mit Ereignis ¹ Exakter Test nach Fisher				
[6, Tabelle 39; 24]				

Bei Patienten im frühen Krankheitsstadium, kann es im Laufe der Studie zu einer Verschlechterung der Sehschärfe und somit zu einem schlechteren Nadir als zum Studienbeginn kommen. Klinisch relevante Verbesserungen können seit diesem Nadir und nicht nur vom Zeitpunkt des Studienbeginns eintreten. Klinisch relevante Verbesserung vom

Nadir der Sehschärfe ist ein patientenrelevanter Endpunkt für die Patienten, die keine Wiedererlangung oder Verbesserung der Sehschärfe zum Studienbeginn aufwiesen. Der Endpunkt wurde *post hoc* nur für die mITT-Population analysiert.

In der Idebenon-Gruppe wurde bei 18 Patienten (34,0 %) und in der Placebo-Gruppe bei 3 Patienten (10,7 %) eine klinisch relevante Verbesserung vom Nadir beobachtet. Der p-Wert für diese Analyse ist signifikant zugunsten von Idebenon ($p = 0,0321$).

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.9 Responderanalyse für Patienten mit „off-chart“ Sehschärfe zu Studienbeginn – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Responderanalyse für Patienten mit „off-chart“ Sehschärfe zu Studienbeginn“

Studie	Operationalisierung
SNT-II-003	<p>Patienten, deren Sehschärfe zu Beginn der Studie in die Kategorie "off-chart" fiel, stellen eine Subgruppe von besonders schwer betroffenen Patienten dar. Diese waren nicht in der Lage, Buchstaben auf der Sehprobentafel zu erkennen. Die Verbesserung von "off-chart" zu "on-chart" stellt demnach eine medizinisch relevante Verbesserung dar.</p> <p>Die ITT und mITT Population waren identisch für diesen <i>post hoc</i> erhobenen Endpunkt.</p>

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Responderanalyse für Patienten mit „off-chart“ Sehschärfe zu Studienbeginn“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SNT-II-003	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Responderanalyse für Patienten mit „off-chart“ Sehschärfe zu Studienbeginn“ wurde *post hoc* definiert und somit ist das Verzerrungspotential als hoch einzustufen.

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Responderanalyse für Patienten mit „off-chart“ Sehschärfe zu Studienbeginn“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Idebenon N = 53	Placebo N = 28	p-Wert¹	RR OR ARR [95 % KI]
ITT/mITT-Population					
Patienten, mit Sehschärfe "off-chart" zu Studienbeginn	In Woche 24 fähig, mindestens 5 Buchstaben der Sehprobentafel mit zumindest einem Auge zu lesen	7 von 25 (28,0 %)	0 von 13 (0,0 %)	0,0722	0,09 [0,00, 1,74] 0,12 [0,01, 2,01] -0,28 [-0,48, -0,08]
Augen, mit Sehschärfe "off-chart" zu Studienbeginn	In Woche 24 fähig, mindestens 5 Buchstaben der Sehprobentafel zu lesen	12 von 61 (19,7 %)	0 von 29 (0,0 %)	0,0078	0,07 [0,00, 1,18] 0,08 [0,01, 1,35] -0,20 [-0,31, -0,09]
N = Anzahl Patienten in der Analyse; n = Patienten mit Ereignis ¹ Exakter Test nach Fisher					
[6, Tabelle 35; 24]					

Ein bedeutender, klinisch relevanter Vorteil von Idebenon gegenüber Placebo konnte für Patienten beobachtet werden, die zu Studienbeginn in die „off-chart“-Kategorie fielen und sich zu „on-chart“ verbesserten (7/25 in der Idebenon und 0/13 in der Placebo-Gruppe, $p = 0,0722$). Für die Anzahl der Augen, die sich in dieser Kategorie verbesserten, war das Ergebnis signifikant zugunsten von Idebenon ($p = 0,0078$).

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.10 Farbkontrastsensitivität – RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Farbkontrastsensitivität“

Studie	Operationalisierung
SNT-II-003	<p>Farbkontrastsensitivität wurde monozentrisch (Münchener Zentrum) erhoben. Zur Erhebung des Endpunkts wurden Gesichtsfeldanalysen durchgeführt.</p> <p>Auf einem Monitor wurden farbige Sehzeichen auf einem weißen Hintergrund aus einer Distanz von 1 Meter gezeigt. Die Farbunterschiede zwischen den Sehzeichen wurden wiederholt geändert, bis die Grenze der Sichtbarkeit erreicht war. Die farbigen Sehzeichen wurden durch zufälliges, dynamisches Helligkeitsrauschen überlagert, um Helligkeitsbedingtes Wiedererkennen der Sehzeichen zu verhindern und eine genaue Bestimmung der Rot-Grün (Protan) und Blau-Gelb (Tritan) Farbkontrastwahrnehmung zu ermöglichen.</p> <p>Dabei entsprachen 100 % auf der Instrumentenskala dem maximalen Farbkontrast des Monitor-Leuchtstoffs. Normale Level der Farbwahrnehmung waren definiert als 6 % für Protan und 8 % für Tritan. Die Sehschärfe wurde über eine ETDRS-Sehprobentafel bestimmt und die Farbkontrastwahrnehmung wurde nur für die Patienten bestimmt, die valide Sehschärfe-Daten aufwiesen. Patienten, die als „off-chart“ klassifiziert wurden und nur in der Lage waren, Finger zu zählen, Handbewegungen oder Licht wahrzunehmen, wurden logMAR-Werte zugewiesen: 2,0 logMAR für Fingerzählen, 2,3 logMAR für Handbewegung und 2,6 logMAR für Lichtwahrnehmung.</p>

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Farbkontrastsensitivität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SNT-II-003	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Diese Auswertung liegt nur für eine Subgruppe (Patienten des Münchner Zentrums) der mITT-Population vor. Daher wurde das

Verzerrungspotenzial mit hoch bewertet. Es finden sich jedoch keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Farbkontrastsensitivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung seit Studienbeginn der Protan und Tritan Farbwahrnehmung	Geschätzte Veränderung ¹ [95 % KI]		Geschätzte Differenz ¹ Mittelwert ± Standardfehler [95 % KI]	p-Wert
	Idebenon	Placebo		
N	54	20		
Protan (% Farbkonfusion)				
Woche 24	0,991 [-4546,5; 153]	8,540 [1,188; 15,899]	-7,550 ± 3,209 [-13,894; -1,205]	0,0200
Tritan (% Farbkonfusion)				
Woche 24	-7413 [-16,671; 1,844]	9,123 [-3,071; 21,316]	-16,536 ± 5,225 [-26,867; -6,206]	0,0019
N = Anzahl Augen in der Analyse ¹ Analyse gemäß MMRM KI = Konfidenzintervall				
[6, Tabelle 41]				

Für die mITT-Population wurde die Veränderung der Farbkontrastsensitivität in beiden Augen monozentrisch erhoben. Es gab in der Placebo-Gruppe einen stärkeren Anstieg seit Studienbeginn für die Farben Rot-Grün (Protan), was in diesem Fall eine Verschlechterung bedeutet. Die MMRM-Analyse zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Woche 24 ($p = 0,0200$). Für die Wahrnehmung der Farben Gelb-Blau konnte ein Abfall der Messwerte (Verbesserung) in der Idebenon-Gruppe und ein gegenteiliger Effekt in der Placebo-Gruppe beobachtet werden. In Woche 24 konnte ein signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon gezeigt werden ($p = 0,0019$).

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.11 Anteil von Patienten mit UE – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von „Anteil von Patienten mit UE“

Studie	Operationalisierung
SNT-II-003	<p>Alle UEs wurde nach MedDRa Version 13.0 codiert. Alle behandlungsbedingten UEs (z. B. alle Ereignisse, die während der Behandlung einsetzten oder sich verschlechterten) wurden nach Behandlungs-Gruppe, Sytem-Organ-Klasse (SOC) und dem Preferred Term gelistet. Es wurden sowohl die Anzahlen der Patienten als auch der Ereignisse ausgewertet. Zusätzlich wuden die behandlungsbedingten UE dargestellt und nach Schwere, Ausprägung und Zusammenhang mit der Studienmedikation bewertet. Sowohl für UE als auch für SUE wurde der Zusammenhang mit der Studienmedikation in die vier Kategorien („wahrscheinlich“, „möglich“, „unwahrscheinlich“) oder „ohne Zusammenhang“ eingestuft. Für Analysezwecke wurden nur zwei Kategorien verwendet: „zusammenhängend“ („wahrscheinlich“, „möglich“, „unwahrscheinlich“) oder „ohne Zusammenhang“.</p> <p>Alle UEs wurden als zusammenhängend mit der Medikation eingestuft, wenn eine Kausalität unbekannt oder nicht angegeben war.</p> <p>UEs, die zum Studienabbruch führten oder Dosisanpassungen notwendig machten, wurden ebenfalls zusammengefasst. Es wurden gegebenenfalls Subgruppenanalysen für UEs durchgeführt, mit den folgenden Variablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (≤ 18 oder > 18 Jahre), - Geschlecht, - Woche des Beginns.

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil von Patienten mit UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SNT-II-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist daher als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Anteil von Patienten mit UE“ aus RCT SNT-II-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Idebenon n (%)	Placebo n (%)	p-Wert¹	RR OR ARR [95 % KI]
Sicherheitspopulation (Safety-Population)				
N	55	30		
Patienten mit mindestens 1 UE	49 (89,1)	26 (86,7)	0,737	1,26 [0,33, 4,85] 1,03 [0,87, 1,22] 0,02 [-0,12, 0,17]
Davon Patienten mit mindestens 1 behandlungsbedingten UE	4 (7,3)	1 (3,3)	0,652	2,27 [0,24, 21,33] 2,18 [0,26, 18,65] 0,04 [-0,05, 0,13]
Patienten mit mindestens 1 schweren UE	2 (3,6)	0	0,538	2,85 [0,13, 61,33] 2,77 [0,14, 55,84] 0,04 [-0,03, 0,11]
Davon Patienten mit mindestens 1 schweren behandlungsbedingten UE	1 (1,8)	0	1,000	1,68 [0,07, 42,49] 1,66 [0,07, 39,55] 0,02 [-0,04, 0,08]
N = Anzahl Patienten in der Analyse; n = Patienten mit Ereignis ¹ Exakter Test nach Fisher				
[6, Tabelle 45; 24]				

Insgesamt 85 Patienten wurden in die Sicherheitspopulation randomisiert. Diese beinhaltet 55 Patienten in der Idebenon-Gruppe und 30 in der Placebo-Gruppe. Die Mehrheit der Patienten wurde über 24 Wochen behandelt: 51 Patienten (92,7 %) in der Idebenon-Gruppe und 28 Patienten (93,3 %) in der Placebo-Gruppe. Die durchschnittliche Exposition gegenüber der Behandlung war 192,0 Tage und 197,4 Tage in der Idebenon-Gruppe bzw. Placebo-Gruppe. Die Mindestbehandlungsdauer betrug 28 Tage in der Idebenon-Gruppe und 130 Tage in der Placebo-Gruppe. UEs wurden bei den beiden Behandlungsgruppen Idebenon (89,1 %) und Placebo (86,7 %) berichtet.

Nur 2 Patienten (3,6 %), beide mit Idebenon behandelt, berichteten über schwere UEs. Vier Patienten aus der Idebenon-Gruppe (7,3 %) und ein Patient aus der Placebo-Gruppe (3,3 %) berichteten über UEs, die vom Prüfarzt als behandlungsbedingt eingestuft wurden. Nur eines dieser UEs wurde als schwer eingestuft und führte zu einem vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation (abnormaler Leberfunktionstest bei einem Patienten aus der Idebenon-

Gruppe). Die folgende Tabelle 4-52 gibt einen Überblick über die Intensitäten in der Ausprägung der gemeldeten UE.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Intensität der UE aus RCT SNT-II-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Idebenon n (%)	Placebo n (%)	p-Wert¹	RR OR ARR [95 % KI]
Sicherheitspopulation (Safety-Population)				
N	55	30		
Unbeurteilt	14 (25,5)	11 (36,7)	0,324	0,59 [0,23, 1,54] 0,69 [0,36, 1,33] -0,11 [-0,32, 0,10]
Mild	27 (49,1)	14 (46,7)	1,000	1,10 [0,45, 2,69] 1,05 [0,66, 1,68] 0,02 [-0,20, 0,25]
Moderat	6 (10,9)	1 (3,3)	0,413	3,55 [0,41, 30,98] 3,27 [0,41, 25,93] 0,08 [-0,03, 0,18]
Schwer	2 (3,6)	0	0,538	2,85 [0,13, 61,33] 2,77 [0,14, 55,84] 0,04 [-0,03, 0,11]
N = Anzahl Patienten in der Analyse; n = Patienten mit Ereignis ¹ Exakter Test nach Fisher				
[25, Tabelle 32; 24]				

Die Mehrheit der UEs wurde als mild und mäßig klassifiziert (s. Tabelle 4-52). Milde UEs wurden von 27 Patienten (49,1 %) in der Idebenon-Gruppe und 14 Patienten (46,7 %) in der Placebo-Gruppe berichtet. Moderate UEs wurden von 6 Patienten (10,9 %) in der Idebenon-Gruppe und 1 Patient (3,3 %) in der Placebo-Gruppe gemeldet. Für nur 2 Patienten wurden schwere UEs gemeldet, beide wurden mit Idebenon behandelt. Bei 14 (25,5 %) Patienten in der Idebenon-Gruppe und 11 (36,7 %) Patienten in der Placebo-Gruppe lagen keine Daten über die Schwere des UE vor. Sämtliche Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für UE, die von mindestens 2 Patienten eines Behandlungsarmes berichtet wurden aus RCT SNT-II-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Idebenon n (%)	Placebo n (%)	p-Wert¹	RR OR ARR [95 % KI]
Sicherheitspopulation (Safety-Population)				
N	55	30		
Patienten mit mindestens 1 UE	49 (89,1)	26 (86,7)	0,737	1,26 [0,33, 4,85] 1,03 [0,87, 1,22] 0,02 [-0,12, 0,17]
Kardiale Störungen				
Linksventrikuläre Hypertrophie	4 (7,3)	0	0,292	5,33 [0,28, 102,44] 4,98 [0,28, 89,52] 0,07 [-0,01, 0,16]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Abdominalschmerzen	3 (5,5)	3 (10,0)	0,661	0,52 [0,10, 2,75] 0,55 [0,12, 2,54] -0,05 [-0,17, 0,08]
Verstopfung	2 (3,6)	3 (10,0)	0,340	0,34 [0,05, 2,16] 0,36 [0,06, 2,06] -0,06 [-0,18, 0,05]
Diarrhö	5 (9,1)	3 (10,0)	1,000	0,90 [0,20, 4,06] 0,91 [0,23, 3,54] -0,01 [-0,14, 0,12]
Blähungen	0	2 (6,7)	0,122	0,10 [0,00, 2,21] 0,11 [0,01, 2,23] -0,07 [-0,17, 0,03]
Erbrechen	4 (7,3)	2 (6,7)	1,000	1,10 [0,19, 6,38] 1,09 [0,21, 5,61] 0,01 [-0,11, 0,12]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Gastroenteritis	1 (1,8)	2 (6,7)	0,283	0,26 [0,02, 2,98] 0,27 [0,03, 2,89] -0,05 [-0,14, 0,05]
Grippe	6 (10,9)	3 (10,0)	1,000	1,10 [0,26, 4,76] 1,09 [0,29, 4,05] 0,01 [-0,13, 0,14]
Nasopharyngitis	14 (25,5)	5 (16,7)	0,423	1,71 [0,55, 5,32] 1,53 [0,61, 3,83] 0,09 [-0,09, 0,26]

	Idebenon n (%)	Placebo n (%)	p-Wert¹	RR OR ARR [95 % KI]
Sinusitis	1 (1,8)	2 (6,7)	0,283	0,26 [0,02, 2,98] 0,27 [0,03, 2,89] -0,05 [-0,14, 0,05]
Blutuntersuchungen				
Alanin-Aminotransferase erhöht	1 (1,8)	3 (10,0)	0,124	0,17 [0,02, 1,68] 0,18 [0,02, 1,67] -0,08 [-0,19, 0,03]
Cholesterin im Blut erhöht	0	2 (6,7)	0,122	0,10 [0,00, 2,21] 0,11 [0,01, 2,23] -0,07 [-0,17, 0,03]
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (1,8)	2 (6,7)	0,283	0,26 [0,02, 2,98] 0,27 [0,03, 2,89] -0,05 [-0,14, 0,05]
Triglyzeride im Blut erhöht	6 (10,9)	3 (10,0)	1,000	1,10 [0,26, 4,76] 1,09 [0,29, 4,05] 0,01 [-0,13, 0,14]
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	0	5 (16,7)	0,004	0,04 [0,00, 0,78] 0,05 [0,00, 0,88] -0,17 [-0,30, -0,03]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
Gelenkschmerzen	0	2 (6,7)	0,122	0,10 [0,00, 2,21] 0,11 [0,01, 2,23] -0,07 [-0,17, 0,03]
Rückenschmerzen	4 (7,3)	2 (6,7)	1,000	1,10 [0,19, 6,38] 1,09 [0,21, 5,61] 0,01 [-0,11, 0,12]
Erkrankungen des Nervensystems				
Schwindel	3 (5,5)	0	0,549	4,07 [0,20, 81,40] 3,88 [0,21, 72,61] 0,05 [-0,02, 0,13]
Kopfschmerzen	13 (23,6)	6 (20,0)	0,790	1,24 [0,42, 3,68] 1,18 [0,50, 2,79] 0,04 [-0,15, 0,22]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums				
Husten	6 (10,9)	0	0,086	8,01 [0,44, 147,28] 7,20 [0,42, 123,52] 0,11 [0,01, 0,20]
oropharyngeale Schmerzen	5 (9,1)	3 (10,0)	1,000	0,90 [0,20, 4,06]

	Idebenon n (%)	Placebo n (%)	p-Wert¹	RR OR ARR [95 % KI]
				0,91 [0,23, 3,54] -0,01 [-0,14, 0,12]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Pruritus generalisiert	1 (1,8)	2 (6,7)	0,283	0,26 [0,02, 2,98] 0,27 [0,03, 2,89] -0,05 [-0,14, 0,05]
Ausschlag	2 (3,6)	2 (6,7)	0,611	0,53 [0,07, 3,95] 0,55 [0,08, 3,68] -0,03 [-0,13, 0,07]
Sonstige				
Augenschmerzen	2 (3,6)	1 (3,3)	1,000	1,09 [0,10, 12,59] 1,09 [0,10, 11,54] 0,00 [-0,08, 0,08]
Harnstoff im Blut erhöht	2 (3,6)	0	0,538	2,85 [0,13, 61,33] 2,77 [0,14, 55,84] 0,04 [-0,03, 0,11]
Ohrenschmerzen	2 (3,6)	0	0,538	2,85 [0,13, 61,33] 2,77 [0,14, 55,84] 0,04 [-0,03, 0,11]
Neutrophilen-Anzahl erniedrigt	2 (3,6)	0	0,538	2,85 [0,13, 61,33] 2,77 [0,14, 55,84] 0,04 [-0,03, 0,11]
Leukozytenanzahl erhöht	2 (3,6)	0	0,538	2,85 [0,13, 61,33] 2,77 [0,14, 55,84] 0,04 [-0,03, 0,11]
N = Anzahl Patienten in der Analyse; n = Patienten mit Ereignis ¹ Exakter Test nach Fisher [25, Tabelle 31; 6, Tabelle 46; 24]				

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in beiden Behandlungsgruppen waren Nasopharyngitis und Kopfschmerzen. Nasopharyngitis wurde durch einen höheren Anteil an Patienten in der Idebenon-Gruppe (25,5 %) als in der Placebo-Gruppe (16,7 %) berichtet. Kopfschmerzen wurden bei beiden Behandlungsgruppen (23,6 % in der Idebenon-Gruppe und 20,0 % in der Placebo-Gruppe) berichtet. Erhöhungen der Triglyceride im Blut und Influenza wurden ebenfalls häufig in beiden Behandlungsgruppen (10,9 % in der Idebenon-Gruppe und 10,0 % in der Placebo-Gruppe), genau wie Durchfall und Mundrachenschmerzen (9,1 % in der Idebenon-Gruppe und 10,0 % in der Placebo-Gruppe), gemeldet. Einzig das Vorliegen erhöhter Gamma-Glutamyltransferase-Werte in der Placebo-Gruppe bei 5 Patienten (16,7 %) zu keinem Patienten unter Idebenon ist statistisch signifikant ($p = 0,004$).

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Behandlungsbedingte UE aus RCT SNT-II-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Idebenon n (%)	Placebo n (%)	p-Wert¹	RR OR ARR [95 % KI]
Sicherheitspopulation (Safety-Population)				
N	55	30		
Kardiale Störungen				
Linksventrikuläre Hypertrophie	1 (1,8)	0	1,000	1,68 [0,07, 42,49] 1,66 [0,07, 39,55] 0,02 [-0,04, 0,08]
Wolff-Parkinson-White Syndrom	1 (1,8)	0	1,000	1,68 [0,07, 42,49] 1,66 [0,07, 39,55] 0,02 [-0,04, 0,08]
Untersuchungen				
Alanin-Aminotransferase erhöht	0	1 (3,3)	0,353	0,18 [0,01, 4,49] 0,18 [0,01, 4,39] -0,03 [-0,11, 0,05]
Triglyzeride im Blut erhöht	1 (1,8)	1 (3,3)	1,000	0,54 [0,03, 8,90] 0,55 [0,04, 8,41] -0,02 [-0,09, 0,06]
Abnormale Leberfunktionstests	1 (1,8)	0	1,000	1,68 [0,07, 42,49] 1,66 [0,07, 39,55] 0,02 [-0,04, 0,08]
N = Anzahl Patienten in der Analyse; n = Patienten mit Ereignis ¹ Exakter Test nach Fisher				
[25, Tabelle 33; 24]				

Fünf Patienten (4 aus der Idebenon-Gruppe und 1 aus der Placebo-Gruppe) hatten UEs, die vom Prüfarzt als behandlungsbedingt kategorisiert wurden. Patient 049 (Idebenon), ein 35-jähriger Mann, wurde mit Verdacht auf milde linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) gemeldet. Es wurden keine Maßnahmen für dieses UE durchgeführt. Das Ereignis war ein Verdacht nach EKG-Untersuchung und wurde nicht klinisch oder durch Ultraschall bestätigt. Patient 052, eine 29-jährige Frau, hatte ein Wolff-Parkinson-White-Syndrom von mittlerem Schweregrad. Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde als unwahrscheinlich eingestuft. Für erhöhte Triglyzeride im Blut von Patient 048, ein 39-jähriger Mann, fehlte die Kausalitätsbeurteilung. Ein Patient in der Idebenon-Gruppe wies abnormale Leberfunktionstests auf. In der Placebo-Gruppe wies Patient 083 erhöhte Alanin-Aminotransferase- und erhöhte Triglyzeridwerte im Blut auf, für die keine Kausalität bekannt war.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.12 Anteil von Patienten mit SUE – RCT

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Anteil von Patienten mit SUE“

Studie	Operationalisierung
SNT-II-003	<p>Ein SUE ist ein unerwünschtes Ereignis unabhängig von der Dosis, das</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tod führte • lebensbedrohlich war • in dauerhafter bzw. signifikanter Behinderung/Untauglichkeit resultiert • Einen stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erfordert • eine angeborene Anomalie/Geburtsfehler beim Nachkommen der Studienpatienten zur Folge hat • vom Prüfarzt als wichtig oder schwerwiegend erachtet wurde <p>Wenn Zweifel bestehen, ob ein UE schwerwiegend ist oder nicht, wurde das UE als SUE gemeldet.</p>

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

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil von Patienten mit SUE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SNT-II-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist daher als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Anteil von Patienten mit SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Idebenon n (%)	Placebo n (%)	p-Wert ¹	RR OR ARR [95 % KI]
Sicherheitspopulation (Safety-Population)				
N	55	30		
Patienten mit mindestens 1 SUE	1 (1,8)	1 (3,3)	1,000	0,54 [0,03, 8,90] 0,55 [0,04, 8,41] -0,02 [-0,09, 0,06]
Tod	0	0		nicht schätzbar
N = Anzahl Patienten in der Analyse; n = Patienten mit Ereignis ¹ Exakter Test nach Fisher				
[6, Tabelle 45; 24]				

Es gab keine Todesfälle in der Studie. Ein Patient in jeder Behandlungsgruppe erlebte einen SUE (infizierte epidermale Zyste in der Idebenon-Gruppe und Nasenbluten in der Placebo-Gruppe). Keiner der beiden Fälle führte zum Abbruch der Behandlung oder wurde vom Prüfarzt als behandlungsbedingt eingestuft.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.13 Therapieabbrüche aufgrund von UE – RCT

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von „Therapieabbrüchen aufgrund von UE“

Studie	Operationalisierung
SNT-II-003	Bei „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ handelt es sich um alle Behandlungsabbrüche, die aufgrund eines UE erfolgten.

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

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

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SNT-II-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist daher als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Idebenon n (%)	Placebo n (%)	p-Wert¹	RR OR ARR [95 % KI]
Sicherheitspopulation (Safety-Population)				
N	55	30		
Patienten mit UE, das zum Therapieabbruch geführt hat	1 (1,8)	0	1,000	1,68 [0,07, 42,49] 1,66 [0,07, 39,55] 0,02 [-0,04, 0,08]
Patienten mit SUE, das zum Therapieabbruch geführt hat	0	0		nicht schätzbar
N = Anzahl Patienten in der Analyse; n = Patienten mit Ereignis ¹ Exakter Test nach Fisher				
[6, Tabelle 45; 24]				

Nur ein UE führte zu einem vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation. Dabei handelte es sich um einen abnormen Leberfunktionstest bei einem Patienten aus der Idebenon-Gruppe. Hieraus ist kein signifikanter unterschied abzuleiten.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie

in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

Tabelle 4-61: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Mutationstyp für den Endpunkt „Beste Verbesserung der Sehschärfe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Geschätzte Veränderung ¹ [95 % KI] (geschätzte Veränderung in Buchstaben)		Geschätzte Differenz ¹ Mittelwert ± Standardfehler [95 % KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert
	Idebenon	Placebo		
ITT-Population				
Mutation 11778G>A				
N	35	19		
Woche 24	-0,142 [-0,235, -0,049] (+7 Buchstaben)	-0,053 [-0,180, 0,074] (+2 Buchstaben)	-0,089 ± 0,079 [-0,245, 0,067] (4 Buchstaben)	0,259
Mutation 3460G>A				
N	7	4		
Woche 24	-0,126 [-0,319, 0,068] (+6 Buchstaben)	-0,029 [-0,306, 0,248] (+1 Buchstaben)	-0,097 ± 0,155 [-0,425, 0,231] (4 Buchstaben)	0,541
Mutation 14484T>C				
N	11	6		
Woche 24	-0,096 [-0,260, 0,068] (+4 Buchstaben)	-0,128 [-0,355, 0,100] (+6 Buchstaben)	0,031 ± 0,138 [-0,251, 0,315] (1 Buchstaben)	0,820
mITT-Population				
Mutation 11778G>A				
N	35	18		
Woche 24	-0,139 [-0,225, -0,053] (+6 Buchstaben)	-0,009 [-0,111, 0,129] (-0 Buchstaben)	-0,148 ± 0,073 [-0,294, 0,002] (7 Buchstaben)	0,0465
Mutation 3460G>A				
N	7	4		
Woche 24	-0,126 [-0,319, 0,068] (+6 Buchstaben)	-0,029 [-0,306, 0,248] (+1 Buchstaben)	-0,097 ± 0,155 [-0,425, 0,231] (4 Buchstaben)	0,541
Mutation 14484T>C				
N	11	6		
Woche 24	-0,096 [-0,260, 0,068] (+4 Buchstaben)	-0,128 [-0,355, 0,100] (+6 Buchstaben)	0,031 ± 0,138 [-0,251, 0,315] (1 Buchstaben)	0,820
N = Anzahl Patienten in der Analyse; KI = Konfidenzintervall ¹ Analyse gemäß eines gemischten Modells mit wiederholten Messungen Wert für Interaktion in der ITT-Population p = 0,766 Wert für Interaktion in der mITT-Population p = 0,4589				
[6, Tabelle 18; 10, Tabelle 18 und S.108]				

Es gab keine signifikante Interaktion zwischen dem Mutationstyp und dem Effekt von Idebenon beim primären Endpunkt „Beste Verbesserung der Sehschärfe“ (p = 0,766 und p = 0,4589).

Tabelle 4-62: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Auftreten der Krankheit für den Endpunkt „Beste Verbesserung der Sehschärfe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Geschätzte Veränderung ¹ [95 % KI] (geschätzte Veränderung in Buchstaben)		Geschätzte Differenz ¹ Mittelwert ± Standardfehler [95 % KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert
	Idebenon	Placebo		
ITT-Population				
Auftreten der Krankheit > 1Jahr				
N	34	19		
Woche 24	-0,193 [-0,290, -0,097] (+9 Buchstaben)	-0,122 [-0,246, 0,003] (+6 Buchstaben)	-0,072 ± 0,074 [-0,219, 0,076] (3 Buchstaben)	0,336
Auftreten der Krankheit < 1Jahr				
N	19	10		
Woche 24	-0,075 [-0,220, 0,071] (+3 Buchstaben)	-0,026 [-0,226, 0,175] (+1 Buchstaben)	-0,049 ± 0,111 [-0,271, 0,174] (2 Buchstaben)	0,541
mITT-Population				
Auftreten der Krankheit ≥ 1Jahr				
N	34	19		
Woche 24	-0,193 [-0,290, -0,097] (+9 Buchstaben)	-0,122 [-0,246, 0,003] (+6 Buchstaben)	-0,072 ± 0,074 [-0,219, 0,076] (3 Buchstaben)	0,3361
Auftreten der Krankheit < 1Jahr				
N	19	9		
Woche 24	-0,093 [-0,213, -0,027] (+4 Buchstaben)	-0,060 [-0,114, 0,234] (-3 Buchstaben)	-0,154 ± 0,096 [-0,346, 0,039] (7 Buchstaben)	0,1155
N = Anzahl Patienten in der Analyse; KI = Konfidenzintervall ¹ Analyse gemäß MMRM Wert für Interaktion in der ITT-Population p = 0,340 Wert für Interaktion in der mITT-Population p = 0,7617				
[6, Tabelle 19; 10, Tabelle 20 und S. 110]				

Es gab keine signifikante Interaktion zwischen dem Zeitpunkt des Auftretens der Krankheit und dem Effekt von Idebenon beim primären Endpunkt „Beste Verbesserung der Sehschärfe“ (p = 0,340 und p = 0,7617).

Tabelle 4-63: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Mutationstyp für den Endpunkt „Veränderung der besten Sehschärfe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Geschätzte Veränderung ¹ [95 % KI] (geschätzte Veränderung in Buchstaben)		Geschätzte Differenz ¹ Mittelwert ± Standardfehler [95 % KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert
	Idebenon	Placebo		
ITT-Population				
Mutation 11778G>A				
N	35	19		
Woche 24	-0,045 [-0,148, 0,059] (+2 Buchstaben)	0,087 [-0,053, 0,228] (-4 Buchstaben)	-0,132 ± 0,087 [-0,305, 0,041] (6 Buchstaben)	0,133
Mutation 3460G>A				
N	7	4		
Woche 24	-0,099 [-0,368, 0,170] (+4 Buchstaben)	0,239 [-0,146, 0,623] (-11 Buchstaben)	-0,338 ± 0,211 [-0,782, 0,107] (16 Buchstaben)	0,128
Mutation 14484T>C				
N	11	6		
Woche 24	0,025 [-0,132, 0,182] (-1 Buchstabe)	-0,039 [-0,255, 0,178] (+1 Buchstabe)	0,064 ± 0,131 [-0,205, 0,333] (3 Buchstaben)	0,631
mITT-Population				
Mutation 11778G>A				
N	35	18		
Woche 24	-0,045 [-0,141, 0,052] (+2 Buchstaben)	0,153 [0,018, 0,288] (-7 Buchstaben)	-0,198 ± 0,083 [-0,362, -0,033] (9 Buchstaben)	0,0190
Mutation 3460G>A				
N	7	4		
Woche 24	-0,099 [-0,368, 0,170] (+4 Buchstaben)	-0,239 [-0,146, 0,623] (-11 Buchstaben)	-0,338 ± 0,211 [-0,782, 0,107] (16 Buchstaben)	0,1276
Mutation 14484T>C				
N	11	6		
Woche 24	0,025 [-0,132, 0,182] (-1 Buchstabe)	-0,039 [-0,255, 0,178] (+1 Buchstabe)	0,064 ± 0,131 [-0,205, 0,333] (3 Buchstaben)	0,6308
N = Anzahl Patienten in der Analyse; KI = Konfidenzintervall ¹ Analyse gemäß MMRM Wert für Interaktion in der ITT-Population p = 0,378 Wert für Interaktion in der mITT-Population p = 0,2317 [10, Tabelle 26 und S. 118; 6, Tabelle 24]				

Es gab keine signifikante Interaktion zwischen dem Mutationstyp und dem Effekt von Idebenon beim Endpunkt „Veränderung der besten Sehschärfe“ (p = 0,378 und p = 0,2317).

Tabelle 4-64: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Mutationstyp für den Endpunkt „Veränderung der besten Sehschärfe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Geschätzte Veränderung ¹ [95 % KI] (geschätzte Veränderung in Buchstaben)		Geschätzte Veränderung ¹ Mittelwert ± Standardfehler [95 % KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert
	Idebenon	Placebo		
ITT-Population				
Auftreten der Krankheit > 1 Jahr				
N	34	18		
Woche 24	-0,127 [-0,218, -0,037] (+6 Buchstaben)	-0,059 [-0,176, 0,058] (+2 Buchstaben)	-0,068 ± 0,070 [-0,206, 0,071] (3 Buchstaben)	0,332
Auftreten der Krankheit < 1 Jahr				
N	19	10		
Woche 24	0,075 [-0,130, 0,280] (-3 Buchstaben)	0,278 [0,001, 0,555] (-13 Buchstaben)	-0,203 ± 0,153 [-0,509, 0,104] (10 Buchstaben)	0,190
mITT-Population				
Auftreten der Krankheit ≥ 1 Jahr				
N	34	19		
Woche 24	-0,127 [-0,218, -0,037] (+6 Buchstaben)	-0,059 [-0,176, 0,058] (+2 Buchstaben)	-0,068 ± 0,070 [-0,206, 0,071] (3 Buchstaben)	0,332
Auftreten der Krankheit < 1 Jahr				
N	19	9		
Woche 24	0,051 [-0,124, 0,227] (-2 Buchstaben)	0,394 [0,144, 0,643] (-19 Buchstaben)	-0,342 ± 0,137 [-0,618, -0,067] (17 Buchstaben)	0,016
N=Anzahl Patienten in der Analyse; n=Patienten mit Ereignis, KI = Konfidenzintervall ¹ Analyse gemäß MMRM Wert für Interaktion in der ITT-Population p = 0,492 Wert für Interaktion in der mITT-Population p = 0,1415				
[10, Tabelle 28 und S. 120; 6, Tabelle 25]				

In der ITT-Population lag keine signifikante Interaktion zwischen dem Auftreten der Krankheit und dem Effekt von Idebenon beim Endpunkt „Veränderung der besten Sehschärfe“ vor (p = 0,492). In der mITT-Population konnte jedoch ein Hinweis auf eine Interaktion zwischen dem Auftreten der Krankheit und dem Effekt von Idebenon gezeigt werden (p = 0,1415).

In der mITT-Subgruppe der Patienten mit Erkrankungsbeginn unter einem Jahr lag ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Idebenon vor. In Woche 24 betrug dieser Unterschied -0,342 logMAR (entspricht 17 Buchstaben; p = 0,016).

Tabelle 4-65: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Erkrankungsbeginn, Mutationstyp, Alter und Raucherstatus für den Endpunkt CRR (Woche 24) seit Studienbeginn aus der SNT-II-003 (mITT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Idebenon N = 53 n (%)	Placebo N = 28 n (%)	p-Wert¹
CRR seit Studienbeginn² (mITT)	16 (30,2)	2 (7,1)	0,0234
Zeit seit Erkrankungsbeginn			
Erkrankungsbeginn < 1 Jahr	4 (21,1)	0	0,2734
Erkrankungsbeginn ≥ 1 Jahr	12 (35,3)	2 (10,5)	0,0596
Mutationsstatus			
mtDNA Mutation 11778G>A	11 (31,4)	0	0,0096
mtDNA Mutation 3460G>A	1 (14,3)	0	1,000
mtDNA Mutation 14484T>C	4 (36,4)	2 (33,3)	1,000
Alter			
Alter < 30 Jahre	6 (23,1)	0	0,0697
Alter ≥ 30 Jahre	10 (37,0)	2 (15,4)	0,2714
Raucherstatus			
Raucher	7 (36,8)	2 (16,7)	0,4184
Nicht-Raucher	9 (26,5)	0	0,0428
N = Anzahl Patienten in der Analyse; n = Patienten mit Ereignis LOCF-Methode für Datenimputation ¹ Berechnet mit Fisher's Exact Test ² CRR definiert als Veränderung von (i) mindestens logMAR 0,2 seit Studienbeginn für Patienten mit "on-chart" Sehschärfe zu Studienbeginn (ii) "off-chart" zu mindestens logMAR 1,6 für Patienten, die "off-chart" zu Studienbeginn aufwiesen.			
[7, Tabelle 7]			

Von der EMA wurden im Zulassungsverfahren die in Tabelle 4-65 dargestellten Subgruppenanalysen zum Endpunkt „CRR seit Studienbeginn“ herangezogen. Der Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung seit Studienbeginn gemessen in Woche 24 war signifikant höher in der Idebenon-Gruppe als in der Placebo-Gruppe (30,2 % vs. 7,1 %; $p = 0,0234$). In den Subgruppen gab es signifikant bessere Ergebnisse für Patienten unter Idebenon, die die Mutation 11778G>A trugen, unter 30 Jahre alt oder Nicht-Raucher waren.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

In der pivotalen Studie SNT-II-003 konnte ein Effekt zugunsten von Idebenon in den Untersuchungen zur Sehschärfe beobachtet werden. Das gute Sicherheitsprofil und die Verträglichkeit von Idebenon in LHON-Patienten stützen den Vorteil gegenüber Placebo in den Wirksamkeitsdaten. In der Zusammenfassung aller klinischen Ergebnisse, welche im folgenden nochmals als Übersicht aufgelistet werden, unter Würdigung der zum Zeitpunkt der Zulassung durch die EMA bestehenden eingeschränkten Datenlage, lässt sich ein klinisch relevanter Vorteil bei der Behandlung der LHON-Erkrankung feststellen, der vom Ausmaß her ein nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ist.

- (1) Für den primären Endpunkt „Beste Verbesserung der Sehschärfe“ konnte in der ITT- sowie der mITT-Population nur ein numerischer Vorteil gezeigt werden. In der mITT-Population hatten Patienten der Idebenon-Gruppe sich um -0,136 logMAR (+6 Buchstaben) vom Studienbeginn bis Woche 24 verbessert. Patienten der Placebo-Gruppe verbesserten sich nur um -0,036 logMAR (+1 Buchstaben). Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen von -0,100 logMAR (entspricht 5 Buchstaben) erreichte keine Signifikanz ($p = 0,0862$). Es gab keine signifikante Interaktion zwischen dem Mutationstyp oder dem Erkrankungsbeginn und dem Effekt von Idebenon beim primären Endpunkt.
- (2) Für den klinisch stärker relevanten sekundären Endpunkt „Veränderung der besten Sehschärfe“ wurde in der Placebo-Gruppe der mITT-Population eine Verschlechterung gemessen mit einer mittleren Veränderung um 0,123 logMAR (entspricht -6 Buchstaben). Dies stand im Gegensatz zu einer leichten Verbesserung mit einer mittleren Veränderung um -0,037 logMAR (entspricht +1 Buchstaben), die in der Idebenon-Gruppe beobachtet wurde. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der mITT-Population in Woche 24 betrug -0,160 logMAR (entspricht 8 Buchstaben) und war damit statistisch signifikant ($p = 0,0152$). In der ITT-Population wurde keine Signifikanz erreicht.

In der mITT-Population besteht eine signifikante Interaktion zwischen dem Auftreten der Krankheit und dem Effekt von Idebenon beim Endpunkt „Veränderung der besten Sehschärfe“ ($p = 0,1415$). In der mITT-Subgruppe der Patienten mit Erkrankungsbeginn unter einem Jahr lag ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsergebnissen zugunsten von Idebenon vor. In Woche 24 betrug dieser Unterschied -0,342 logMAR (entspricht 17 Buchstaben; $p = 0,016$).

- (3) In einem weiteren sekundären Endpunkt wurde die Veränderung der Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn gemessen. In der mITT-Population konnte ein signifikanter Effekt für Idebenon gemessen werden ($p = 0,0126$). Hier lag der Unterschied zwischen den Gruppen bei -0,165 logMAR (entspricht 8 Buchstaben).
- (4) Die Veränderung der Sehschärfe wurde in einem weiteren sekundären Endpunkt für alle Augen in der Population bestimmt, wobei beide Augen eines Patienten unabhängig voneinander bewertet wurden. Die Augen in der Idebenon-Gruppe

zeigten konsistent Verbesserungen und die der Placebo-Gruppe Verschlechterungen. In Woche 24 betrug der signifikante Unterschied zwischen den Behandlungen in der mITT-Population $-0,138$ logMAR (entspricht +6 Buchstaben, $p = 0,0014$).

- (5) Es gab einen numerisch höheren Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe von mindestens $0,2$ logMAR in Woche 24 in der Idebenon-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die Differenzen in der ITT- und der mITT-Populationen waren jedoch nicht statistisch signifikant.
- (6) Zusätzlich wurde der Anteil von Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR bestimmt. Dieser war definiert als der Anteil der Patienten, bei denen sich die Sehschärfe in dem ursprünglich am wenigsten betroffenen Auge (Auge $\leq 0,5$ logMAR bei Studienbeginn) auf $1,0$ logMAR oder mehr verschlechterte. Bei sehr wenigen Patienten wies das weniger betroffene Auge einen logMAR-Wert von $\leq 0,5$ zu Studienbeginn auf ($N = 8$ in mITT und ITT). Eine Verschlechterung auf $1,0$ logMAR wurde bei keinem der 6 Patienten der Idebenon-Gruppe dokumentiert, jedoch bei beiden Patienten, die Placebo erhielten ($p = 0,036$, $RR = 0,02$, 95% KI $[0,00, 1,01]$).
- (7) Für den *post hoc* definierten Endpunkt CRR seit Studienbeginn, der nur für die mITT-Population ausgewertet wurde, lag der Anteil der Patienten, deren Sehschärfe sich um ein klinisch relevantes Maß seit Studienbeginn verbessert hatte, signifikant höher in der Idebenon-Gruppe ($30,2\%$) verglichen mit der Placebo-Gruppe ($7,1\%$, $p = 0,0234$, $RR = 0,18$, 95% KI $[0,04, 0,84]$).
- (8) Als Ausgangsmessung diente in einer anderen Analyse die Messung, bei der die schlechteste Sehschärfe eines Patienten ermittelt wurde (Nadir). Das Erreichen einer CRR vom Nadir der Sehschärfe war signifikant höher für den Anteil der Patienten aus der Idebenon-Gruppe ($34,0\%$) verglichen mit dem Anteil derer, die dies in der Placebo-Gruppe erreichten ($10,7\%$, $p = 0,0321$, $RR = 0,23$, 95% KI $[0,06, 0,88]$).
- (9) Ein bedeutender, klinisch relevanter Vorteil von Idebenon gegenüber Placebo konnte für Patienten beobachtet werden, die zu Studienbeginn in die „off-chart“-Kategorie fielen und sich zu „on-chart“ verbesserten ($7/25$ in der Idebenon und $0/13$ in der Placebo-Gruppe, $p = 0,0722$). In dieser Analyse waren die ITT und die mITT-Population identisch. Für die Anzahl der Augen, die sich in dieser Kategorie verbesserten, fiel das Ergebnis signifikant aus zugunsten von Idebenon ($p = 0,0078$).
- (10) Für die mITT-Population wurde an einem Studienzentrum die Veränderung der Farbkontrastsensitivität in beiden Augen gemessen. Es gab in der Placebo-Gruppe eine stärkere Verschlechterung der Rot-Grün-Wahrnehmung seit Studienbeginn als in der Idebenon-Gruppe. Der Unterschied in Woche 24 erreichte statistische Signifikanz ($p = 0,0200$). Für die Wahrnehmung der Farben Gelb-Blau konnte eine Verbesserung in der Idebenon-Gruppe und ein gegenteiliger Effekt in der Placebo-

Gruppe beobachtet werden. In Woche 24 konnte ein signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon gezeigt werden ($p = 0,0019$).

- (11) Von den 85 Patienten, die für die Auswertung der Sicherheitsparameter herangezogen wurden, hatten 49 der Idebenon- (89,1 %) und 26 der Placebo-Patienten (86,7 %) ein UE. Die UE, die am häufigsten berichtet wurden, waren Nasopharyngitis und Kopfschmerzen, wobei Nasopharyngitis häufiger in der Idebenon-Gruppe dokumentiert wurde (25,5 % vs. 16,7 %). Die Meldehäufigkeit bei Kopfschmerzen war zwischen den Gruppen ähnlich verteilt (Idebenon: 23,6 %, Placebo: 20 %). Der Anstieg von Triglyceriden im Blut sowie Influenza wurde ebenfalls in beiden Behandlungsgruppen mit 10,9 % in der Idebenon und 10 % in der Placebo-Gruppe (beide Ereignisse) häufig gemeldet. Weitere gemeldete UE in der Idebenon-, nicht aber in der Placebo-Gruppe waren Husten (6 Patienten), linksventrikuläre Hypertrophie (LVH, 4 Patienten) und Schwindel (3 Patienten). Bis auf eine Episode von LVH wurde keines dieser Ereignisse als schwerwiegend eingestuft und für keines der Ereignisse wurde durch den behandelnden Arzt ein Zusammenhang mit der Idebenon-Behandlung dokumentiert.

Die 4 Fälle von LVH wurden alle von demselben Zentrum auf Basis von EKG-Untersuchungen gemeldet. Die Diagnosen wurden nicht klinisch oder per Ultraschall bestätigt. Eine detaillierte Begutachtung von 167 EKG-Messungen der 85 Patienten in SNT-II-003 ergab eine Häufigkeit abnormer EKG-Werte von 9,7 % in der Idebenon- und 13,3 % in der Placebo-Gruppe während der 6-monatigen Studienperiode. Daher liegt keine Evidenz vor, die nahelegt, dass ein größerer Anteil von Patienten unter Idebenon verglichen mit Placebo ungewöhnliche EKG-Werte aufweist.

Die Mehrheit der UEs wurde als mild oder moderat eingestuft und nur für 2 Patienten unter Idebenon (3,6 %) wurde eine schwere Intensität der UEs gemeldet. Diese UEs waren Kopfschmerzen (nicht im Zusammenhang mit Behandlung) und abnormale Leberfunktionstests (Kausalzusammenhang: möglich, führte zu Studienabbruch).

Ereignisse, die durch den behandelnden Arzt als behandlungsbedingt bewertet wurden, betrafen 4 Patienten (7,2 %) der Idebenon-Gruppe und 1 Patienten der Placebo-Gruppe (3,3 %). Für die Idebenon-Gruppe waren diese Ereignisse abnormale Leberfunktionstests, milde LVH (Diagnose per EKG), Wolff-Parkinson-White Syndrom und erhöhte Triglyceride im Blut. In der Placebo-Gruppe wurden erhöhte Triglyceride im Blut und erhöhte Alanin-Aminotransferase gemeldet.

Während der Studienperiode gab es keinen Todesfall. Pro Behandlungsgruppe trat je ein schwerwiegendes UEs auf. In der Idebenon-Gruppe hatte ein Patient eine infizierte epidermale Zyste und in der Placebo-Gruppe litt ein Patient unter Nasenbluten. Keines dieser Ereignisse wurde durch den behandelnden Arzt als therapiebedingt eingestuft.

Es gab keinen Hinweis auf einen Effekt von Idebenon auf hämatologische oder klinische Parameter und es konnten keine behandlungsbedingten, klinisch auffälligen Vitalzeichen oder EKG-Werte festgestellt werden.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.**

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

Tabelle 4-67: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-70: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie

Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen wurde von der EMA nicht nur die RHODOS-Studie (SNT-II-003) herangezogen, sondern drei weitere Untersuchungen stützten die Zulassung. Dies waren die Follow-up Beobachtungsstudie RHODOS-OFU (SNT-II-003-OFU), ein Expanded-Access-Programm (SNT-EAP-001) sowie ein historischer Case Record Survey (CRS, SNT-IR-006). Im Folgenden werden diese Untersuchungen charakterisiert und deren Ergebnisse vorgestellt.

Tabelle 4-74: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
SNT-II-003-OFU	ja	ja	abgeschlossen	3 Monate	Intervention wurde in der vorhergehenden Studie SNT-II-003 beschrieben. Im Follow-Up erfolgte keine Intervention sondern nur eine Nachuntersuchung von LHON-Patienten der SNT-II-003 Studie (Idebenon- und Placebo-Gruppe).
SNT-EAP-001	ja	ja	laufend	Start: 27.11.2011 Report 2.0 mit cut-off der klinischen Daten 20.03.2015	Alle Patienten erhalten Idebenon
CRS, SNT-IR-006	ja	ja	laufend	Start 05/2013 Report 1.0 mit cut-off der klinischen Daten 02/2014	Von 383 Datensätzen sind 188 Fälle mit Idebenon-Behandlung identifiziert worden. 195 Patienten erhielten demnach kein Idebenon.

Keine der hier genannten Studien des pharmazeutischen Unternehmers wurde für die Nutzenbewertung ausgeschlossen. Die Tabelle hat den Stand 28.09.2015.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Da es sich bei Idebenon um ein Orphan Drug nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V handelt [1], müssen Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erbracht werden [2, 5. Kapitel § 18 (3)]. Daher konnte in diesem Abschnitt auf eine

systematische Literaturrecherche verzichtet werden. Für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens sind die Zulassungsstudien zugrunde zu legen.

Die in Tabelle 4-74 gelisteten weiteren Untersuchungen, die neben dem RCT SNT-II-003 zur Zulassung herangezogen wurden, sind in den folgenden Abschnitten beschrieben.

Die EMA zog für die Zulassung einen Überblick der wissenschaftlichen Literatur über Idebenon zur Behandlung der LHON heran. Im EPAR werden drei retrospektive, offene Kohortenstudien [26-28] und sieben Fallberichte [29-35] zusammengefasst. Diese berichten Sehschärfe-Endpunkte von insgesamt 143 LHON-Patienten unter Idebenon.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Die unter Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Recherche in Studienregistern vom 24.07.2015 kann ebenfalls zur Auswahl weiterer Untersuchungen herangezogen werden, da bei der Suche keine Einschränkungen auf Studientypen erfolgte. Die Auswahlkriterien aus Tabelle 4-5 zum Ein- und Ausschluss wurden ebenfalls zur Auswahl weiterer Untersuchungen herangezogen. Es wurden 3 Studien zu Idebenon im Indikationsgebiet gefunden. Von diesen konnten 2 Studien wieder ausgeschlossen werden, weil es sich hierbei um die Zulassungsstudie RCT SNT-II-003 (beschrieben unter Abschnitt 4.3.1.1.4) sowie die abgebrochene Studie SNT-III-011 (s. auch Tabelle 4-10) handelte.

Es wurde als Ergebnis eine relevante Studie, die SNT-II-003-OFU, in den Registern identifiziert.

Tabelle 4-75: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
SNT-II-003- OFU (RHODOS- OFU)	clinicaltrials.gov NCT01421381 [36] EuCTR EudraCT Number: 2011- 001034-42 [37] ICTRP [38] PharmNetBund [39]	ja	ja in Abschnitt 4.3.1.1.2 Tabelle 4-9	abgeschlossen
SNT-EAP- 001	nicht identifiziert	ja	nein	laufend
CRS, SNT- IR- 006	nicht identifiziert	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Recherche in den einzelnen Studienregistern erfolgte am 24.07.2015.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-76: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
SNT-II-003-OFU (RHOD OS-OFU)	Ja	Ja	Nein	[40]	clinicaltrials.gov NCT01421381 [36] EuCTR 2011-001034-42 [37] ICTRP [38] PharmNetBund [39]	[15]
SNT-EAP-001	Ja	Ja	Nein	[41]	nicht identifiziert	Nein
CRS, SNT-IR-006	Ja	Ja	Nein	[42]	nicht identifiziert	Nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 4-77: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.	Population relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SNT-II-003-OFU (RHODOS-OFU)	Follow-up Studie, Einzelne Nachuntersuchung, Beobachtungsstudie	<ul style="list-style-type: none"> - 60 Patienten - 58 wurden in die Wirksamkeitsanalyse mit eingeschlossen (2 Teilnehmer wurden wegen fehlerhafter Beurteilungen bezüglich der Sehschärfe ausgeschlossen) - Durchschnittsalter bei Einschluss in SNT-II-003 33,4 (± 14,9) mit einer Spanne von 14 – 66 Jahren, bei der Nachuntersuchung in SNT-II-003-OFU 36,5 (± 15,0) Jahre. - Männer (50 Patienten [86,2 %]) - 24 Patienten mit unterschiedlichen Sehschärfen (mehr als 0,2 logMAR zwischen beiden Augen) 	<p>60 Patienten Einschlusskriterium: Teilnahme an SNT-II-003, vorherige Intervention in SNT-II-003 bei 41 Patienten Idebenon und 19 Patienten Placebo.</p> <p><u>Total Efficacy Population:</u> Ausgewertet bezüglich der Veränderung der Sehschärfe wurden 58 Patienten mit validen Daten (vorherige Intervention in SNT-II-003: 39 Idebenon und 19 Placebo)</p> <p><u>Safety-Population:</u> 60 Patienten</p>	<p>Die Zeit zwischen Woche 24 der vorhergehenden Studie und der Nachuntersuchung betrug 30,1 Monate im Median (Mittelwert [±SD]: 30,5 [±4,9] Monate mit einer Spanne von 20,9 bis 42,5 Monate) für die Total Efficacy Population (N = 58).</p>	<p>3 Zentren: München, Deutschland Newcastle upon Tyne, United Kingdom Montreal, Canada</p> <p>21.09.2011 –16.11.2011</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der besten Sehschärfe im Vergleich mit den Ergebnissen aus der 2. Untersuchungen/Studienbeginn und der 5. Untersuchungen/Woche 24 oder der letzten Untersuchung aus der SNT-II-003 Studie <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der Sehschärfe beider Augen im Vergleich zu den Ergebnissen aus der 2. Untersuchung/Studienbeginn und der 5. Untersuchung/Woche 24 oder der letzten Untersuchung aus der SNT-II-003 Studie - Veränderung der Sehschärfe des besten Auges eines Patienten im Vergleich mit den Ergebnissen aus der 2. Untersuchung/Studienbeginn und der 5. Untersuchung/Woche 24 oder der letzten Untersuchung aus der SNT-

Studie	Studiendesign RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.	Population relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		<ul style="list-style-type: none"> - Mehrheit der Patienten weisen eine 11778G>A mtDNA Mutation auf - Der Anteil an Rauchern war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Idebenon: 43,6 %; Placebo: 42,1 %). - Die mittlere Zeit zwischen dem Verlust der Sehfähigkeit bis zur Studienbeginn-Untersuchung in SNT-II-003 betrug 22 (± 16) Monate für die Idebenon-Gruppe und 25 (± 18) Monate für die Placebo-Gruppe. - In SNT-II-003 zum Studienbeginn war der Anteil an Patienten, deren Erkrankungsbeginn 			<p>II-003 Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewertet mit dem Fragebogen VF-14 im Vergleich zum Studienbeginn (Studienbeginn) und Woche 24 oder Studienende von SNT-II-003 <p><u>Tertiärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Beschreibende Krankengeschichte der Veränderungen seit Erkrankungsbeginn der LHON 	

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

Studie	Studiendesign RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.	Population relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		<p>weniger als 1 Jahr zurücklag, etwas höher in der Idebenon-Gruppe (16 Patienten, 41,0 %) als in der Placebo-Gruppe (6 Patienten 31,6 %), jedoch nicht statistisch signifikant (p = 0,57).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zum Zeitpunkt des Einschlusses in SNT-II-003-OFU betrug die mittlere Zeit seit Erkrankungsbeginn 57 (± 17) Monate bzw. 62 (± 20) Monate für die Idebenon- bzw. die Placebo-Gruppe. - In der Total Efficacy Population betrug der mittlere Wert für VA (± SD) zum Studienbeginn in SNT-II-003 für beide Augen gepoolt 1,72 				

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

Studie	Studiendesign RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.	Population relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		logMAR (± 0,641) in der Idebenon- Gruppe und 1,66 logMAR (± 0,552) in der Placebo- Gruppe.				
SNT-EAP-001	In Europa, Australien und Neuseeland wird EAP als „Named Patient Programm“ durchgeführt. Das Programm wurde etabliert, um individuellen Patienten auf Nachfrage den Zugang zu Idebenon zur Behandlung der LHON zu ermöglichen. Durchgeführt wird die Behandlung unter persönlicher Aufsicht registrierter Ärzte unter den länderspezifischen Regularien.	93 Patienten aus Deutschland, UK, Australien, Neuseeland, Polen, Schweden, Spanien, Türkei, Schweiz und den USA. <u>Safety Population:</u> 93 Patienten <u>Efficacy Population:</u> 69 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien für die Efficacy Population: 1. LHON Diagnose mit Bestimmung der mtDNA Mutation 2. beginnender Verlust der	Alle 93 Patienten erhielten bisher mindestens eine Dosis Idebenon 150 mg in Tablettenform, normalerweise in der empfohlenen Dosierung von 900 mg/Tag	Beginn der Studie: 27.11.2011 Bisher wurden 93 Patienten eingeschlossen, von denen 60 noch Idebenon erhalten. 33 Patienten haben die Studie abgebrochen/beendet.	27.11.2011 – andauernd Update mit 20.03.2015 als klinischem „cut-off“	<u>Primärer Endpunkt:</u> - Anteil der Patienten mit klinisch relevanten Verbesserungen (CRR) vom Nadir hinsichtlich der Sehschärfe <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Anzahl der Patienten mit CRR aufgeteilt nach zugrundeliegender Mutation - Anzahl der Patienten mit CRR nach Geschlecht, Alter zu Studienbeginn, Raucherstatus, Dauer der Erkrankung zu Studienbeginn und Nadir der Sehschärfe - Behandlungsdauer mit Raxone zum Zeitpunkt der CRR - Die Effektgröße des Behandlungserfolgs hinsichtlich Sehschärfe bei Patienten mit CRR

Studie	Studiendesign RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.	Population relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		<p>Sehfähigkeit des 2. Auges weniger als 12 Monate vor der Studienbeginn-Untersuchung</p> <p>Durchschnittsalter zu Erkrankungsbeginn: 30,7 Jahre (Median: 23,6 Jahre), 6 Patienten waren jünger als 14 Jahre</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Anteil der Frauen (20,3 %) war geringer als der der Männer - Verteilung der Mutationen: <ul style="list-style-type: none"> - 11778G>A 62,3 %, - 3460G>A 18,8 %, - 14484T>C 18,8 % - Die mittlere Sehschärfe betrug 1,18 logMAR (Spanne von "nicht betroffen" bis „lichtempfindlich“) - 30,4 % der 				<ul style="list-style-type: none"> - Zusätzlich zu diesen Endpunkten wurde der Anteil der Patienten bestimmt, bei denen sich die Sehschärfe nach der Behandlung mit Idebenon nicht verschlechtert hat. Dies wurde wie folgt bewertet: <ul style="list-style-type: none"> Bei Patienten, die wenigstens die erste Zeile "on-chart" zum Studienbeginn lesen konnten (z. B. logMAR ≤ 1,60), war es der Anteil an Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung der Sehschärfe in einem der beiden Augen bei der letzten Untersuchung aufwiesen (logMAR ≤ 1,6 bis „off-chart“). - Der Anteil an Patienten, die nicht den Grenzwert zur offiziellen Blindheit (blind = Sehschärfe > 1 logMAR) überschritten hatten.

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

Studie	Studiendesign RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.	Population relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte	
		Patienten waren nicht blind (<1.0 logMAR) Beste Sehschärfe „on-chart“ hatten 36 Patienten und 12 Patienten waren „off-chart“.					
CRS, SNT-IR-006	Case Record Survey Sammlung der Sehschärfe-Daten von 11 Zentren des European Vision Institute Clinical Research Network (EVICR.net)	<ul style="list-style-type: none"> - Teilnehmende Zentren wurden darum gebeten, ihre gesammelten Falldaten von allen LHON-Patienten (mit molekularen Diagnosen) bereitzustellen, ohne Vorauswahl - 106 Patienten in der Auswertung für den primären Endpunkt (890 Sehschärfe Messungen) - 74 Patienten in der Auswertung für die sekundären Endpunkte (774 	<ul style="list-style-type: none"> - Anzahl der gesammelten und analysierten Anzahl der übermittelten Fälle (Datensätze): 383 - Es wurde in Patienten mit und ohne Idebenon-Behandlung unterschieden. Unter den analysierten Fällen befanden sich 188 Patienten, 	Reporting Periode: Mai 2013 bis Februar 2014	10 Zentren in Europa und 1 in den USA, Mai 2013 – Report mit „cut-off“ im Februar 2014	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sehschärfe als Funktion der Zeit seit Beginn/Auftreten der Symptome <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl der Patienten mit „spontaner“ klinisch relevanter Verbesserung (sCRR) bezüglich der Sehschärfe nach Krankengeschichte und Mutationsstatus - Zeit von sCRR zum Nadir der Sehschärfe - Das Ausmaß von sCRR zum Nadir der Sehschärfe - Anteil der Patienten ohne klinisch relevante Verschlechterung der 	

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

Studie	Studiendesign RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.	Population relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		Sehschärfe- Messungen) - Die meisten Patienten waren männlich, mit einem Durchschnittsalter von 32,1 Jahren (bei Erkrankungs- beginn) und 30,9 Jahren (mit mittlerer Zeit zwischen Erkrankungs- beginn und Erstvorstellung bis zu 0,3 Jahre). - Die Mehrheit wies eine 11778G>A Mutation auf.	die eine Idebenon- Behandlung erhalten hatten.			Sehschärfe

Quellen: [40-42]

Tabelle 4-78: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Idebenon	Placebo	Angaben zur Behandlung
SNT-II-003-OFU	3x täglich 2 Kapseln zu 150 mg per os	3x täglich 2 Kapseln per os	Intervention wurde in der vorhergehenden Studie SNT-II-003 beschrieben. Im Follow-Up erfolgte keine Intervention sondern nur eine Nachuntersuchung von LHON- Patienten der SNT-II-003 Studie (Idebenon- und Placebo-Gruppe)
SNT-EAP-001	Täglich 900 mg	-	Informationen über die aktuell verschriebene Dosierung von Idebenon liegen nicht vor. Es wird angenommen, dass 900 mg/Tag verabreicht werden.
CRS, SNT-IR- 006	Idebenon 520 mg täglich (Spanne 60- 900 mg/Tag)	-	Die mittlere Dosierung von Idebenon 520 mg/Tag (Median 405 mg/Tag; Spanne 60-900 mg/Tag) mit einer mittleren Dauer der Therapie von 1,5 Jahren

4.3.2.3.2.1.1 SNT-II-003-OFU (RHODOS-OFU)

Die Studie SNT-II-003-OFU (RHODOS-OFU) war eine Beobachtungsstudie mit einer einzelnen Nachuntersuchung von Teilnehmern der Studie SNT-II-003. Das primäre Ziel war die Bestimmung des aktuellen logMAR-Wertes der Sehschärfe bei LHON-Patienten, die an der Studie SNT-II-003 teilgenommen hatten. Die aktuellen Werte aus der Nachuntersuchung sollten mit denen aus der 2. Untersuchung (Studienbeginn) und denen der 5. Untersuchung (Woche 24) oder der Abschlussuntersuchung verglichen werden. Es wurden 60 Teilnehmer der SNT-II-003 (70,7 %) eingeschlossen, wobei von 58 Patienten Daten zu Sehschärfe-Endpunkten vorliegen.

Demographische Basischarakteristika (erhoben zum Start von SNT-II-003) der Total Efficacy Population waren zwischen den Gruppen Idebenon und Placebo durch die Randomisierung in der vorhergehenden Studie ähnlich.

Tabelle 4-79: Demographische Charakteristika zum Studienbeginn (Total Efficacy Population)

Demographische Variable	Statistik/Kategorie	Idebenon	Placebo	Gesamt
Alter (Jahre)	N	39	19	58
	Durchschnitt	34,4	31,5	33,4
	Median	30,0	27,0	28,0
	SD	15,3	14,2	14,9
	SE	2,5	3,3	2,0
	Min.	14,0	14,0	14,0
	Max.	63,0	66,0	66,0
Geschlecht	Weiblich	5 (12,8 %)	3 (15,8 %)	8 (13,8 %)

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

N (%)	Männlich	34 (87,2 %)	16 (84,2 %)	50 (86,2 %)
Ethnie	Kaukasisch/Weiß	37 (94,9 %)	19 (100 %)	56 (96,6 %)
N (%)	Schwarz	1 (2,6 %)		1 (1,7 %)
	Andere	1 (2,6 %)		1 (1,7 %)
Körpergröße	N	39	19	58
	Durchschnitt	176,1	174,5	175,6
	Median	177,0	175,0	175,0
	SD	7,7	8,0	7,7
	SE	1,2	1,8	1,0
	Min.	157,0	152,0	152,0
	Max.	197,0	187,0	197,0
Gewicht (kg)	N	39	19	58
	Durchschnitt	74,8	74,2	74,6
	Median	74,0	74,0	74,0
	SD	14,5	13,9	14,2
	SE	2,3	3,2	1,9
	Min.	47,0	52,0	47,0
	Max.	110,0	95,0	110,0
BMI (kg/m²)	N	39	19	58
	Durchschnitt	24,1	24,3	24,2
	Median	24,2	24,4	24,2
	SD	4,3	4,1	4,2
	SE	0,7	0,9	0,5
	Min.	16,1	18,9	16,1
	Max.	32,8	31,2	32,8
N = Anzahl, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler [40]				

Tabelle 4-80: Demographische Charakteristika zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (Total Efficacy Population)

Demographische Variable	Statistik/Kategorie	Idebenon	Placebo	Gesamt
Alter (Jahre)	N	39	19	58
	Durchschnitt	37,4	34,5	36,5
	Median	33,0	30,0	31,0
	SD	15,4	14,2	15,0
	SE	2,5	3,3	2,0
	Min.	17,0	16,0	16,0
	Max.	66,0	69,0	69,0
Gewicht (kg)	N	39	19	58
	Durchschnitt	77,4	78,0	77,6
	Median	76,5	75,0	76,5
	SD	14,4	14,2	14,2
	SE	2,3	3,3	1,9
	Min.	51,0	54,0	51,0
	Max.	115,0	100,0	115,0
BMI (kg/m²)	N	39	19	58
	Durchschnitt	24,9	25,5	25,1
	Median	25,0	25,6	25,3
	SD	3,9	3,8	3,8
	SE	0,6	0,9	0,5
	Min.	16,2	19,8	16,2
	Max.	33,0	31,4	33,0
N = Anzahl, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler [40]				

Tabelle 4-81: Erkrankungsbezogene Charakteristika zum Studienbeginn (Total Efficacy Population)

Variable	Statistik/Kategorie	Idebenon	Placebo	Gesamt
Zeit seit Ausbruch von LHON (Monate)	N	39	19	58
	Durchschnitt	22	25	23
	Median	18	19	18
	SD	16	18	17
	SE	3	4	2
	Min.	3	2	2
	Max.	60	57	60
Zeit seit Erkrankungsbeginn (Stratifikation)	Weniger als 1 Jahr	16 (41,0 %)	6 (31,6 %)	22 (37,9 %)
	Mindestens 1 Jahr	23 (59,0 %)	13 (68,4 %)	36 (62,1 %)
Mutation	11778G>A	28 (71,8 %)	13 (68,4 %)	41 (70,7 %)
	3460G>A	5 (12,8 %)	4 (21,1 %)	9 (15,5 %)
	14484T>C	6 (15,4 %)	2 (10,5 %)	8 (13,8 %)
N = Anzahl, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler [40]				

Tabelle 4-82: Erkrankungsbezogene Charakteristika zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (Total Efficacy Population)

Variable	Statistik/Kategorie	Idebenon	Placebo	Gesamt
Zeit seit Erkrankungsbeginn (Monate)	N	39	19	58
	Durchschnitt	57	62	59
	Median	55	63	56
	SD	17	20	18
	SE	3	5	2
	Min.	37	31	31
	Max.	105	98	105
N = Anzahl, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler [40]				

Es waren keine nennenswerten Änderungen der Basischarakteristika zwischen den Behandlungsgruppen unter den Teilnehmern der SNT-II-003 zu verzeichnen. Daher kann geschlossen werden, dass eine Verzerrung durch die Selektion unwahrscheinlich ist.

4.3.2.3.2.1.2 SNT-EAP-001

Das Expanded-Access-Programm ist eine internationale Untersuchung und wird in Europa, Australien und Neuseeland als „Named Patient Program“ durchgeführt. Es wurde etabliert, um Patienten auf Nachfrage den Zugang zu Idebenon zur Behandlung der LHON zu ermöglichen. Durchgeführt wird die Behandlung unter persönlicher Aufsicht registrierter Ärzte und unter den länderspezifischen Regularien. Auch daher muss diese Untersuchung als potentiell hoch verzerrt gelten.

Tabelle 4-83: Charakterisierung der Studienpopulation von SNT-EAP-001

Demographische Basischarakteristika		Efficacy Population (EP)
Patienten	N (%)	69 (100,0 %)
Mutation, N (%)	11778G>A	43 (62,3 %)
	3460G>A	13 (18,8 %)
	14484T>C	13 (18,8 %)
Geschlecht, N (%)	Weiblich	14 (20,3 %)
	Männlich	55 (79,7 %)
Alter in Jahren	Mittelwert (SD)	30,7 (17,1)
	Median (Spanne)	23,6 (6,9 – 80,1)
Zeit seit Krankheitsbeginn im ersten Auge [Monate]	Mittelwert (SD)	6,3 (3,9)
	Median (Spanne)	5,1 (0,9 – 16,7)
Zeit seit Krankheitsbeginn im zweiten Auge [Monate]¹	Mittelwert (SD)	4,7 (3,0)
	Median (Spanne)	3,9 (0,3 – 11,5)
Beste Sehschärfe bei Studienbeginn [logMAR]²	Mittelwert (SD)	1,18 (0,53)
	Median (Spanne)	1,38 (-0,18 – 1,70)
<u>Umfang/Skala</u>	Off-chart	12 (17,4 %)
	1,0 – 1,68	36 (52,2 %)
	< 1,0	21 (30,4 %)
Sehschärfe (alle Augen) bei Studienbeginn [logMAR]	Mittelwert (SD)	1,31 (0,47)
	Median (Spanne)	1,50 (-0,18 – 1,70)
<u>Umfang/Skala</u>	Off-chart	35 (25,4 %)
	1,0 – 1,68	74 (53,6 %)
	< 1,0	29 (21,0 %)
¹ drei Augen nicht betroffen bei BL		
² Anwendung 1,7 logMAR für „off-Chart“-Kategorien		
Quelle: [41]		

4.3.2.3.2.1.3 SNT-IR-006, Case Record Survey

Dieser Case Record Survey ist eine Sammlung der Daten zur Sehschärfe von 11 Zentren des European Vision Institute Clinical Research Network (EVICR.net). Die Untersuchung SNT-IR-006 wird durchgeführt, um weitere klinische Daten über den natürlichen Krankheitsverlauf und den damit einhergehenden Verlust der Sehfähigkeit bei der LHON-Erkrankung zu erhalten. Die teilnehmenden Zentren wurden darum gebeten, ihre gesammelten Falldaten aller LHON-Patienten (mit genetisch gesicherten Diagnosen) ohne Vorauswahl bereitzustellen. Diese Untersuchung gilt zum einen aufgrund der Tatsache, dass es keine kontrollierte, randomisierte Interventionsstudie ist und zum anderen aufgrund der retrospektiven Analyse von Patientendaten mit z. T. unterschiedlichen Erhebungsmethoden (Sehschärfe-Messungen) als potenziell hoch verzerrt.

Es wurden zum Zeitpunkt der Auswertung (Februar 2014) 106 Datensätze von Patienten mit 890 Bestimmungen der Sehschärfe als Natural History Population (NHP) definiert. Diese erfüllten die folgenden Kriterien:

- Messung 2 Jahre oder weniger nach Auftreten der Symptome,
- keine dokumentierte Vorbehandlung mit Idebenon,
- Patient ist Träger einer der mtDNA-Mutationen 11778G>A, 3460G>A oder 14484T>C und
- Das Datum des Beginns der Erkrankung ist bekannt.

Als Natural History Outcomes Population (NHOP) wurden 74 Datensätze von Patienten mit 774 Messungen der Sehschärfe ausgewertet, für welche wenigstens eine Sehschärfe-Bestimmung vorlag, die mindestens 3 bis 24 Monate nach der Erstvorstellung des Patienten lag.

Die Demographie der definierten Populationen entsprach der unter dem Krankheitsbild erwarteten. Die meisten Patienten waren männlich (80 %), mit einem Durchschnittsalter von 32,1 (NHP) und 30,9 (NHOP) zu Erkrankungsbeginn und einem Median von Erkrankungsbeginn bis Erstvorstellung von 0,3 Jahren. Der größte Anteil von > 70 % der Patienten war Träger der Mutation 11778G>A.

Tabelle 4-84: Charakterisierung der Studienpopulation von SNT-IR-006

Demographische Basischarakteristika	Natural History Population	Natural History Outcomes Population
Patienten, N	106	74
Alter bei Krankheitsbeginn [Jahre]		
Mittelwert (SD)	32,1 (15,4)	30,9 (14,6)
Median (Spanne)	29,5 (6 – 78)	(7 – 75)
Alter bei Präsentation [Jahre]		
Mittelwert (SD)	32,4 (15,5)	31,1 (14,6)
Median (Spanne)	29,5 (6 – 79)	(7 – 75)
Geschlecht, N (%)		
Männlich	85 (80,2 %)	61 (82,4 %)
Weiblich	20 (19,8 %)	13 (17,6 %)
Keine Angabe	1 (20,9 %)	
Mutation, N (%)		
11778G>A	78 (73,6 %)	55 (74,3 %)
3460G>A	17 (16,0 %)	12 (16,2 %)
14484T>C	11 (10,4 %)	7 (9,5 %)
Zeit von Krankheitsbeginn bis Präsentation [Jahre]		
Mittelwert (SD)	0,3 (0,4)	0,3 (0,4)
Median (Spanne)	0,2 (0,0 – 1,9)	0,1 (0,0 – 1,9)
Kategorie (N, %) [Monate]		
Off-chart	85 (80,2 %)	63 (85,1 %)
1,0 – 1,68	13 (12,3 %)	9 (12,2 %)
< 1,0	8 (7,5 %)	2 (2,7 %)
Beste Sehschärfe bei Präsentation [logMAR]²		
Mittelwert (SD)	0,75 (0,61)	0,62 (0,61)
Median (Spanne)	0,78 (-0,11 – 1,70)	0,40 (-0,11 – 1,70)
Kategorie (N, %)		
Off-chart	12 (11,3 %)	7 (9,5 %)
1,0 – 1,68	38 (35,8 %)	20 (27,0 %)
< 1,0	56 (52,8 %)	47 (63,5 %)
Sehschärfe (alle Augen) bei Präsentation [logMAR], N	212	148
Mittelwert (SD)	1,03 (0,60)	0,97 (0,63)
Median (Spanne)	1,28 (-0,11 – 1,70)	1,09 (-0,11 – 1,70)
Kategorie (N, %)		
Off-chart	51 (24,1 %)	33 (22,3 %)
1,0 – 1,68	89 (42,0 %)	57 (38,5 %)
< 1,0	72 (34,0 %)	58 (39,2 %)

Quelle: [42]

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-85: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SNT-II-003-OFU	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
SNT-EAP-001	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
SNT-IR-006	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

Aufgrund des Studiendesigns (offen, nicht-vergleichend) der drei Studien existierte keine Vergleichsgruppe. In allen Studien waren sowohl die Patienten als auch die Behandler unverblindet. Die Aussagekraft nicht-vergleichender Studien ist durch das Fehlen einer Vergleichsgruppe, die etwa hinsichtlich der natürlichen Krankheitsentwicklung, aber auch hinsichtlich sogenannter Placebo-Effekte adjustiert, als gering einzustufen. Für extrem seltene Erkrankungen werden jedoch durchaus Möglichkeiten eingeräumt, mithilfe von nicht-vergleichenden Studien zu validen Aussagen über den Nutzen einer Therapie zu kommen [43]. Da diese Untersuchungen Teil der Zulassung durch die EMA waren [7], werden sie auch zur Bewertung über das Ausmaß des Zusatznutzens Idebenon vorgelegt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 Veränderung der besten Sehschärfe – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-86: Operationalisierung von Veränderung der besten Sehschärfe – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SNT-II-003-OFU	<p>Veränderung der besten Sehschärfe</p> <p>Zu jedem Zeitpunkt (in SNT-II-003 und der Follow-Up-Studie) wurde das Auge mit der besten Sehschärfe ausgewählt.</p> <p>Für Patienten mit besonders schwacher Sehleistung wurden die folgenden Regeln angewandt, um numerische oder semi-quantitative (off-chart) logMAR-Werte zu erhalten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Counting Fingers (CF): 2,0 logMAR 2. Hand Motion (HM): 2,3 logMAR 3. Light Perception (LP): 2,6 logMAR. <p>Es wurde die Veränderung von Woche 24 zur Nachuntersuchung berechnet. Es wurden sowohl Veränderungen innerhalb der Gruppen als auch zwischen ihnen bewertet.</p> <p>Veränderungen von Beginn der Studie SNT-II-003 zu jeder Untersuchung wurden für beide Behandlungsgruppen auf Basis des MMRM kalkuliert. Das Modell umfasste den Wert zu Studienbeginn aus SNT-II-003 als Kovariate.</p> <p>Feste Faktoren bildeten die Stratifikationsfaktoren der SNT-II-003 (mtDNA-Mutationen, Zeit seit Erkrankungsbeginn, Untersuchung, Behandlungsgruppe und Interaktion zwischen Untersuchung und Behandlungsgruppe).</p> <p>Die Response-Daten umfassten alle post-Studienbeginn-Untersuchungen der SNT-II-003 (Wochen 4, 12 und 24) und der Nachuntersuchung.</p>
Weitere Details zur Operationalisierung sind Abschnitt 4.3.1.3 zu entnehmen.	

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

Da die Studie SNT-II-003-OFU als nicht randomisierte Follow-Up-Untersuchung ohne kontrollierte Intervention gelaufen ist, gelten auch die beschriebenen Endpunkte als möglicherweise hoch verzerrt.

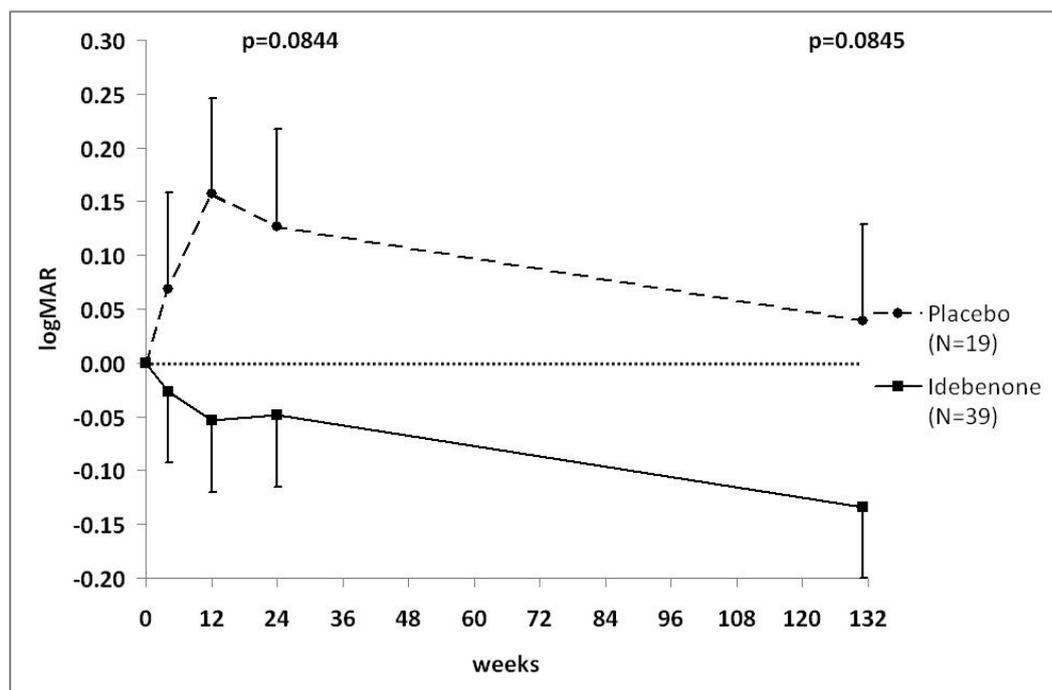
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-87: Veränderung der besten Sehschärfe in SNT-II-003 und SNT-II-003-OFU (Total Efficacy Population)

Veränderung der besten Sehschärfe		Geschätzte Veränderung ¹ [95 % KI] (geschätzte Veränderung in Buchstaben)	Geschätzte Differenz ¹ Mittelwert ± Standardfehler [95 % KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert
	Idebenon	Placebo		
N	39	19		
Studienbeginn bis Woche 24	-0,048 [-0,180, 0,083] (+2 Buchstaben)	0,127 [-0,052, 0,306] (-6 Buchstaben)	-0,175 ± 0,101 [-0,375, 0,024] (8 Buchstaben)	0,0844
Studienbeginn bis OFU	-0,134 [-265, -0,003] (+6 Buchstaben)	0,039 [-0,136, 0,215] (-1 Buchstabe)	-0,173 ± 0,100 [-0,370, 0,024] (8 Buchstaben)	0,0845
Woche 24 bis OFU	-0,0085 [-0,195, 0,024] (+4 Buchstaben)	-0,088 [-0,246, 0,071] (+4 Buchstaben)	0,002 ± 0,098 [-0,190, 0,195] (0 Buchstaben)	0,9819
N = Anzahl Patienten in der Analyse, KI = Konfidenzintervall ¹ Analyse gemäß MMRM Wert für Studienbeginn und Woche 24 aus SNT-II-003 OFU = SNT-II-003-OFU vergangene Zeit seit Woche 24 waren 30 Monate im Median Semi-quantitative Ergebnisse wurden mit logMAR numerischen Werten belegt: CF = 2,00, HM = 2,3, LP = 2,6 [1, Tabelle 11]				

Die beste Sehschärfe in der Placebo-Gruppe in SNT-II-003-OFU verschlechterte sich gegenüber dem Wert zu Studienbeginn leicht (mittlere Veränderung in logMAR 0,039; entspricht einer Verschlechterung um 1 Buchstaben). In der Idebenon-Gruppe hingegen verbesserte sich die Sehschärfe (mittlere Veränderung in logMAR -0,134; entspricht einer Verbesserung um 6 Buchstaben). Beide Gruppen zeigten nahezu identische Verbesserungen zwischen Woche 24 der SNT-II-003 Studie und der Nachuntersuchung in SNT-II-003-OFU (Idebenon: -0,85 logMAR; Placebo: -0,088 logMAR; entspricht jeweils einer Verbesserung um 4 Buchstaben).

Abbildung 4-4: Veränderung der besten Sehschärfe über die Zeit



Daten zeigen logMAR-Werte gegen die Zeit vom Studienbeginn der SNT-II-003 bis zur Nachuntersuchung in SNT-II-003-OFU; Mittelwerte \pm Standardfehler kalkuliert nach MMRM-Modell [5]

4.3.2.3.3.2 Ergebnisse Veränderung der Sehschärfe beider Augen/des besten Auges

Tabelle 4-88: Operationalisierung von Veränderung der Sehschärfe beider Augen/des besten Auges – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SNT-II-003_OFU	<p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der Sehschärfe beider Augen im Vergleich zu den Ergebnissen aus der 2. Untersuchung/Studienbeginn und der 5. Untersuchung/Woche 24 oder der letzten Untersuchung aus der SNT-II-003 Studie - Veränderung der Sehschärfe des besten Auges eines Patienten im Vergleich mit den Ergebnissen aus der 2. Untersuchung/Studienbeginn und der 5. Untersuchung/Woche 24 oder der letzten Untersuchung aus der SNT-II-003 Studie - Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewertet mit dem Fragebogen VF-14 im Vergleich zum Studienbeginn und Woche 24 oder Studienende von SNT-II-003
Weitere Details zur Operationalisierung sind Abschnitt 4.3.1.3 zu entnehmen.	

Von 7 Patienten der Idebenon-Gruppe (12 Augen), die eine Verbesserung der Sehschärfe von „off-chart“ zu Studienbeginn nach „on-chart“ in Woche 24 zeigten, nahmen 5 Patienten an der Nachuntersuchung teil. Diese 5 Patienten hatten nach wie vor eine „on-chart“-Sehschärfe. Einer der Patienten konnte 3 Buchstaben lesen, 4 Patienten waren in der Lage, eine ganze Zeile „on-chart“ zu lesen. Aus der Idebenon-Gruppe wechselten 5 weitere Patienten in der Zeit von Woche 24 bis zur Nachuntersuchung vom Status „off-chart“ nach „on-chart“ mit der Fähigkeit, eine ganze Zeile zu lesen. In der Placebo-Gruppe der vorausgegangenen Studie

SNT-II-003 bis zur Woche 24 gab es keine Veränderung von Patienten/Augen von „off-chart“ nach „on-chart“. Zur Nachuntersuchung hatten 2 von 8 Patienten der Placebo-Gruppe diese Verbesserung erreicht.

Daten des Fragebogens VF-14 lagen von 57 Patienten vor. Die gemessenen Veränderungen von Studienbeginn der SNT-II-003 bis Woche 24 waren vergleichbar für beide Behandlungsgruppen (Idebenon: -1.9 %; Placebo: -1.8 %; $p = 0.99$). In der Nachuntersuchung zeigte sich ebenfalls nur kleiner Unterschied zwischen der Idebenon- und der Placebo-Gruppe, der nicht statistisch signifikant war. Es gab für die Zeit vom Studienbeginn bis zur Nachuntersuchung eine leichte Verschlechterung in der Idebenon-Gruppe (-1,7 %) verglichen zu einer leichten Verbesserung in der Placebo-Gruppe (2,4 %, $p = 0,205$).

4.3.2.3.3 Ergebnisse des Expanded-Access-Programms SNT-EAP-001

Tabelle 4-89: Operationalisierung von Endpunkten SNT-EAP-001 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SNT-EAP-001	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit klinisch relevanten Verbesserungen (CRR) vom Nadir hinsichtlich der Sehschärfe <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl der Patienten mit CRR, aufgeteilt nach zugrundeliegender Mutation - Anzahl der Patienten mit CRR nach Geschlecht, Alter zu Studienbeginn, Raucherstatus, Dauer der Erkrankung zu Studienbeginn und Nadir der Sehschärfe - Behandlungsdauer mit Idebenon zum Zeitpunkt der CRR - Die Effektgröße des Behandlungserfolgs hinsichtlich Sehschärfe bei Patienten mit CRR
Weitere Details zur Operationalisierung sind Abschnitt 4.3.1.3 zu entnehmen.	

Zum Zeitpunkt der Erstellung des Reports hatten 63 der 69 Patienten der Efficacy Population (EP) Idebenon über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten und 45 Patienten davon länger als 12 Monate erhalten. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 36 Monate mit einem Durchschnitt von 15,4 Monaten und einer Spanne von 2,8 – 36,2 Monaten. Von den Patienten, zu denen 6-Monats-Auswertungen (± 3 Monate, $n = 62$) verfügbar waren, hatten 19 Patienten (30,6 %) und 30 von 124 Augen (24,2 %) sich verbessert und eine CRR erreicht. Von den Patienten, zu denen 12-Monats-Auswertungen (± 3 Monate, $n = 47$) verfügbar waren, war eine CRR bei 17 Patienten (36,2 %) eingetreten und 28 von 94 Augen (29,8 %) hatten sich verbessert und eine CRR erreicht. Die Merkmale Alter, Geschlecht und Raucherstatus scheinen die CRR nicht zu beeinflussen.

In der EP hatten 34 von 69 (49,3 %) Patienten bzw. 55 von 138 (39,9 %) der Augen eine CRR vom Nadir erreicht. Bei 21 der 34 Patienten (61,8 %), die eine CRR erreichten, betraf diese Verbesserung beide Augen.

Der höchste Anteil an CRR bezogen auf die mtDNA-Mutationen zeigte sich bei der Mutation 14484T>C mit 84,6 %, gefolgt von 46,2 % bei 3460G>A. Patienten mit der Mutation 11778G>A hatten die geringste Rate an CRR (39,5 %).

Die Zeit vom Beginn der Idebenon-Behandlung bis zur CRR war kürzer als 6 Monate bei 18 von 24 Patienten (75 %) und 2 weitere Patienten (20/24, 83,3 %) zeigten eine CRR innerhalb von 12 Monaten. Die mittlere Behandlungszeit vom Studienbeginn bis zum ersten CRR-Ereignis betrug 6,6 Monate (Spanne 2,5 – 19,9), wobei die mittlere Behandlungsdauer bei Patienten mit CRR zur letzten Untersuchung 11,6 Monate betrug. Zu Studienbeginn waren 26 Patienten seit 6 Monaten oder weniger im ersten Auge erkrankt. Von diesen hatten 10 (38,5 %) eine CRR. Von den Patienten mit mehr als 6 bis zu 12 Monaten ($n = 15$) und mehr als 12 bis 24 Monaten ($n = 7$) seit Erkrankungsbeginn bis zur Studienbeginn-Untersuchung erreichten 60 % bzw. 71,4 % eine CRR.

Wie erwartet war der mittlere logMAR zum Zeitpunkt Studienbeginn für diejenigen Augen, die 6 Monate oder weniger erkrankt waren, niedriger als für diejenigen Augen, die mehr als 6 Monate erkrankt waren (1,25 logMAR; $n = 59$ versus 1,49 logMAR; $n = 37$). Die mittlere Sehschärfe zum Nadir war ebenfalls niedriger bei Augen, die 6 Monate oder weniger erkrankt waren als bei solchen, die schon länger als 6 Monate erkrankt waren (1,44 logMAR vs. 1,51 logMAR).

4.3.2.3.3.4 Ergebnisse des Case Record Survey SNT-IR-006

Tabelle 4-90: Operationalisierung der Endpunkte in SNT-IR-006 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SNT-IR-006	<p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etablierung des klinischen Krankheitsverlaufs bei Verlust der Sehfähigkeit und der Verbesserung der Sehfähigkeit bei Patienten mit LHON und genetisch bestätigter Diagnose. <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestimmung des Anteils der Patienten mit spontaner klinisch relevanter Verbesserung der Sehschärfe (sCRR) nach Krankengeschichte und Mutationsstatus - Bestimmung der Zeit von sCRR zum Nadir der Sehschärfe - Bestimmung des Ausmaßes von sCRR zum Nadir der Sehschärfe - Bestimmung des Anteils der Patienten ohne klinisch relevante Verschlechterung der Sehschärfe <p>Es wurde zwischen Patienten mit und ohne Idebenon-Behandlung unterschieden. Unter den analysierten Fällen befanden sich 188 Patienten, die eine Idebenon-Behandlung erhalten hatten. Es gab keine geplante Fallzahl. Die Ziele und Endpunkte waren im Voraus spezifiziert. Es wurde deskriptive Statistik ausgewertet. Kontinuierliche Variablen wurden dargestellt anhand von: Mittelwerten (M), Standardabweichungen (SD), 95 % Konfidenzintervallen (KI) sowie Median und Spanne, wenn vorhanden.</p> <p>Es wurden 2 Populationen definiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Natural History Population ($n = 106$) 2. Natural History Outcomes Population ($n = 74$) <p>Zur Etablierung des klinischen Krankheitsverlaufs beim Verlust der Sehfähigkeit und der Verbesserung bei Patienten mit LHON wurde die Natural History Population herangezogen. Zur Etablierung des klinischen Verlaufs bei der Verbesserung der Sehfähigkeit (sekundäre Endpunkte) wurde die Natural History Outcomes Population analysiert.</p>

Weitere Details zur Operationalisierung sind Abschnitt 4.3.1.3 zu entnehmen.

Ohne Idebenon-Behandlung

Zur Erstuntersuchung wurden 61 % der Augen als offiziell blind eingestuft und 22 % davon hatten schon eine Sehschärfe, die als „off-chart“ klassifiziert war. Zum Nadir waren 96 % aller Augen blind und 75 % hatten sich auf „off-chart“ verschlechtert. Bei der letzten Untersuchung (zum letzten verfügbaren Datenpunkt, im Mittel 14,9 Monate nach Erkrankungsbeginn) wurden 83 % der Patienten als blind eingestuft.

Daten zur Sehschärfe der Natural History Population zeigten den rapiden Verlust der Sehfähigkeiten von LHON-Patienten auf. Bei über 50 % aller Augen verschlechterte sich die Sehschärfe auf $\log\text{MAR} \geq 1,0$ innerhalb einer Woche nach Erkrankungsbeginn mit einem Anstieg bis über 70 % innerhalb von 3 Monaten. Nach 12 Monaten wurden über 80 % der Augen als blind eingestuft. In 142 verfügbaren Beobachtungen über 12-24 Monate nach Erkrankungsbeginn blieben 78 % der Augen blind.

Eine spontane klinisch relevante Verbesserung (sCRR) vom Nadir wurde in wenigstens einem Auge bei 23 von 74 Patienten (31,1 %) und 36 von 148 Augen (24,4 %) beobachtet. Es erreichten 36 Augen von 23 Patienten eine sCRR, wobei 13 dieser Patienten eine Verbesserung beider Augen zeigten. Der Anteil an sCRR zwischen den Patienten mit maximal 6 Monaten seit Erkrankungsbeginn und denjenigen mit mehr als 6 bis zu 12 Monaten war ähnlich (20 von 63, 31,8 % vs. 3 von 9, 33,3 %).

Eine Analyse nach Mutationsstatus der Patienten mit sCRR ergab den höchsten Anteil bei der Mutation 3460G>A (6 von 12, 50,0 %), gefolgt von 14484T>C (42,9 %, 3 von 7). Den niedrigsten Anteil an sCRR hatten Patienten mit der Mutation 11778G>A (14 von 55, 25,5 %).

Bei 23 Patienten mit sCRR betrug die mittlere Zeit vom Erkrankungsbeginn bis zur sCRR 9,9 Monate (1,0 – 27,5 Monate). Dabei erreichte das Ausmaß der besten sCRR einen mittleren Wert von 39 Buchstaben mit einer Spanne von 3 bis 90 Buchstaben. Zusätzlich hatten nur 20,9 % der Patienten mit als „on-chart“ klassifizierter Sehschärfe (n = 67) keine klinisch relevante Verschlechterung (CRW) in wenigstens einem Auge nach ihrer Erstvorstellung. Nur 14,9 % von 47 Patienten, die eine Sehschärfe von $< 1,0$ logMAR bei Erstvorstellung hatten, hielten diesen Status bis zur letzten verfügbaren Messung.

Mit Idebenon-Behandlung

Die Anteile der Augen mit einer Sehschärfe $< 1,0$, 1,0–1,68 oder $> 1,68$ logMAR waren zur Erstvorstellung ähnlich zwischen mit Idebenon behandelten und unbehandelten Populationen. Eine CRR vom Nadir konnte bei 24 von 48 Patienten (50 %) beobachtet werden und 38 von 96 Augen (39,6 %) erreichten eine CRR. Bei diesen Patienten betrug die mittlere Zeit von Erkrankungsbeginn bis zur CRR 16,2 Monate (1,9 – 39,4 Monate). Das mittlere Ausmaß der besten CRR (Betrachtung des Auges mit der höchsten Verbesserung eines Patienten) war 38 Buchstaben mit einer Spanne von 8 – 82 Buchstaben. Bei Erstvorstellung hatten 14 von 39 Patienten (35,9 %) eine Sehschärfe klassifiziert als „on-chart“ und 29 von 71 Augen (40,8 %) unter Idebenon Behandlung wiesen keine klinisch relevante Verschlechterung (CRW) auf.

Von den 26 Patienten mit einer Sehschärfe von logMAR < 1,0 bei Erstvorstellung hatten 7 (26,9 %) noch einen logMAR < 1,0 bei der letzten verfügbaren Messung. Verglichen mit der nicht-behandelten Population hatten weniger Idebenon-behandelte Augen eine Sehschärfe „off-chart“. Ein höherer Anteil wurde als „on-chart“ und damit nicht als blind eingestuft.

4.3.2.3.3.5 Ergebnisse aus der Literatur

Die EMA betrachtete zur Zulassung die 10 Studien [26-35] aus der wissenschaftlichen Literatur und fasste deren Ergebnisse zusammen.

Tabelle 4-91: Operationalisierung von Literatur – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
	Die EMA betrachtete zur Zulassung die 10 Studien [26-35] aus der wissenschaftlichen Literatur und fasste deren Ergebnisse zusammen.

Die Mehrheit der beschriebenen Patienten (127 Patienten, 87 %) stammte aus Europa (Italien, Frankreich, Spanien, Serbien). Die Behandlungsdauer mit Idebenon betrug 6 Monate bis zu 5 Jahre, wobei 131 Patienten (92 %) mindestens 12 Monate lang behandelt wurden. Die Dosierung in diesen 10 Studien lag zwischen 90 und 900 mg/Tag mit einer Mehrheit von Patienten, die Dosen zwischen 270-675 mg/Tag erhielten.

Mashima *et al.* 2000 [27] und Carelli *et al.* 2011 [26] berichteten über medizinisch relevante Verbesserungen der Sehschärfe bei Patienten mit der mtDNA-Punktmutation 11778G>A, welche die Mehrheit der in Europa lebenden LHON-Patienten betrifft, und bei Patienten, deren Erkrankungsbeginn 1 Jahr oder weniger zurück lag.

- Der Anteil der Responder mit einer Verbesserung der Sehschärfe mindestens 0,3 (Dezimale Sehschärfe) bei Patienten unter Idebenon war 26,4 % (4 von 11 Patienten) verglichen mit 10 % (1 von 10 Patienten) in der unbehandelten Vergleichsgruppe [27].
- Der Anteil der Responder mit einer Verbesserung der Sehschärfe um 2 Zeilen der Snellen-Sehprobentafel oder von “off-chart” nach “on-chart” war bei Idebenon-Patienten 46,7 % (14 von 30 Patienten) verglichen mit 23,3 % (10 von 43 Patienten) der unbehandelten Vergleichsgruppe [26].

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

4.3.2.3.3.6 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Trifft nicht zu.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Aus der Follow-Up Studie SNT-II-003-OFU geht hervor, dass die Gruppe von Patienten, die bezüglich der Sehschärfe einen Vorteil von Idebenon hatte, diesen auch nach einer Zeit von ca. 30 Monaten ohne Therapie noch aufwies. Speziell die Gruppe der Patienten, die zuvor Idebenon erhalten hatte, zeigt durchgehend bessere Ergebnisse für die Sehschärfe als die Gruppe der Placebo-Patienten aus SNT-II-003. Dieser Trend ist zusammen mit der extrem niedrigen Rate von erneutem Auftreten von Sehkraftverlusten konsistent. Diese Resultate waren für alle Sehschärfe-Endpunkte und Subgruppen zu beobachten, was die Robustheit der Daten unterstreicht.

Die Daten des Expanded-Access-Programms bezüglich der Sehschärfe weisen weiterhin darauf hin, dass LHON-Patienten einen klinisch relevanten Vorteil aus der Idebenon-Behandlung ziehen.

Patienten, die eine der drei meist vertretenen kausalen LHON-Mutationen tragen, scheinen von der Behandlung zu profitieren. Ein besonders hoher Anteil von Patienten mit klinisch relevanten Verbesserungen (CRR), zum Teil mit einem Ausmaß bis zu normaler Sehfähigkeit, findet sich unter den Trägern der 14484T>C Mutation. Innerhalb von 12 Monaten nach Therapiebeginn waren die meisten Fälle von CRR zu beobachten. Eine CRR tritt unter der Gabe von Idebenon schneller ein als nach bisherigem Kenntnisstand zum natürlichen Erkrankungsverlauf erwartet. Dies zeigt einen zusätzlichen Vorteil der Idebenon-Einnahme gegenüber Placebo über die 6-monatige Behandlung hinaus. Es hatten 19 von 62 Patienten (30,6 %) und 30 von 124 Augen (24,2 %) nach 6 Monaten eine CRR erreicht und weitere 17 von 47 Patienten (36,2 %) bzw. 28 von 94 Augen (29,8 %) erreichten dies nach 12 Monaten Idebenon-Therapie. Patienten mit verbliebener Sehschärfe bei Erstvorstellung scheinen diese zu einem geringeren Ausmaß zu verlieren als bisher bei der Erkrankung erwartet. Die Daten des SNT-EAP-001 zeigen, dass 50 % (24 von 48) der Patienten und 38,5 % (37 von 96) aller Augen eine CRR vom Nadir (in wenigstens einem Auge bei Analyse auf Patientenlevel) zur letzten Untersuchung erreicht hatten. Im Vergleich dazu zeigten Daten aus der Fallberichtssammlung SNT-IR-006, dass nur 31,1 % (23 von 74) der unbehandelten Patienten eine spontane CRR vom Nadir erreichten.

Die Evidenz aus bisher veröffentlichter Literatur zur Wirksamkeit von Idebenon in LHON war stark limitiert und beeinflusst durch Publikations- und Selektions-Bias. Generell deutet die betrachtete Literatur jedoch einen positiven Effekt von Idebenon an.

Vergleich der Ergebnisse verschiedener Untersuchungen bekräftigt Effekt zugunsten von Idebenon

Innerhalb der Zulassung von Idebenon wurde ein Vergleich der verschiedenen Untersuchungen (SNT-II-003, EAP und Case Record Survey) hinsichtlich der Ergebnisse für Idebenon-behandelte Patienten gegenüber Patienten ohne Idebenon- bzw. Placebo-Behandlung durchgeführt. Eine Zusammenfassung ist für die Ergebnisse der Endpunkte „Anteil der Patienten mit CRR“ und „Anteil der Patienten ohne Verschlechterung der Sehschärfe“ und „Anteil der Patienten ohne Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR“ in Tabelle 4-92 dargestellt.

Tabelle 4-92: Analyse ausgewählter Endpunkte über SNT-II-003, Expanded-Access-Programm und Case Record Survey

Endpunkt (Patienten)	SNT-II-003		EAP	CRS	
	Placebo	Idebenon	Idebenon	Unbehandelt	Idebenon
CRR					
n/N	3/28	18/53	24/48	23/74	24/48
(%)	10,7 %	34,0 %	50 %	31,1 %	50 %
ohne Verschlechterung der Sehschärfe					
n/N			24/38	14/67	14/39
(%)	n. d.	n. d.	63,2 %	20,9 %	35,9 %
ohne Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR (n/N)					
(%)	0/2	6/6	9/13	7/47	7/26
	0,0 %	100 %	69,2 %	14,9 %	26,9 %
EAP = Expanded-Access-Programm, CRS = Case Record Survey, CRR = clinically relevant recovery, klinisch relevante Verbesserung, N = Anzahl Patienten in der Analyse; n = Patienten mit Ereignis, n. d. = not determined using the same definition, nicht bestimmt mit gleicher Definition					
[7, Tabelle 12]					

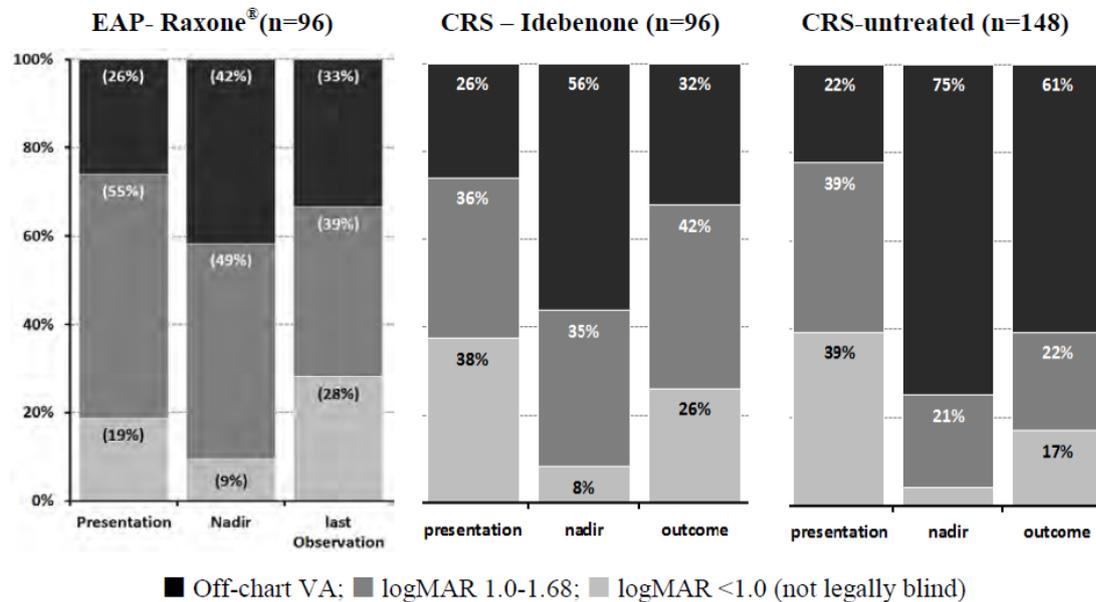
Über alle Studien hinweg und mit derselben stringenten Definition für CRR, erlangten 66/149 (44,3 %) der Patienten unter Idebenon eine CRR verglichen mit 26/102 (25,5 %) der Placebo- bzw. unbehandelten Patienten mit spontaner CRR.

Um die Beobachtungen aus dem Vergleich zwischen EAP und CRS zu stützen, wurde ein graphischer Vergleich der Sehschärfe-Daten zu verschiedenen Zeitpunkten erstellt.

Die Sehschärfe der Augen wurde in drei Kategorien eingeteilt (off-chart, 1,0–1,68 logMAR und $< 1,0$ logMAR = offiziell nicht blind) und zu den Zeitpunkten Erstvorstellung (Presentation), Nadir und letzte Untersuchung (last Observation) dargestellt.

Die Daten zeigen über beide Untersuchungen hinweg ähnliche Ergebnisse für Patienten unter Idebenon. Es wurde jeweils mit Idebenon-Behandlung eine größere Anzahl von Patienten mit einem logMAR-Wert unter 1,0 beobachtet und eine niedrigere Anzahl von Patienten, die blind waren oder eine Sehschärfe „off-chart“ aufwiesen (verglichen mit unbehandelten Patienten, s. Abbildung 4-5).

Abbildung 4-5: Erklärung der Sehschärfe-Endpunkte: Vergleich der Sehschärfe-Daten aus EAP und CRS



Quelle: [7, Abbildung 4]

Auf Anfrage der EMA wurden zusätzliche Analysen der Responder-Ergebnisse (CRR und CRW) sowohl auf Patienten-Level als auch bezogen auf die Augen zur Verfügung gestellt (s. Abbildung 4-6 und Abbildung 4-7). Es wurde darin außerdem unterschieden zwischen den Sehschärfe-Kategorien „on-chart“ oder „off-chart“ sowie nach der Beobachtungszeit (6 oder 12 Monate).

CRR war dabei wie folgt definiert:

- Alle Augen/Patienten (Fragen 6, 7, 10a und 17–19): Für „off-chart“ (HM oder schlechter) zu Studienbeginn wurde jede Verbesserung zur nächstbesseren „off-chart“-Kategorie oder Verbesserung zu „on-chart“ als Response gewertet. Für „off-chart“ (CF) zu Studienbeginn war Response definiert als die Fähigkeit, mindestens 5 Buchstaben der Sehprobentafel in Woche 24 lesen zu können. Bei „on-chart“ zu Studienbeginn wurde CRR definiert als Sehschärfe, die sich um $\geq 0,2$ logMAR zur Woche 24 verbessert hatte (auf Patienten-Level: CRR für wenigstens ein Auge).
- Alle Patienten (Fragen 14, 15 und 16): CRR in wenigstens einem Auge war definiert wie in den *post-hoc*-Analysen der Studie SNT-II-003.
- “Off-chart”-Augen/Patienten mit beiden Augen „off-chart“ zu Studienbeginn (Fragen 1–3 und 11–13) war definiert wie in den *post-hoc*-Analysen der Studie SNT-II-003.
- “On-chart” Sehschärfe zu Studienbeginn (Fragen 4 und 5) war definiert wie in den *post-hoc*-Analysen der Studie SNT-II-003.

CRW war definiert als:

- Alle Augen/Patienten (Fragen 8, 9, 10b und 20-22): Für „off-chart“ zu Studienbeginn wurde jede Verschlechterung zur nächstschlechteren off-chart“-Kategorie als Verschlechterung gewertet. Für „on-chart > 1,6 logMAR zu Studienbeginn wurde jede Verschlechterung zu HM als CRW gewertet und für „on-chart“ Sehschärfe zu Studienbeginn von $\leq 1,6$ logMAR war CRW definiert als Verschlechterung um $\geq 0,2$ logMAR oder zu „off-chart“ (auf Patienten-Level: CRW in beiden Augen).

Die Zeilen für die Fragen 6 + 7 sowie 17 + 18 der folgenden Abbildung zeigen Ergebnisse für CRR der Sehschärfe nach 24 Wochen verglichen mit dem Studienbeginn aller Idebenon-Patienten (aus SNT-II-003 und EAP) versus Placebo- bzw. unbehandelte Patienten (aus SNT-II-003 und CRS). Es zeigt sich bezogen auf die Augen ein höherer Anteil mit CRR in der Idebenon-Gruppe [SNT-II-003: 23,6 % (25/106) und EAP: 25,0 % (24/96)] als bei unbehandelten Augen [SNT-II-003 Placebo: 13,8 % (8/58) und CRS: 16,6 % (31/187)]. Das daraus bestimmte, nicht-adjustierte Odds Ratio (OR) basierend auf gepoolten Daten war $OR = 1,69$ (95 % KI [1,06; 2,71]).

Die korrespondierenden Analysen auf Patienten-Level (17 + 18) zeigen ähnliche Ergebnisse [SNT-II-003 Idebenon: 32,1 % (17/53) und EAP: 35,4 % (17/48) versus SNT-II-003 Placebo: 20,7 % (6/29) und CRS: 23,4 % (22/94); $OR = 1,72$, 95 % KI (0,96; 3,11)].

Die CRR war – unabhängig von Verbesserungen innerhalb der „off-chart“-Kategorie (14 + 15) – konsistent höher für Patienten mit Idebenon-Behandlung [SNT-II-003 Idebenon: 30,2 % (16/53) und EAP: 33,3 % (16/48)] als für unbehandelte Patienten [SNT-II-003 Placebo: 10,3 % (3/29) und CRS 19,1 % (18/94); $OR = 2,25$, 95 % KI (1,20; 4,23)].

Die Ergebnisse zu den Fragen 11 + 12 (CRR in wenigstens einem Auge bei Patienten, die zu Studienbeginn mit beiden Augen „off-chart“ waren) ergab einen höheren Anteil für CRR bei unbehandelten Patienten [SNT-II-003 Placebo: 0,0 % (0/13) und CRS 30,0 % (3/10)] als bei Idebenon-Patienten [SNT-II-003 Idebenon: 28,0 % (7/25) und EAP 25,0% (2/8)]. Aufgrund der kleinen Stichprobe hat das Ergebnis jedoch eine geringe Aussagekraft.

Für den Endpunkt „keine CRW“ (Frage 20 + 21) waren die Response-Raten unter Behandlung mit Idebenon und ohne Behandlung sehr heterogen [SNT-II-003 Idebenon: 94,3 % (50/53) und EAP 72,9 % (35/48) versus SNT-II-003 Placebo: 82,8 % (24/29) und CRS 61,7 % (5/91)].

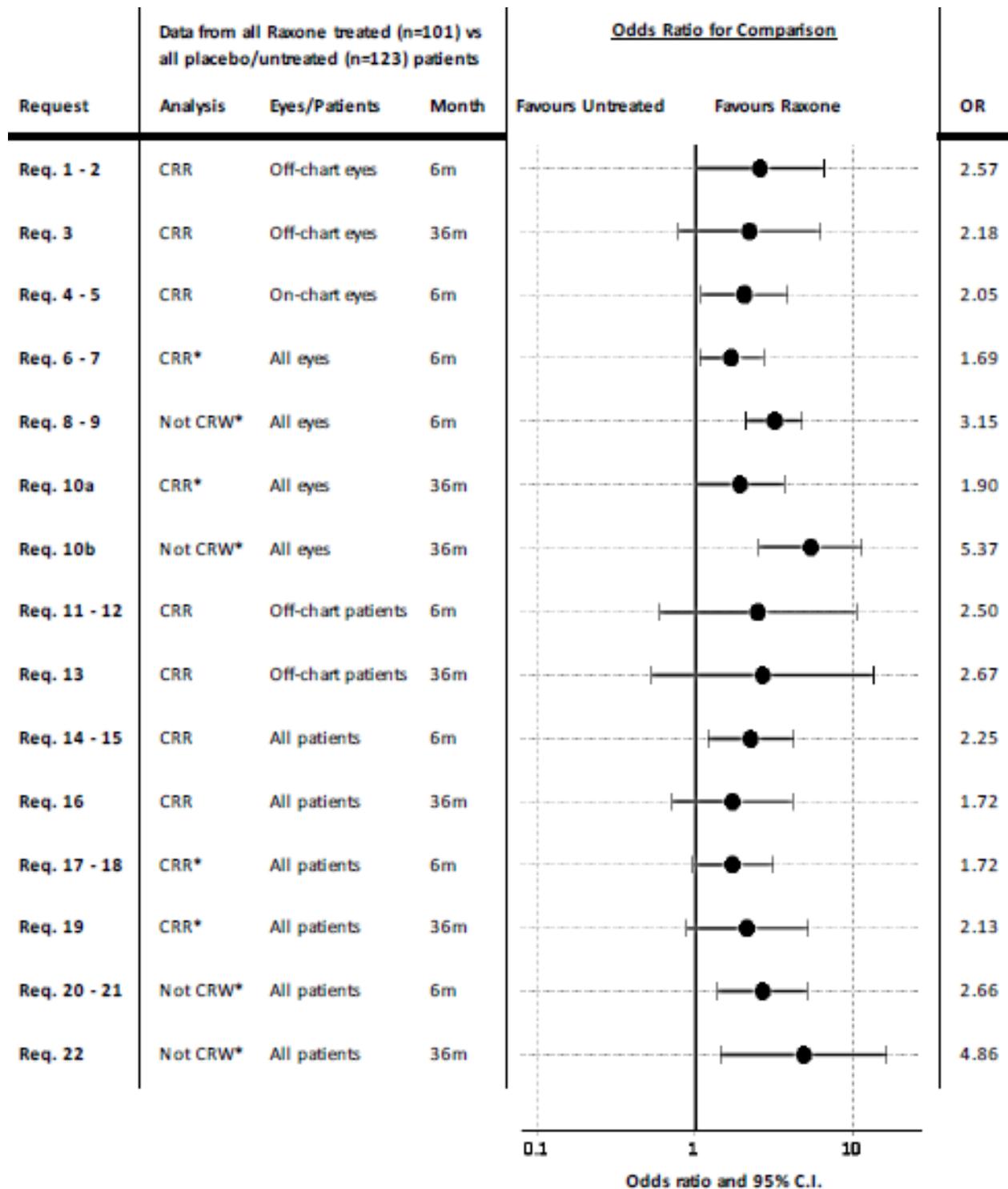
Die Daten der unbehandelten Patienten nach 36 Monaten zeigten einen höheren Anteil mit CRR als die der Idebenon-Patienten nach 6 Monaten, sowohl für Patienten als auch für die gemessenen Augen. Punktschätzungen für CRR (inklusive Verbesserungen innerhalb der „off-chart“-Kategorie) aller Augen nach 6 Monaten Behandlung ergaben 23,6 % für SNT-II-003 Idebenon-Gruppe und 25,0 % für EAP. Die korrespondierenden Raten nach 36 Monaten ohne Behandlung ergaben 31,6 % (12/38) und 26,7 % (12/45) für die SNT-II-003 Placebo-Gruppe und den CRS (Frage 6 + 10a).

Die korrespondierende Analyse der CRR auf Patienten-Level zeigt die folgenden Schätzungen nach 6 Monaten unter Idebenon: 32,1 % bzw. 35,4 % für SNT-II-003 Idebenon-

Gruppe bzw. EAP sowie nach 36 Monaten ohne Behandlung: 47,4 % (9 von 19) bzw. 39,1 % (9 von 23) für SNT-II-003 Placebo-Gruppe und den CRS (Frage 17 + 19).

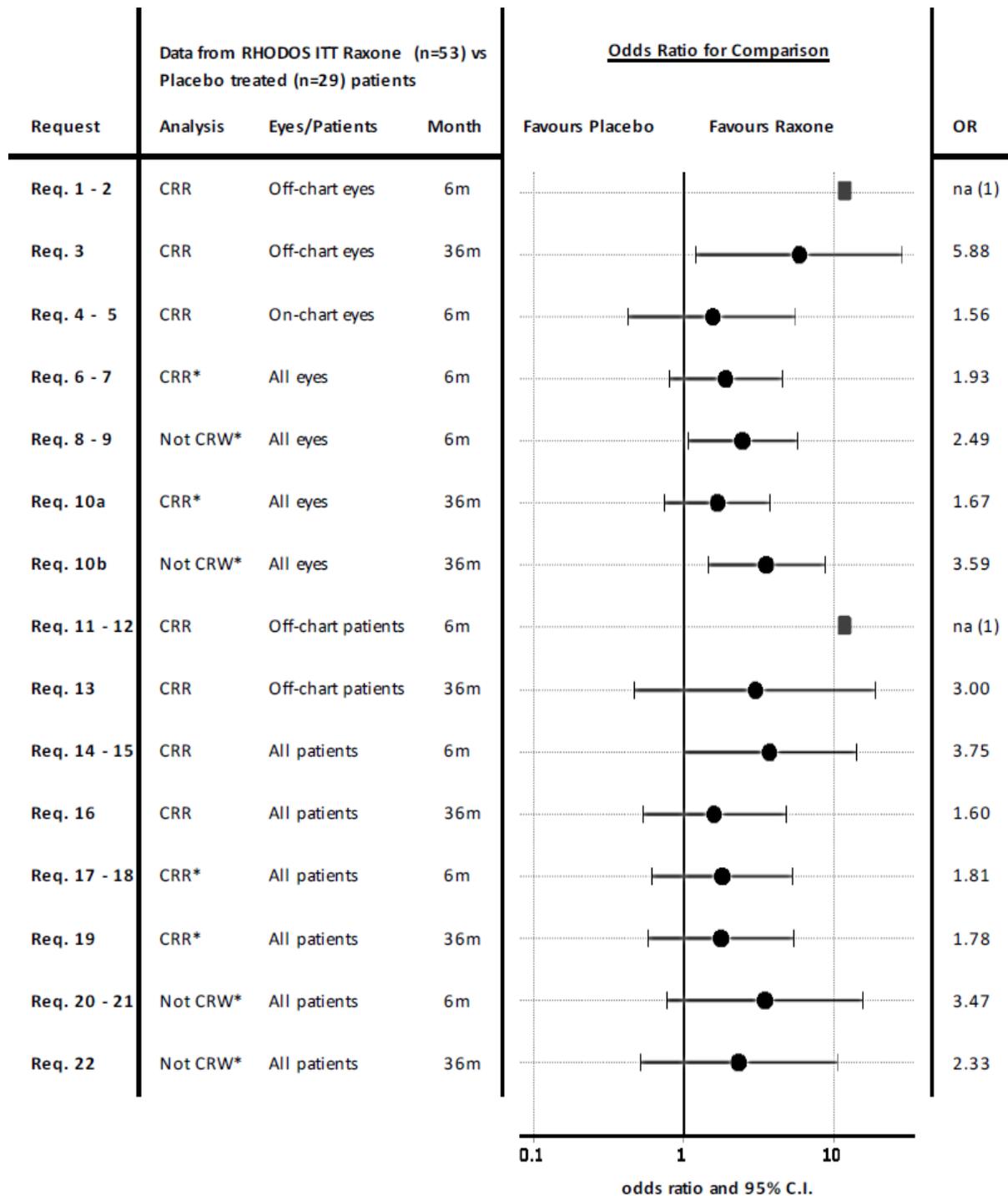
Die Rate für CRR (ohne Verbesserungen innerhalb der „off-chart“-Kategorie) von Patienten unter Idebenon nach 6 Monaten war 30,2 % und 33,3 % für die SNT-II-003 Idebenon-Gruppe und das EAP sowie nach 36 Monaten ohne Behandlung 42,1 % (8/19) und 39,1 % (9/23) für die SNT-II-003 Placebo-Gruppe und den CRS (Frage 14 + 16).

Abbildung 4-6: Odds Ratios für den Vergleich zwischen allen Idebenon-Patienten (SNT-II-003 und EAP) und allen unbehandelten Patienten (SNT-II-003 und CRS)



Req.: requested analyses in same order as defined in the Annex to MO18
 CRR: clinically relevant recovery; CRW: clinically relevant worsening; OR: odds ratio
 CRR* and CRW* include intra-off categories as requested
 Month: Time since Baseline/Presentation

Abbildung 4-7: Odds Ratios für den Vergleich zwischen SNT-II-003 Idebenon-Gruppe und SNT-II-003 Placebo-Gruppe



Req. : requested analyses in same order as defined in the Annex to MO18

CRR: clinically relevant recovery; CRW: clinically relevant worsening; OR: odds ratio

CRR* and CRW* include intra-off categories as requested

Month: Time since Baseline/Presentation

(1) No responders in the Placebo group; Odds ratio cannot be estimated but set > 10 to reflect favourable outcome for Raxone

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Idebenon ist seit dem 15.02.2007 mit einer Orphan Drug Designation nach Verordnung 141/2000 EG durch die EMA [1] als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden eingestuft. Laut der Verfahrensordnung des G-BA treffen nach § 12 die Anforderungen an Arzneimittel für seltene Leiden zu, wonach der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 (SGB V) durch die Zulassung als belegt gilt [2].

Für den zusätzlichen datenbasierten Nachweis zum Ausmaß des Zusatznutzens wurden hier die Zulassungsstudien vorgelegt. Studien im Indikationsgebiet LHON sind anspruchsvoll aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, der langsamen Rekrutierung von Patienten sowie des Auftretens von spontanen Verbesserungen in einer heterogenen Patientenpopulation. Trotz der Limitierungen auf dem Gebiet dieser extrem seltenen Erkrankung konnte für Idebenon die multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie SNT-II-003 als Phase-II Studie durchgeführt werden. Die hierbei betrachteten patientenrelevanten Endpunkte sowie die Studie selbst weisen aufgrund der adäquaten Umsetzung der Verblindung und des ITT-Prinzips ein niedriges Verzerrungspotential auf und es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der Endpunkte. Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA [3] entspricht die hier relevante Studie der Evidenzstufe Ib.

Die weiteren für die Zulassung berücksichtigten Untersuchungen sind als Evidenzstufe III und IV einzustufen. Hierbei liegt bei der SNT-II-003-OFU eine nicht interventionelle Follow-Up-Studie vor, die auf einer einzelnen Nachuntersuchung der Patienten aus dem RCT SNT-II-003 beruht. Es wurden bei der Auswertung 2 Gruppen verglichen: diejenigen Patienten, die Idebenon erhielten, gegen die Patienten, denen zuvor Placebo als Studienmedikation zugewiesen wurde. Mit der Untersuchung SNT-IR-006 liegt eine retrospektive, vergleichende Studie vor, die gesammelte Falldaten von Patienten mit und ohne Idebenon-Behandlung analysiert. Beide Studien sind nach der o. g. Evidenzklassifizierung als Stufe III einzuordnen.

Das Expanded-Access-Programm SNT-EAP-001, welches international durchgeführt wird, um Patienten Zugang zu Idebenon unter Aufsicht eines registrierten Arztes und den länderspezifischen Regularien zu gewähren, gilt als „Fallserie oder andere nicht vergleichende Studie“ der Evidenzstufe IV.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (CHMP) stimmte der Tatsache zu, dass es aufgrund der Seltenheit der LHON dem pharmazeutischen Unternehmer nicht möglich war, umfassende Daten unter normalen Bedingungen für den Einsatz von Idebenon im Indikationsgebiet vorzulegen. Zusammen mit den konsistent positiven Ergebnissen für Idebenon aus unabhängigen Untersuchungen wurde eine Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen erteilt. [7]

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Idebenon zeigt in der Gesamtschau der Ergebnisse gegenüber Placebo oder unbehandelten Patienten einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Aus den Zulassungsunterlagen geht ein konsistenter Trend zur Verbesserung der Sehfähigkeit bei Patienten unter Idebenon hervor. Der CHMP erachtet dies als klinisch relevanten Vorteil in der Behandlung der LHON-Erkrankung. Die zusätzliche Evidenz aus den Untersuchungen SNT-EAP-001 und SNT-IR-006 bestätigt, dass der in der pivotalen Studie beobachtete, positive Effekt von Idebenon nicht zufällig ist. Daher, und auch unter Beachtung des günstigen Sicherheitsprofils von Idebenon, schließt der CHMP mit einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis. [7]

Zusammenfassend lässt sich feststellen: In der pivotalen Studie SNT-II-003 konnte ein Effekt zugunsten von Idebenon in den Untersuchungen zur Sehschärfe beobachtet werden.

- (1) Der primäre Endpunkt gibt in jeweils einem Auge des Patienten die beste Verbesserung der Sehschärfe als Veränderung in logMAR zwischen Studienbeginn und Woche 24 an (s. Abbildung 4-1, Bild (1)). In der Studie SNT-II-003 zeigt sich

eine stärkere, jedoch nicht signifikante Verbesserung in der Idebenon- verglichen mit der Placebo-Gruppe (s. auch Tabelle 4-2).

- (2) Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Veränderung der besten Sehschärfe. Für die ITT-Population konnte nur ein numerischer Vorteil beobachtet werden. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich jedoch in der mITT-Population für die Veränderung der besten Sehschärfe zwischen den Behandlungsgruppen in Woche 24 von -0,160 logMAR (entspricht 8 Buchstaben, $p = 0,0152$).
- (3) In einem weiteren sekundären Endpunkt wurde die Veränderung der Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn gemessen. Auch hier konnte in der ITT-Population kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. In der mITT-Population jedoch wurde ein signifikanter Effekt für Idebenon festgestellt ($p = 0,0126$). Hier lag der Unterschied zwischen den Gruppen bei -0,165 logMAR (entspricht 8 Buchstaben).
- (4) Die Veränderung der Sehschärfe wurde in einem weiteren sekundären Endpunkt für alle Augen in der Population bestimmt, wobei beide Augen eines Patienten unabhängig voneinander bewertet wurden. Die Augen in der Idebenon-Gruppe zeigten konsistent Verbesserungen und die der Placebo-Gruppe Verschlechterungen. In Woche 24 betrug der signifikante Unterschied zwischen den Behandlungen -0,138 logMAR (entspricht +6 Buchstaben, $p = 0,0014$).
- (5) In der Studie SNT-II-003 wurde auch der Anteil der Patienten bestimmt, die eine Verbesserung der Sehschärfe um ein definiertes Maß erreichten. Es gab einen numerisch höheren Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe von mindestens 0,2 logMAR in Woche 24 in der Idebenon-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die Differenzen in den ITT- und mITT-Populationen waren jedoch statistisch nicht signifikant.
- (6) Zusätzlich wurde der Anteil von Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe auf mindestens $\geq 1,0$ logMAR bestimmt. Dieser war definiert als der Anteil der Patienten, bei denen sich die Sehschärfe in dem ursprünglich am wenigsten betroffenen Auge (Auge $\leq 0,5$ logMAR bei Studienbeginn) auf 1,0 logMAR oder mehr verschlechterte. Bei sehr wenigen Patienten wies das weniger betroffene Auge einen logMAR-Wert von $\leq 0,5$ zu Studienbeginn auf ($N = 8$ in mITT und ITT). Bei den 6 Patienten der Idebenon-Gruppe wurde keine Verschlechterung auf 1,0 logMAR dokumentiert, jedoch bei den beiden Patienten, die Placebo erhielten ($p = 0,036$, $RR = 0,02$, 95 % KI [0,00; 1,01]).
- (7) Weitere sekundäre Endpunkte betrafen die klinisch relevanten Verbesserungen (CRR) und wurden *post hoc* nur für die mITT-Population erhoben. Der Anteil der Patienten, deren Sehschärfe sich um ein klinisch relevantes Maß seit Studienbeginn verbessert hatte, war in der mITT-Population signifikant höher in der Idebenon-Gruppe (30,2 %) verglichen mit dem der Placebo-Gruppe (7,1 %, $p = 0,0234$, $RR = 0,18$, 95 % KI [0,04; 0,84]).
- (8) Als Ausgangsmessung diente in einer anderen Analyse die Messung, bei der die schlechteste Sehschärfe eines Patienten ermittelt wurde (Nadir). Die Chance eine

CRR vom Nadir der Sehschärfe aus zu erreichen, war signifikant höher für Patienten unter Idebenon (34,0 %), verglichen mit Placebo-Patienten (10,7 %, $p = 0,0321$, $RR = 0,23$, 95 % KI [0,06, 0,88]).

- (9) Ein bedeutender, klinisch relevanter und signifikanter Vorteil von Idebenon gegenüber Placebo konnte in einer Responderanalyse für Patienten beobachtet werden, die zu Studienbeginn in die „off-chart“-Kategorie fielen und sich zu „on-chart“ verbesserten (7 von 25 in der Idebenon- und 0 von 13 in der Placebo-Gruppe, $p = 0,0722$). Dieses Ergebnis gilt gleichermaßen für die ITT- und die mITT-Population. Für die Anzahl der Augen, die sich in dieser Kategorie verbesserten, war das Ergebnis signifikant zugunsten von Idebenon ($p = 0,0078$)
- (10) Der Endpunkt Farbkontrastsensitivität wurde nur monozentrisch erhoben und für die mITT-Population ausgewertet. Es gab in der Placebo-Gruppe eine stärkere Verschlechterung der Rot-Grün-Wahrnehmung seit Studienbeginn als in der Idebenon-Gruppe. Der Unterschied in Woche 24 erreichte statistische Signifikanz ($p = 0,0200$). Für die Wahrnehmung der Farben Gelb-Blau konnte eine Verbesserung in der Idebenon-Gruppe und ein gegenteiliger Effekt in der Placebo-Gruppe beobachtet werden. In Woche 24 konnte ein signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon gezeigt werden ($p = 0,0019$).

Aus der Follow-Up Studie SNT-II-003-OFU geht hervor, dass die Gruppe von Patienten, die bezüglich der Sehschärfe einen Vorteil durch Idebenon erlangte, diesen auch nach einer Zeit von ca. 30 Monaten ohne Therapie noch aufwies. Die Daten des Expanded-Access-Programm bezüglich der Sehschärfe deuten darauf hin, dass LHON-Patienten einen klinisch relevanten Vorteil aus der Idebenon-Behandlung ziehen und diesen möglicherweise auch über die 6-monatige Behandlungszeit der SNT-II-003 hinaus erzielen.

Die Daten des SNT-EAP-001 zeigen, dass 50 % (24 von 48) der Patienten und 38,5 % (37 von 96) aller Augen eine CRR vom Nadir zur letzten Untersuchung erreicht hatten. Im Vergleich dazu zeigten Daten aus der Fallberichtssammlung SNT-IR-006, dass nur 31,1 % (23 von 74) der unbehandelten Patienten eine spontane CRR vom Nadir erreichten.

Evidenz aus bisher veröffentlichter Literatur zur Wirksamkeit von Idebenon in LHON war stark limitiert und beeinflusst durch Publikations- und Selektions-Bias. Generell deutet die betrachtete Literatur jedoch einen positiven Effekt von Idebenon an.

Der durchweg positive Effekt von Idebenon konnte auch in einem Vergleich der Ergebnisse über verschiedene Studien hinweg gezeigt werden (s. Tabelle 4-92 und Abbildung 4-5). Zudem wurde er im Zulassungsprozess durch die EMA hervorgehoben.

Derzeit ist keine andere Therapie für LHON-Patienten zugelassen. Daher gibt es einen hohen therapeutischen Bedarf an wirksamen Behandlungsoptionen, um den Verlust der Sehkraft bei betroffenen Patienten zu verhindern oder rückgängig zu machen. In der Gesamtheit der Daten findet sich ein positiver Effekt der Idebenon-Behandlung, dessen Ausmaß sich jedoch aufgrund der limitierten Evidenz nicht in die Kategorien gering bis erheblich einstufen lässt.

Vor dem Hintergrund des patienten-relevanten medizinischen Nutzens des Wirkstoffs Idebenon in der Indikation LHON lässt sich ein ‚nicht quantifizierbarer‘ Zusatznutzen ableiten.

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

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

Tabelle 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Jugendliche und erwachsene Patienten mit Sehschwäche infolge Leberscher hereditärer Optikusneuropathie	Nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Am 21. März 2013 nahm Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH seinen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Idebenon (Raxone[®]) für die Behandlung der Leberschen hereditären Optikusneuropathie (LHON) zurück. Für den Antrag auf Zulassung hatte Santhera Pharmaceuticals die Ergebnisse aus der pivotalen Studie SNT-II-003 vorgelegt. Auf Basis dieser Daten hatte der CHMP kein positives Gutachten vorlegen können und

empfohlen, keine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Idebenon (Raxone[®]) zu erteilen [44].

Seit dem 08.09.2015 ist Idebenon durch die EU-Kommission europaweit zugelassen [45]. Der Wirkstoff hat eine Zulassung unter „außergewöhnlichen Umständen“ nach Artikel 14 (8) der Regulation (EC) No 276/2004 [46] erhalten. Zur Unterstützung dieses Antrags wurden die Ergebnisse der Studie SNT-II-003 sowie der zugehörigen Follow-up-Studie SNT-II-003-OFU zur Verfügung gestellt. Zusätzliche Daten aus dem Expanded-Access-Programm SNT-EAP-001 und aus dem Natural History Case Record Survey SNT-IR-006 wurden vorgelegt [7].

Idebenon wird bereits bei der Behandlung von LHON-Patienten eingesetzt, die an einem „Compassionate-Use“-Programm teilnehmen. Weder Ärzte noch Patienten wären aktuell noch bereit, an einer weiteren Placebo-kontrollierten Studie teilzunehmen. Diese Tatsache erschwert die Generierung neuer Daten, die die beobachteten Ergebnisse in SNT-II-003, EAP und CRS stützen [7].

Die geringe Patientenzahl führt auch dazu, dass es nicht möglich ist, die darzustellende Evidenz des Studienprogramms von Idebenon für die Nutzenbewertung auf randomisierte kontrollierte Studien höchster Evidenzstufe zu begrenzen.

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

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

Für Wirkstoffe, die eine Zulassung unter „außergewöhnlichen Umständen“ nach Artikel 14 (8) der Regulation (EC) No 276/2004 erhalten, können unter normalen Anwendungsbedingungen keine umfassenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorgelegt werden.

Der Antragsteller muss in diesem Zusammenhang glaubhaft darlegen, dass eines der folgenden drei Kriterien erfüllt ist:

- die Patientenzahl in der geplanten Indikation ist so gering, dass vom Antragsteller realistischer Weise nicht erwartet werden kann, dass er umfassende Evidenz zusammenstellt, oder
- der gegenwärtige Wissensstand ermöglicht es nicht, umfangreiche Informationen zu generieren, oder
- es würde den allgemein anerkannten Prinzipien der ethischen Medizin widersprechen, solche Informationen zu sammeln.

[47]

Unter Berücksichtigung der Gesamtheit der verfügbaren Daten war der CHMP der Ansicht, dass Daten über die klinische Wirksamkeit von Idebenon unter normalen Bedingungen nicht vorgelegt werden können und es speziell wegen der Seltenheit von LHON nicht möglich ist, umfassende Daten zu erzeugen.

Im Rahmen der Zulassung unter „außergewöhnlichen Umständen“ sollen weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten über eine interventionelle open-label-Studie erzeugt werden. Zusätzlich sollen aus dem laufenden EAP Follow-up-Daten zur Verfügung gestellt und die Falldatensammlung (SNT-IR-006) verlängert werden. Mit Hilfe dieser Studien sollen Daten über die langfristige Behandlung mit Idebenon generiert werden. Darüber hinaus wird eine post-authorisation Sicherheitsstudie (PASS) aufgesetzt, die Patienten begleitet, denen Idebenon nach Zulassung verschrieben wird. Diese Studie wird hauptsächlich für die Erzeugung weiterer Sicherheitsdaten genutzt sowie zur Generierung von Daten über die langfristige Wirksamkeit. Die spezifischen Verpflichtungen werden jährlich überprüft und die Fortsetzung der Genehmigung ist gebunden an diese Jahresbilanz.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-94: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Publikation [Quellen]	Registereintrag [Quellen]	Studienbericht [Quellen]
SNT-II-003 (RHODOS)	<ul style="list-style-type: none"> • Klopstock <i>et al.</i> 2011. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. Brain, 134, 2677-86. [5] • Rudolph <i>et al.</i> 2013. Effects of idebenone on color vision in patients with leber hereditary optic neuropathy. J Neuroophthalmol, 33, 30-6. [16] 	clinicaltrials.gov NCT00747487 [17] EuCTR 2006-002679-42 [18] ICTRP [19] PharmNetBund [20]	Amended clinical study report SNT-II-003 A double-blind, randomized, placebocontrolled study of efficacy, safety and tolerability of idebenone in the treatment of patients with Leber's hereditary optic neuropathy (RHODOS) [6]

SNT-II-003-OFU (RHODOS-OFU)	Klopstock <i>et al.</i> 2013. Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. Brain, 136, e230 [15]	clinicaltrials.gov NCT01421381 [36] EuCTR 2011-001034-42 [37] ICTRP [38] PharmNetBund [39]	Clinical Study Report SNT-II-003-OFU (RHODOS-OFU) A single visit, observational, follow-up study of patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy following participation in SNT-II-003 trial [40]
SNT-EAP-001	-	-	Update report Expanded access program SNT-EAP-001 Raxone® in the Treatment of Patients with LHON Updated Version: 2.0 (Clinical cut-off 20 March 2015) [41]
SNT-IR-006 (CRS)	-	-	Report Case record survey The natural history of Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) SNT-IR-006 Version:1.0 [42]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency 2011. Public summary of opinion on orphan designation - Idebenone for the treatment of Leber's hereditary optic neuropathy.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss 2015. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses Stand: 16. April 2015* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf [Accessed 20.07.2015].
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2015. Allgemeine Methoden - Version 4.2 vom 22.04.2015.
4. Grehn, F. 2008. *Augenheilkunde*, Springer-Verlag.
5. Klopstock, T., Yu-Wai-Man, P., Dimitriadis, K., Rouleau, J., Heck, S., Bailie, M., Atawan, A., Chattopadhyay, S., Schubert, M., Garip, A., Kernt, M., Petraki, D., Rummey, C., Leinonen, M., Metz, G., Griffiths, P. G., Meier, T. & Chinnery, P. F. 2011. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*, 134, 2677-2686.
6. Santhera Pharmaceuticals 2014. Clinical study report: A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of idebenone in the treatment of patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy (RHODOS) - Version 2.0 vom 28. Februar 2014.
7. European Medicines Agency 2015. CHMP Assessment Report - Raxone® EMA/CHMP/70879/2015.
8. Lange, C., Feltgen, N., Junker, B., Schulze-Bonsel, K. & Bach, M. 2009. Resolving the clinical acuity categories "hand motion" and "counting fingers" using the Freiburg Visual Acuity Test (FrACT). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 247, 137-42.
9. European Medicines Agency 2009. Protocol Assistance Idebenone (SNT-MC17), London, 19 November 2009, EMEA/CHMP/SAWP/17341/2009.
10. Santhera Pharmaceuticals 2011. Clinical study report: A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of idebenone in the treatment of patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy (RHODOS) - Version 1.0 vom 27. April 2014.
11. Meier, T. 2011. Methods for the assignment of logMAR values to LHON patients with severe vision loss resulting in semi-quantitative visual acuity (counting fingers, hand motion and light perception).
12. Maguire, A. M., High, K. A., Auricchio, A., Wright, J. F., Pierce, E. A., Testa, F., Mingozzi, F., Bencicelli, J. L., Ying, G. S., Rossi, S., Fulton, A., Marshall, K. A., Banfi, S., Chung, D. C., Morgan, J. I., Hauck, B., Zeleniaia, O., Zhu, X., Raffini, L., Coppieters, F., De Baere, E., Shindler, K. S., Volpe, N. J., Surace, E. M., Acerra, C., Lyubarsky, A., Redmond, T. M., Stone, E., Sun, J., McDonnell, J. W., Leroy, B. P., Simonelli, F. & Bennett, J. 2009. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*, 374, 1597-605.
13. Santhera Pharmaceuticals 2014. Appendix zu SNT-II-003 - Abschnitt 14.

14. Santhera Pharmaceuticals 2015. Written responses to outstanding issues for oral explanation
15. Klopstock, T., Metz, G., Yu-Wai-Man, P., Buchner, B., Gallenmuller, C., Bailie, M., Nwali, N., Griffiths, P. G., Von Livonius, B., Reznicek, L., Rouleau, J., Coppard, N., Meier, T. & Chinnery, P. F. 2013. Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*, 136, e230.
16. Rudolph, G., Dimitriadis, K., Buchner, B., Heck, S., Al-Tamami, J., Seidensticker, F., Rummey, C., Leinonen, M., Meier, T. & Klopstock, T. 2013. Effects of idebenone on color vision in patients with leber hereditary optic neuropathy. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 33, 30-36.
17. clinicaltrials.gov 2008. Registereintrag: Study to Assess Efficacy, Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Leber's Hereditary Optic Neuropathy (RHODOS). <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00747487>.
18. EuCTR 2006-11-22. Registereintrag: A double blind, randomised, placebo-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of idebenone in the treatment of patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy (RHODOS).
19. ICTRP Registereintrag 2006. Study to Assess Efficacy, Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Leber's Hereditary Optic Neuropathy
20. PharmNetBund Registereintrag 2006. A double blind, randomised, placebo-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of idebenone in the treatment of patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy.
21. clinicaltrials.gov 2011. Registereintrag: Study With Idebenone in Patients With Chronic Vision Loss Due to Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON). <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01495715>.
22. ICTRP Registereintrag 2011. Study With Idebenone in Patients With Chronic Vision Loss Due to Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON)
23. Gallenmuller, C. & Klopstock, T. 2014. [Leber's hereditary optic neuropathy - phenotype, genetics, therapeutic options]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 231, 216-21.
24. Santhera Pharmaceuticals & SmartStep Consulting GmbH 2015. Idebenon Dossier - Berechnung Effektmaße.
25. Santhera Pharmaceuticals 2014. CTD Chapter 2.7.4 Summary of clinical safety für Raxone[®] 150 mg Wirkstoff: Idebenon.
26. Carelli, V., La Morgia, C., Valentino, M. L., Rizzo, G., Carbonelli, M., De Negri, A. M., Sadun, F., Carta, A., Guerriero, S., Simonelli, F., Sadun, A. A., Aggarwal, D., Liguori, R., Avoni, P., Baruzzi, A., Zeviani, M., Montagna, P. & Barboni, P. 2011. Idebenone treatment in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*, 134, e188.
27. Mashima, Y., Kigasawa, K., Wakakura, M. & Oguchi, Y. 2000. Do idebenone and vitamin therapy shorten the time to achieve visual recovery in Leber hereditary optic neuropathy? *J Neuroophthalmol*, 20, 166-70.
28. Orssaud C., R. M., Roche O., Dufier J.L., 2012. Visual function improvement after idebenone therapy in leber hereditary optic neuropathy.
29. Barnils, N., Mesa, E., Munoz, S., Ferrer-Artola, A. & Arruga, J. 2007. [Response to idebenone and multivitamin therapy in Leber's hereditary optic neuropathy]. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 82, 377-80.
30. Carelli, V., Barboni, P., Zacchini, A., Mancini, R., Monari, L., Cevoli, S., Liguori, R., Sensi, M., Lugaresi, E. & Montagna, P. 1998. Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON) with 14484/ND6 mutation in a North African patient. *J Neurol Sci*, 160, 183-8.

31. Carelli, V., Valentino, M. L., Liguori, R., Meletti, S., Vetrugno, R., Provini, F., Mancardi, G. L., Bandini, F., Baruzzi, A. & Montagna, P. 2001. Leber's hereditary optic neuropathy (LHON/11778) with myoclonus: report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 71, 813-6.
32. Carelli, V. G., A.; Cevoli, S.; Cortelli, P.; Lugaresi, E.; Baruzzi, A.; Leuzzi, V.; Degli Esposti, M.; Barboni, P.; Montagna, P. 1998. Idebenone Therapy in Leber's Hereditary Optic Neuropathy: Report of Six Cases. *Neurology*, Volume 50(4) Supplement 4, April 1998, p A4.
33. Mashima, Y., Hiida, Y. & Oguchi, Y. 1992. Remission of Leber's hereditary optic neuropathy with idebenone. *Lancet*, 340, 368-9.
34. Sabet-Peyman, E. J., Khaderi, K. R. & Sadun, A. A. 2012. Is Leber hereditary optic neuropathy treatable? Encouraging results with idebenone in both prospective and retrospective trials and an illustrative case. *J Neuroophthalmol*, 32, 54-7.
35. Jancic, J. 2011. Effectiveness of idebenone therapy in Leber's hereditary optic neuropathy. P.8.006].
36. clinicaltrials.gov 2011. Registereintrag: RHODOS Follow-up Single-visit Study. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421381>.
37. EuCtr 2011. Registereintrag: A single visit, observational, follow-up study of Patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy following participation in SNT-II-003 trial.
38. ICTRP Registereintrag 2011. A study to verify the status of the patients who participated to the RHODOS trial in the past
39. PharmNetBund Registereintrag 2011. A single visit, observational, follow-up study of Patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy following participation in SNT-II-003 trial.
40. Santhera Pharmaceuticals 2012. Clinical Study Report SNT-II-003-OFU (RHODOS-OFU)- A single visit, observational, follow-up study of patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy following participation in SNT-II-003 trial.
41. Santhera Pharmaceuticals 2015. Report Expanded access program SNT-EAP-001 - Raxone® in the Treatment of Patients with LHON Updated Version: 2.0 [Clinical cut-off 20 March 2015].
42. Santhera Pharmaceuticals 2014. Report Case record survey - The natural history of Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) SNT-IR-006 Version: 1.0.
43. Windeler, J. & Lange, S. 2008. Nutzenbewertung in besonderen Situationen – Seltene Erkrankungen. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 102, 25-30.
44. European Medicines Agency 2013. Withdrawal of the marketing authorisation application for Raxone (idebenone).
45. Europäische Kommission 08.09.2015. Adoption of COMMISSION IMPLEMENTING DECISION granting, in exceptional circumstances, marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Raxone - idebenone", an orphan medicinal product for human use.
46. Europäische Kommission 2004. Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur.
47. European Medicines Agency 2005. Guideline on procedures for the granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances, pursuant to Article 14 (8) of Regulation (EC) No 726/2004.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

1. MEDLINE: Die Suche in ergab 32 Treffer.

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	22.07.2015	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format ¹⁸	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Idebenone[tiab] OR Raxone[tiab]	405
#2	mitochondrial disease[MeSH Terms]	11913
#3	optic neuropathy[tiab]	6669
#4	leber's optic neuropathy[tiab]	56
#5	LHON[tiab]	757
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	17963
#7	randomized controlled trial[pt]	391617
#8	controlled clinical trial[pt]	89113
#9	randomized[tiab]	350539
#10	placebo[tiab]	167967
#11	clinical trials as topic[mesh:noexp]	172055
#12	randomly[tiab]	236312
#13	trial[ti]	140371
#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	976849
#15	animals[mh] NOT humans[mh]	4023459
#16	#14 NOT #15	901642
#17	#1 AND #6 AND #16	32

¹⁸ Higgins, J. P. T. & Green, S. Stand: März 2011. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [Online]. Available: <http://handbook.cochrane.org/> [Accessed 23.07.2015].

2. Cochrane Library: Die Suche ergab 6 Treffer.

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	22.07.2015	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	idebenone:ti,ab or raxone:ti,ab	78
#2	MeSH descriptor: [Mitochondrial Diseases] explode all trees	91
#3	Mitochondrial Disease:ti,ab	202
#4	optic neuropathy:ti,ab	207
	leber's optic neuropathy:ti,ab	11
#5	#2 or #3 or #4 or #5	470
#6	#1 and #5	7
#7	Trials	6

All Results	7
Cochrane Reviews	0
Other Reviews	0
Trials	6
Methods Studies	0
Technology Assessments	1
Economic Evaluations	0
Cochrane Groups	0

3. EMBASE: Die Suche ergab 33 Treffer.

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	OVID (1974-2015 July 21)	
Datum der Suche	22.07.2015	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong max sen/pre ¹⁹	
Zeile	Suche	Treffer
#1	idebenone/ct, cm, dt	601
#2	idebenone.ti,ab.	547
#3	raxone/ct, cm, dt	601
#4	raxone.ti,ab.	1
#5	1 or 2 or 3 or 4	934
#6	mitochondrial disease/dm, dt, rh, th	724
#7	"optic neuropathy".ti,ab.	8272
#8	leber's hereditary optic neuropathy.ti,ab.	898
#9	LHON.ti,ab.	935
#10	6 or 7 or 8 or 9	9076
#11	random*.tw.	1004440
#12	placebo*.mp.	356082
#13	double-blind:.tw.	159241
#14	11 or 12 or 13	1227520
#15	5 and 10 and 14	33

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

¹⁹ Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc, 94, 451-5.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel1. Clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	24.07.2015
Suchstrategie	Interventions: idebenone
Treffer	18

2. EuCTR

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	24.07.2015
Suchstrategie	idebenone
Treffer	14

3. ICTRP

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	24.07.2015
Suchstrategie	Intervention: idebenone Recruitment status is: ALL
Treffer	43 Einträge für 21 Studien

4. PharmNetBund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	24.07.2015
Suchstrategie	idebenone (Active substance)
Treffer	6

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurden dieselbe Suche verwendet wie für RCT mit dem Arzneimittel (s. Anhang 4-B1) mit dem Unterschied, dass die RCT SNT-II-003 ausgeschlossen wurde, weil sie schon an anderer Stelle beschrieben wird.

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

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

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

Es wurden keine Volltexte ausgeschlossen. Die 3 im Volltext gesichteten Publikationen wurden als relevant bewertet.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

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

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

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

1. Clinicaltrials.gov

Von 18 gefundenen Studien wurden 16 ausgeschlossen.

Nummer	NCT-Nummer	Titel	Ein-/Ausschluss
1	NCT01303406	Patient Reported Outcomes in Friedreich's Ataxia Patients After Withdrawal From Treatment With Idebenone (PROTI)	E2
2	NCT01027884	Phase III Study of Idebenone in Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)	E2
3	NCT00229632	Idebenone to Treat Friedreich's Ataxia	E2
4	NCT00905268	A Study of Efficacy, Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia (FRDA) Patients	E2
5	NCT00537680	Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia	E2
6	NCT00950248	Double Blind Placebo-Controlled Phase I/II Clinical Trial of Idebenone in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis (IPPoMS)	E2
7	NCT00758225	Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Idebenone in Duchenne Muscular Dystrophy (DELPHI Extension)	E2
8	NCT00697073	Study to Assess the Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia Patients	E2
9	NCT00887562	Study of Idebenone in the Treatment of Mitochondrial Encephalopathy Lactic Acidosis & Stroke-like Episodes	E2
10	NCT00993967	Long-Term Safety and Tolerability of Idebenone in Friedreich's Ataxia Patients (MICONOS Extension)	E2

11	NCT00654784	Efficacy and Tolerability of Idebenone in Boys With Cardiac Dysfunction Associated With Duchenne Muscular Dystrophy	E2
12	NCT01854359	Idebenone for Primary Progressive Multiple Sclerosis	E2
13	NCT00078481	Phase 1 Trial of Idebenone to Treat Patients With Friedreich's Ataxia	E2
14	NCT00015808	Safety Study of Idebenone to Treat Friedreich's Ataxia	E2
15	NCT00224640	Iron-Chelating Therapy and Friedreich Ataxia	E2
16	NCT01421381	RHODOS Follow-up Single-visit Study	Kein RCT

2. EuCTR

Von 14 gefundenen Studien wurden 13 ausgeschlossen.

Nummer	EudraCT Number	Titel	Start Datum	Ein-/Ausschluss
1	2005-002520-33	A Phase IIa double blind, randomised, placebo controlled, single centre study at the university of Leuven to assess the efficacy and tolerability of idebenone in 10 - 16 year old males with cardiac... Duchenne Muscular Dystrophy	2005-09-06	E2
2	2010-023388-16	A Phase IIIb Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study of Patient Reported Outcomes in Friedreich's Ataxia Patients after withdrawal from Treatment with Idebenone (PROTI Study)	2011-06-07	E2
3	2005-004083-22	A Phase III double blind, randomised, placebo-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of idebenone in the treatment of Friedreich's Ataxia patients.	2006-04-25	E2
4	2009-012037-30	A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Idebenone in 10 – 18 Year Old Patients with Duchenne Muscular Dystrophy	2009-07-14	E2
5	2007-001646-40	A Phase III Open-Label, Single-Group Extension Study to Obtain Long-Term Safety and Tolerability Data of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia Patients	2007-06-11	E2
6	2007-007752-34	A Phase II open-label extension study to obtain long-term safety, tolerability and efficacy data of Idebenone in the treatment of Duchenne Muscular Dystrophy SNT-II-001-E	2008-08-14	E2
7	2012-003315-63	RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, STUDY OF EFFECTIVENESS, TOLERABILITY AND SAFETY OF THERAPY WITH AMANTADINE IN DEGENERATIVE ATAXIAS	2012-10-24	E3

8	2009-014263-40	A Phase 2a, Double Blind, Randomized, Placebo-controlled, 28 day, Two-arm, Parallel Group Study of A0001 in Patients with the A3243G Mitochondrial DNA Point Mutation and Evidence of Impaired Mitoch... A3243G mitochondrial DNA point mutation and evidence of impaired mitochondrial function	2009-12-14	E2
9	2005-005938-12	Eine offene, nicht randomisierte, einarmige Pilotstudie zur Beurteilung der Wirksamkeit von Erythropoetin bei Friedreich Ataxie	2006-06-08	E3
10	2012-005021-76	A Phase 2A Randomized, Placebo Controlled Trial of EPI-743 in Children with Rett Syndrome	2013-01-31	E2
11	2008-003360-19	Etude de l'effet de la pioglitazone dans l'ataxie de Friedreich : étude "preuve de concept"	2008-11-17	E2
12	2007-003331-23	A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study investigating the safety and tolerability of deferiprone in participants with Friedreich's ataxia	2008-11-20	E2
13	2011-001034-42	A single visit, observational, follow-up study of Patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy following participation in SNT-II-003 trial	2011-08-25	Kein RCT

3. ICTRP

Von 21 gefundenen Studien wurden 19 ausgeschlossen.

Nummer	<u>Main ID</u>	Titel	Datum Registrierung	Ein-/Ausschluss
1	NCT01854359	Idebenone for Primary Progressive Multiple Sclerosis	11/05/2013	E2
2	EUCTR2010-023388-16-GB	A Phase IIIb Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study of Patient Reported Outcomes in Friedreich's Ataxia Patients after withdrawal from Treatment with Idebenone (PROTI Study) - PROTI	20/01/2011	E2
3	NCT00950248	Double Blind Placebo-Controlled Phase I/II Clinical Trial of Idebenone in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis (IPPoMS)	30/07/2009	E2
4	EUCTR2009-012037-30-BE	Hereditary neuromuscular disease	27/05/2009	E2
5	NCT00905268	A Study of Efficacy, Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia (FRDA) Patients	19/05/2009	E2
6	NCT00887562	Study of Idebenone in the Treatment of	23/04/2009	E2

		Mitochondrial Encephalopathy Lactic Acidosis & Stroke-like Episodes		
7	NCT00758225	Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Idebenone in Duchenne Muscular Dystrophy (DELPHI Extension)	23/09/2008	E2
8	EUCTR2007-007752-34-BE	A Phase II open-label extension study to obtain long-term safety, tolerability and efficacy data of Idebenone in the treatment of Duchenne Muscular Dystrophy	26/06/2008	E2
9	NCT00697073	Study to Assess the Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia Patients	11/06/2008	E2
10	NCT00654784	Efficacy and Tolerability of Idebenone in Boys With Cardiac Dysfunction Associated With Duchenne Muscular Dystrophy	03/04/2008	E2
11	NCT00537680	Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia	07/09/2007	E2
12	EUCTR2007-001646-40-DE	A Phase III Open-Label, Single-Group Extension Study to Obtain Long-Term Safety and Tolerability Data of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia Patients - MICONOS EXTENSION	25/04/2007	E2
13	EUCTR2006-002679-42-GB	A double blind, randomised, placebo-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of idebenone in the treatment of patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy	18/09/2006	A1
14	EUCTR2005-004083-22-GB	A Phase III double blind, randomised, placebo-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of idebenone in the treatment of Friedreich's Ataxia patients. - MICONOS	17/10/2005	E2
15	EUCTR2005-002520-33-BE	A Phase IIa double blind, randomised, placebo controlled, single centre study at the university of Leuven to assess the efficacy and tolerability of idebenone in 10 - 16 year old males with cardiac dysfunction associated with Duchenne Muscular Dystrophy	04/10/2005	E2
16	NCT00229632	Idebenone to Treat Friedreich's Ataxia	29/09/2005	E2

17	NCT00078481	Phase 1 Trial of Idebenone to Treat Patients With Friedreich's Ataxia	27/02/2004	E2
18	NCT00015808	Safety Study of Idebenone to Treat Friedreich's Ataxia	06/05/2001	E2
19	EUCTR2011-001034-42-DE	A study to verify the status of the patients who participated to the RHODOS trial in the past	22/03/2011	Kein RCT

4. PharmNetBund

Von 6 gefundenen Studien wurden 5 ausgeschlossen.

Nummer	Titel	Ein-/Ausschluss
1	A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Idebenone in 10 - 18 Year Old Patients with Duchenne Muscular Dystrophy - 2009-012037-30 - 4035498 Clinical Trials (PCT00)	E2
2	A Phase III Open-Label, Single-Group Extension Study to Obtain Long-Term Safety and Tolerability Data of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia Patients - 2007-001646-40 - 4032975 Clinical Trials (PCT00)	E2
3	A Phase III double blind, randomised, placebo-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of idebenone in the treatment of Friedreich's Ataxia patients. - 2005-004083-22 - 4031125 Clinical Trials (PCT00)	E2
4	A Phase IIIb Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study of Patient Reported Outcomes in Friedreich's Ataxia Patients after withdrawal from Treatment with Idebenone (PROTI Study) - 2010-023388-16 - 4037137 Clinical Trials (PCT00)	E2
5	A single visit, observational, follow-up study of Patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy following participation in SNT-II-003 trial - 2011-001034-42 - 4037186 Clinical Trials (PCT00)	Kein RCT

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen1. Clinicaltrials.gov

Von 18 gefundenen Studien wurden 17 ausgeschlossen.

Nummer	NCT-Nummer	Titel	Ein-/Ausschluss
1	NCT01303406	Patient Reported Outcomes in Friedreich's Ataxia Patients After Withdrawal From Treatment With Idebenone (PROTI)	E2
2	NCT01027884	Phase III Study of Idebenone in Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)	E2
3	NCT00229632	Idebenone to Treat Friedreich's Ataxia	E2
4	NCT00905268	A Study of Efficacy, Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia (FRDA) Patients	E2
5	NCT00537680	Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia	E2
6	NCT00950248	Double Blind Placebo-Controlled Phase I/II Clinical Trial of Idebenone in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis (IPPoMS)	E2
7	NCT00758225	Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Idebenone in Duchenne Muscular Dystrophy (DELPHI Extension)	E2
8	NCT00697073	Study to Assess the Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia Patients	E2
9	NCT00887562	Study of Idebenone in the Treatment of Mitochondrial Encephalopathy Lactic Acidosis & Stroke-like Episodes	E2
10	NCT00993967	Long-Term Safety and Tolerability of Idebenone in Friedreich's Ataxia Patients (MICONOS Extension)	E2
11	NCT00654784	Efficacy and Tolerability of Idebenone in Boys With Cardiac Dysfunction Associated With Duchenne Muscular Dystrophy	E2

12	NCT01854359	Idebenone for Primary Progressive Multiple Sclerosis	E2
13	NCT00078481	Phase 1 Trial of Idebenone to Treat Patients With Friedreich's Ataxia	E2
14	NCT00015808	Safety Study of Idebenone to Treat Friedreich's Ataxia	E2
15	NCT00224640	Iron-Chelating Therapy and Friedreich Ataxia	E2
16	NCT01495715	Study With Idebenone in Patients With Chronic Vision Loss Due to Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON)	Studie wurde vor Aufnahme des 1. Patienten abgebrochen
17	NCT00747487	Study to Assess Efficacy,Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Leber's Hereditary Optic Neuropathy	RCT unter 4.3.1 beschrieben

2. EuCTR

Von 14 gefundenen Studien wurden 13 ausgeschlossen.

Nummer	EudraCT Number	Titel	Start Datum	Ein-/ Ausschluss
1	2005-002520-33	A Phase IIa double blind, randomised, placebo controlled, single centre study at the university of Leuven to assess the efficacy and tolerability of idebenone in 10 - 16 year old males with cardiac... Duchenne Muscular Dystrophy	2005-09-06	E2
2	2010-023388-16	A Phase IIIb Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study of Patient Reported Outcomes in Friedreich's Ataxia Patients after withdrawal from Treatment with Idebenone (PROTI Study)	2011-06-07	E2
3	2005-004083-22	A Phase III double blind, randomised, placebo-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of idebenone in the treatment of Friedreich's Ataxia patients.	2006-04-25	E2
4	2009-012037-30	A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Idebenone in 10 – 18 Year Old Patients with Duchenne Muscular Dystrophy	2009-07-14	E2
5	2007-001646-40	A Phase III Open-Label, Single-Group Extension Study to Obtain Long-Term Safety and Tolerability Data of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia Patients	2007-06-11	E2
6	2007-007752-34	A Phase II open-label extension study to obtain long-term safety, tolerability and efficacy data of Idebenone in the treatment of Duchenne Muscular Dystrophy SNT-II-	2008-08-14	E2

		001-E		
7	2012-003315-63	RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, STUDY OF EFFECTIVENESS, TOLERABILITY AND SAFETY OF THERAPY WITH AMANTADINE IN DEGENERATIVE ATAXIAS	2012-10-24	E3
8	2009-014263-40	A Phase 2a, Double Blind, Randomized, Placebo-controlled, 28 day, Two-arm, Parallel Group Study of A0001 in Patients with the A3243G Mitochondrial DNA Point Mutation and Evidence of Impaired Mitoch... A3243G mitochondrial DNA point mutation and evidence of impaired mitochondrial function	2009-12-14	E2
9	2005-005938-12	Eine offene, nicht randomisierte, einarmige Pilotstudie zur Beurteilung der Wirksamkeit von Erythropoetin bei Friedreich Ataxie	2006-06-08	E3
10	2012-005021-76	A Phase 2A Randomized, Placebo Controlled Trial of EPI-743 in Children with Rett Syndrome	2013-01-31	E2
11	2008-003360-19	Etude de l'effet de la pioglitazone dans l'ataxie de Friedreich : étude "preuve de concept"	2008-11-17	E2
12	2007-003331-23	A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study investigating the safety and tolerability of deferiprone in participants with Friedreich's ataxia	2008-11-20	E2
13	2006-002679-42	A double blind, randomised, placebo-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of idebenone in the treatment of patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy	2006-11-22	RCT unter 4.3.1 beschrieben

3. ICTRP

Von 21 gefundenen Studien wurden 20 ausgeschlossen.

Nummer	<u>Main ID</u>	Titel	Datum Registrierung	Ein-/ Ausschluss
1	NCT01854359	Idebenone for Primary Progressive Multiple Sclerosis	11/05/2013	E2
2	EUCTR2010-023388-16-GB	A Phase IIIb Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study of Patient Reported Outcomes in Friedreich's Ataxia Patients after withdrawal from Treatment with Idebenone (PROTI Study) - PROTI	20/01/2011	E2
3	NCT00950248	Double Blind Placebo-Controlled Phase I/II Clinical Trial of Idebenone in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis (IPPoMS)	30/07/2009	E2
4	EUCTR2009-012037-30-BE	Hereditary neuromuscular disease	27/05/2009	E2

5	NCT00905268	A Study of Efficacy, Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia (FRDA) Patients	19/05/2009	E2
6	NCT00887562	Study of Idebenone in the Treatment of Mitochondrial Encephalopathy Lactic Acidosis & Stroke-like Episodes	23/04/2009	E2
7	NCT00758225	Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Idebenone in Duchenne Muscular Dystrophy (DELPHI Extension)	23/09/2008	E2
8	EUCTR2007-007752-34-BE	A Phase II open-label extension study to obtain long-term safety, tolerability and efficacy data of Idebenone in the treatment of Duchenne Muscular Dystrophy	26/06/2008	E2
9	NCT00697073	Study to Assess the Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia Patients	11/06/2008	E2
10	NCT00654784	Efficacy and Tolerability of Idebenone in Boys With Cardiac Dysfunction Associated With Duchenne Muscular Dystrophy	03/04/2008	E2
11	NCT00537680	Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia	07/09/2007	E2
12	EUCTR2007-001646-40-DE	A Phase III Open-Label, Single-Group Extension Study to Obtain Long-Term Safety and Tolerability Data of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia Patients - MICONOS EXTENSION	25/04/2007	E2
13	EUCTR2006-002679-42-GB	A double blind, randomised, placebo-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of idebenone in the treatment of patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy	18/09/2006	A1
14	EUCTR2005-004083-22-GB	A Phase III double blind, randomised, placebo-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of idebenone in the treatment of Friedreich's Ataxia patients. - MICONOS	17/10/2005	E2

15	EUCTR2005-002520-33-BE	A Phase IIa double blind, randomised, placebo controlled, single centre study at the university of Leuven to assess the efficacy and tolerability of idebenone in 10 - 16 year old males with cardiac dysfunction associated with Duchenne Muscular Dystrophy	04/10/2005	E2
16	NCT00229632	Idebenone to Treat Friedreich's Ataxia	29/09/2005	E2
17	NCT00078481	Phase 1 Trial of Idebenone to Treat Patients With Friedreich's Ataxia	27/02/2004	E2
18	NCT00015808	Safety Study of Idebenone to Treat Friedreich's Ataxia	06/05/2001	E2
19	NCT00747487	Study to Assess Efficacy,Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Leber's Hereditary Optic Neuropathy	04/09/2008	RCT unter 4.3.1 beschrieben
20	NCT01495715	Study With Idebenone in Patients With Chronic Vision Loss Due to Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON)	16/12/2011	Studie wurde vor Aufnahme des 1. Patienten abgebrochen

4. PharmNetBund

Von 6 gefundenen Studien wurden 5 ausgeschlossen.

Nummer	Titel	Ein-/Ausschluss
1	A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Idebenone in 10 - 18 Year Old Patients with Duchenne Muscular Dystrophy - 2009-012037-30 - 4035498 Clinical Trials (PCT00)	E2
2	A Phase III Open-Label, Single-Group Extension Study to Obtain Long-Term Safety and Tolerability Data of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia Patients - 2007-001646-40 - 4032975 Clinical Trials (PCT00)	E2
3	A Phase III double blind, randomised, placebo-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of idebenone in the treatment of Friedreich's Ataxia patients. - 2005-004083-22 - 4031125 Clinical Trials (PCT00)	E2
4	A Phase IIIb Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study of Patient Reported Outcomes in Friedreich's Ataxia Patients after withdrawal from Treatment with Idebenone (PROTI Study) - 2010-023388-16 - 4037137 Clinical Trials (PCT00)	E2
5	A double blind, randomised, placebo-controlled study of the efficacy, safety and	RCT unter 4.3.1

	tolerability of idebenone in the treatment of patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy - 2006-002679-42 - 4031953 Clinical Trials (PCT00)	beschrieben
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-95 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-95 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SNT-II-003

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Ziel</u></p> <p>Die Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Idebenon im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung von Patienten mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie.</p> <p><u>Hypothese</u></p> <p>Die Überlegenheit von Idebenon gegenüber Placebo wurde durch Testen der folgende Nullhypothese (H0) gegen die alternative Hypothese (Ha) ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • H0: Es gibt keinen Unterschied beim Endpunkt „beste Verbesserung der logMAR Sehschärfe“ für Patienten, behandelt mit Idebenon im Vergleich zu Placebo. • Ha: Es gibt einen Unterschied in beste Verbesserung der logMAR Sehschärfe für Patienten, behandelt mit Idebenon im Vergleich zu Placebo.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	SNT-II-003 ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte parallele Studie, durchgeführt in drei Zentren. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf Idebenon 900 mg/Tag und Placebo für 24 Wochen randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 (08 August 2006)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fixation gesteuerte Perimetriebewertung sollte nur an entsprechend ausgestatteten Standorten durchgeführt werden • Auswertung der allgemeinen Energieniveaus von Patienten mit der Hilfe der Energie Level VAS • Messänderung des sekundären Endpunkts im Gesichtsfeld zwischen Studienbeginn und Woche 24 zusätzlich zu Änderung zwischen Studienbeginn und Woche 36 • Klarstellung, dass Screening ophthalmologische Verfahren zur Bestätigung der Diagnose LHON enthalten könnte • Klarstellung der Bewertung der Sehschärfe • Änderung des Zeitfensters für Visite 6/ Follow-up auf ± 10 Tage • Klarstellung, dass alles versucht werden soll, um den Grund des Austritts zu dokumentieren, wenn ein Patient aus der Studie aussteigt • Klarstellung der Dokumentation von Nebenwirkungen und die Berichterstattung von schweren Nebenwirkungen • Klarstellung der Vitalzeichen-Messungen und ECG-Bewertung <p>Amendment 2 (06 Dezember 2006)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung der Bewertung der Sehschärfe und Entfernung dieser ab Visite 6 • Entfernung von Bewertung des Gesichtsfelds ab Visite 1 und Visite 6

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vitalparameter sollen nur in sitzender Position gemessen werden • Einführung der Möglichkeit der nicht Wiederholung bestimmter Bewertungen, wenn Screening- und Studienbeginn-Visite in einem Zeitraum von 6 Tagen erfolgen • Veranlasste Korrektur der Terminologie genutzt für Studienbeginn-Visite am Tag -1 statt Tag 0 • Modifikation des Zeitfensters für Follow-up Visite 6 zu „Visite 5 plus 30-40 Tage“ • Klarstellung der Ausschlusskriterium 2: Behandlung mit Coenzym Q10 oder Idebenon 3 Monate vor Studienbeginn • Beseitigung von Ausschlusskriterium 3: aktuell vorliegender Diabetes mellitus • Beseitigung der Prothrombin-Zeit von der Laboruntersuchungen <p>Amendment 3 (25 Juli 2007)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des primären Zielkriteriums der Studie - die Untersuchung des Potenzials von Idebenon zur Verbesserung der Sehleistung • Modifikation des sekundären Zielkriteriums in "In LHON-Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden, mit einem Auge noch weniger betroffen als logMAR 0,5, festzustellen, ob die Verabreichung von Idebenon weiterer Sehverlust in diesem Auge mindern kann“ statt "Festzustellen, ob die Verabreichung von Idebenon bei Patienten mit LHON aufgetreten in den letzten drei Monaten die Sehfunktion des zuerst stark betroffenen Auges verbessern kann • Behandlungsdauer der Studie modifiziert zu 24 Wochen statt 36 Wochen • Rationale der Studie aktualisiert im Einklang mit den angepassten Zielkriterien • Primärer Endpunkt modifiziert im Einklang mit den angepassten Zielkriterien zu "Beste Verbesserung der logMAR Sehschärfe zwischen Studienbeginn und Woche 24 im rechten oder linken Auge" • Einführung eines neuen sekundären Endpunkts: <i>Änderung in der besten logMAR Sehschärfe der Patienten zwischen Studienbeginn und Woche 24</i>, um den neuen primären Endpunkt zu ergänzen und um einen Endpunkt mit klinischer und praktischer Relevanz für den Patienten zu bieten • Andere sekundäre Endpunkte überarbeitet im Einklang mit dem angepassten Zielkriterium • Änderungen der Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Entfernung der Einschlusskriterien in Bezug auf: Fortschreiten der Krankheit in am wenigsten betroffenen Auge auf logMAR 0,4 oder mehr; aktuelle neuromuskuläre Krankheit; Vorhandensein oder Vorgeschichte von thrombo-embolischer Erkrankung ○ Einführung neuer Einschlusskriterien Einschluss von Patienten mit beeinträchtigter Sehschärfe auf

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mindestens einem Auge aufgrund LHON und Patienten mit Beginn der visuellen Verlust aufgrund LHON fünf Jahren oder weniger vor Studienbeginn</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Modifikation des Einschlusskriterium Alter, Einschluss von Patienten von 14 bis 65 Jahren statt von 16 bis 65 Jahren <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen der Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Entfernung der Ausschlusskriterien bezüglich: Fortschreiten der Krankheit im am wenigsten betroffenen Auge logMAR 0,4 oder mehr; aktuelle neuromuskuläre Erkrankung; Vorhandensein oder Vorgeschichte von thrombo-embolischer Erkrankung • Modifikationen der Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ wöchentlicher Alkoholkonsum erhöht sich auf 35 Einheiten für Männer und 24 Einheiten für Frauen ○ Behandlung mit Coenzym Q 10 oder Idebenon zu 1 Monat vor Studienbeginn ○ Drogenmissbrauch modifiziert zu bestehendem Drogenmissbrauch statt Vorgeschichte von Drogenmissbrauch ○ Zulässige Werte von AST, ALT oder Kreatinin modifiziert zu 2-fach der oberen Normgrenze statt 1,5-fach • Entfernung der Fixation gesteuerte Perimetrie-Bewertung mit Nidek MP-1 • Einführung einer weiteren Visite nach 4 Wochen Behandlung (neue Visite 3) • Zusätzliche Bewertung der Sehschärfe bei Visite 6 • Änderung des Zuordnungsverhältnisses von Idebenon und Placebo von 1: 1 zu 2: 1 • Erhöhung der Fallzahl von 60 auf 84 Patienten • Entfernung der Erwähnung der Verlängerungsstudie gemäß dem informativen Charakter der Studie • Entfernung der Interimanalyse wegen des Potentials des Wegfalls der Studie • Überwachungszeit für das Auftreten von Nebenwirkungen modifiziert zu 28 Tage für Konsistenz mit den anderen Studienprotokollen in anderen Indikationen für Idebenon <p>Amendment 4 (14 März 2008)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Bewertung der retinalen Nervenfaserschichtdicke soll bei allen Patienten und nicht nur in einer Untergruppe durchgeführt werden • Hinzufügen des dritten Studienort in Montreal, Kanada und von BARC Zentral Laboratory in den USA für diesen Studienort • Namensänderung von CRO von Hesperion Ltd zu Averion International AG • Hinzufügen einer Verlängerungsstudie (siehe Amendment 5) • Möglichkeit der Speicherung von Pharmakokinetik-Proben bei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>-20 °C statt -80 °C</p> <p>Amendment 5 (09 Mai 2008)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genmutation-Nomenklatur angeglichen aufgrund der Konsistenz • Entfernung der Erweiterungsstudie im Anschluss an der Stellungname des Ausschusses der Ethikkommission und der zuständigen Behörden zum Amendment 4 <p>Amendment 6 (15 Oktober 2008)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaftsverhütung in den klinischen Studien von Idebenon durch Implementierung zusätzlicher Maßnahmen, um das Risiko von intra-utero Exposition gegenüber der Studienmedikation zu reduzieren • Aktualisierung der Information, die die verwendete Dosis unterstützt • Einführung von zusätzlichen Details bezüglich der Abgabe der Studienmedikation • Klarstellung des Programms bei der Durchführung des Gesichtsfeldtests • Aktualisierung der Sicherheitsbereich und der entsprechenden Kontaktdaten im Protokoll, um neue interne Verfahren und die Zusammenarbeit in der Sicherheit mit neuem externen Partner zu reflektieren • Korrektur der Subgruppenanalyse Population, zuvor fehlte das Stratifikationskriterium „ Krankheitsgeschichte“ • Analyse-Modell geändert zu ANCOVA (statt ANOVA, Varianzanalyse) • Änderung der CRO für die Überwachung und Projektmanagement <p>Amendment 7 (08 Dezember 2008)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung des Sicherheitsabschnitts in Anlehnung an Amendment 6, um die Konsistenz über dem Lebensdauer des Protokolls sicherzustellen • Korrektur der Gesamtblutvolumen für jede Sicherheitsprobe auf 10 ml • Klarstellung der Verwendung von Begriffen Abweichung und Verstoß im Protokoll • Option zur Dosierungseinstellung der Studienmedikation wurde aufgrund einer Nebenwirkung entfernt, weil es keine Option vor der Amendment 6 war <p>Amendment 8 (14 Februar 2010)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einführung des sekundären Endpunkts Veränderung der besten logMAR Sehschärfe zwischen Studienbeginn und Woche 24 als wichtigster sekundärer Endpunkt, definiert als: Beste Sehschärfe in Woche 24 (bestes Auge in Woche 24) im Vergleich zur besten Sehschärfe beim Studienbeginn (bestes Auge beim Studienbeginn) in Anlehnung an die Empfehlung des CHMP (EMA / CHMP / SAWP / 71341/2009) • Einführung der Responderanalyse als sekundärer Endpunkt: Anzahl der Augen / Patienten, bei denen eine Verbesserung der Sehschärfe zwischen Studienbeginn und Woche 24

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Administrative Änderungen und Einführung des Amendment History section <p>Amendment A (25 April 2008) – standortspezifisch Dr Jacinthe Rouleau, Montreal</p> <ul style="list-style-type: none"> Einführung von Einschlusskriterium 8 "Verwendung einer zulässigen Methode zur Empfängnisverhütung für Frauen im gebärfähigen Alter" Schwangerschaftstests sollen an allen Studienvisiten statt nur bei Visite 1 und 2 durchgeführt werden
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> Diagnose LHON Alter zwischen 14 und 65 Jahren Gewicht \geq 45 kg Beeinträchtigung der Sehschärfe auf mindestens ein Auge durch LHON Beginn der visuellen Beeinträchtigung durch LHON innerhalb von 5 Jahren beim Studienbeginn Bestätigung einer 11778G>A, 14484T>C oder 3460G>A mtDNA-Mutation mit > 60 % im Blut Keine Erklärung der visuellen Beeinträchtigung außer LHON Negativer Schwangerschaftsurintest bei der Screening und Studienbeginn für Frauen im gebärfähigen Alter <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> Behandlung mit Coenzym Q10 oder Idebenon innerhalb eines Monats vor dem Studienbeginn Schwangerschaft und/oder Stillzeit Wöchentlicher Alkoholkonsum 35 Einheiten (Männer) oder 24 Einheiten (Frauen) Gegenwärtiger Drogenmissbrauch Klinisch signifikante Anomalitäten von einschließlich klinischer Hämatologie oder Biochemie, aber nicht beschränkt auf Steigung von mehr als 2-fache der Obergrenze des Normalbereichs von AST, ALT und Kreatinin Teilnahme an einer anderen klinischen Studie jegliches Prüfpräparats innerhalb von 3 Monaten vor dem Studienbeginn Andere Faktoren, welche nach Ansicht der Prüfer die Patienten vor dem Eintritt in die Studie ausschließen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	3 Studienzentren in Deutschland, Großbritannien und Kanada
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Eine Follow-up-Visite wurde 28 bis 35 Tage nach Absetzen des Arzneimittels durchgeführt.</p> <p>Die Patienten besuchten die Klinik für sechs ambulante Visiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> Screening-Visite innerhalb von 4 Wochen nach der Randomisierung,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierung/ Studienbeginn-Visite (Visite 2), • Visite 3 nach 4-wöchiger Behandlung, • Visite 4 nach 12-wöchiger Behandlung, • Visite 5 nach 24-wöchiger Behandlung, • Visite 6 (28 bis 35 Tage nach Absetzen des Arzneimittels). <p>Während des gesamten 24-wöchigen Behandlungszeitraums haben die Patienten ein Patiententagebuch vervollständigt.</p> <p>Bei der Screening-Visite gaben die Patienten deren Einwilligungserklärung und wurden für die Ein- / Ausschlusskriterien kontrolliert. Deren Anamnese und demographischen Daten wurden aufgezeichnet.</p> <p>Die Sehschärfe (logMAR) wurde bei allen Visiten durch Early Treatment Diabetic Retinopathy Study-Sehprobentafel bewertet. Andere Wirksamkeitsbewertungen (Sichtfeld, retinale Nervenfaserschichtdicke, Farbkontrastempfindlichkeit, HRQOL und selbst berichteten allgemeinen Energieniveaus bewertet durch die visuelle Analogskala [VAS]) wurden während Visite2/ Studienbeginn, Visite 3/Woche 4, Visite 4/Woche 12 und Visite 5/ Woche 24 (und bei Visite 6 für VAS) durchgeführt. Die Clinical Global Impression of Change (CGIC) wurde bei Visite 3/Woche 4, Visite 4/Woche 12 und Visite 5/Woche 24 durchgeführt.</p> <p>Die Sicherheit wurde bei jeder Visite durch Auswertung von unerwünschten Ereignissen, körperlicher Untersuchung, Vitalfunktionen, Elektrokardiographie, klinischem Labor, Auswertung der hämatologischen und biochemischen Parameter (Blut- und Urinproben) und Urin-Schwangerschaftstests für Frauen im gebärfähigen Alter bewertet.</p> <p>Die Konzentrationen von Idebenon und sein Metabolit QS10 wurden bei Visite 2/Studienbeginn (vor der Dosierung), Visite 4/ Woche 12 und Visite 5/Woche 24 gemessen.</p> <p>Idebenon (oral)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2x150 mg dreimal täglich mit der Nahrung, Beginn am Morgen nach der Visite 2/Studienbeginn über 24 Wochen. Die Tagesdose betrug 900 mg. <p>Placebo (oral)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dreimal täglich mit der Nahrung, Beginn am Morgen nach der Visite 2/Studienbeginn über 24 Wochen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung, ob die Verabreichung von Idebenon die Sehfunktion der Patienten mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie verbessern kann <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung, ob die Verabreichung von Idebenon weiterer Sehverlust in dem Auge mildern kann, wenn beim Studieneintritt das Auge weniger als 0,5 logMAR betroffen ist • Veränderungen in CGIC und in gesundheitsbezogene HRQOL • Sicherheit und Verträglichkeit nach 24-wöchiger Behandlung mit Idebenon

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Beziehung zwischen retinaler Nervenfaserschichtdicke und LHON und ihre Behandlung mit Placebo und Idebenon in beiden Augen • Untersuchung der Beziehung zwischen Farbkontrastempfindlichkeit und LHON und ihre Behandlung mit Placebo und Idebenon in beiden Augen (in einer Untergruppe von Patienten) • Untersuchung der Beziehung zwischen Plasmaspiegel von Idebenon und Messungen der Wirksamkeit und Sicherheit <p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die beste Verbesserung der Sehschärfe in jeweils einem Auge des Patienten gemessen an der Veränderung in logMAR zwischen Studienbeginn und Woche 24 <p>Wichtigster sekundärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Veränderung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen Behandlungsdauer (bestes Auge in Woche 24) im Vergleich zum Studienbeginn (bestes Auge bei Studienbeginn) <p>Weitere sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Augen / Patienten, bei denen eine Verbesserung der Sehschärfe (mindestens 0,2 logMAR) nach 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zum Studienbeginn stattfindet • Veränderung der Sehschärfe des besten Auges des Patienten nach 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zum Studienbeginn • LogMAR Sehschärfe als kontinuierliche Variable in beiden Augen • Bei LHON-Patienten mit einem Auge $\leq 0,5$ logMAR bei Studienbeginn, der Anteil der Patienten, bei denen sich die Sehschärfe in dem ursprünglich am wenigsten betroffenen Auge auf 1,0 logMAR oder mehr verschlechtert • Veränderung der Skotom Region bewertet mit Humphrey™ 24:2 Sichtfeldanalyse in beiden Augen als eine kontinuierliche Variable • Veränderung der retinalen Nervenfaserschichtdicke als eine kontinuierliche Variable in beiden Augen • Veränderung in Farbkontrastempfindlichkeit als eine kontinuierliche Variable in beiden Augen (in einer Untergruppe von Patienten) • CGIC-Veränderung nach 12 und 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zum Studienbeginn • Veränderung der HRQoL gemessen anhand des VF-14 Fragebogens • Veränderung der selbst berichteten allgemeinen Energieniveaus gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zum Studienbeginn • Plasmaspiegel von Idebenon verglichen mit den Messungen der Wirksamkeit und Sicherheit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Post hoc mit dem überarbeiteten Bericht der Studie eingeschlossene Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in dem primären und Haupt- sekundären Endpunkt • Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von Studienbeginn (Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR für Patienten mit "on-chart" Sehschärfe zu Studienbeginn, oder eine Verbesserung der "off-chart" Sehschärfe auf mindestens logMAR 1,6 für Patienten mit off-chart Sehschärfe zu Studienbeginn) • Anteil der Augen mit einer klinisch relevanten Verbesserung seit Studienbeginn • Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung (clinically relevant worsening (CRW)) • Effektgröße von Veränderungen bei Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung • Anteil der Patienten, bei denen die beobachtete Verbesserung eine Verbesserung der besten Sehschärfe des Patienten war • Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung vom Nadir der Sehschärfe (schlechteste Sehschärfe seit Studienbeginn) • Anteil der Augen mit klinisch relevanter Verbesserung vom Nadir der Sehschärfe • Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Amendments unter Punkt 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Der Fallzahl wurde auf Basis der folgenden Annahmen berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sehschärfe Änderung $-0,05 \pm 0,3$ logMAR in der Placebo-Gruppe und $-0,25 \pm 0,3$ logMAR im Idebenon-Gruppe. • Null-Hypothese: Es gibt keinen Unterschied in Änderung der Sehschärfe zwischen den beiden Gruppen. • 84 Patienten bieten 80 %ige statistische Aussagekraft, die Null-Hypothese in einem zweiseitigen ungepaarten t-Test auf dem 5 % -Niveau abzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Interimsanalysen vorgenommen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde (BIOP AG, Basel, Schweiz) zentralisiert. Die Zuweisungen wurden in zufälliger Reihenfolge erstellt. Jedem randomisierten Patienten wurde die nächste verfügbare Behandlung auf der Randomisierung Liste zugeordnet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung,	Die Randomisierung wurde nach Krankheitsgeschichte und Mutationstyp stratifiziert um eine ausgewogene Vorgehensweise

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Stratifizierung)	der Zuordnung innerhalb der sechs resultierenden Strata zu gewährleisten. Für jede der sechs Strata wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste mit Blöcken mit Zuweisungen auf Idebenon oder Placebo im richtigen Verhältnis, und in zufälliger Reihenfolge erstellt. Die Blockgröße betrug 6.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung wurde (BIOP AG, Basel, Schweiz) zentralisiert. Die Zuweisungen wurden in zufälliger Reihenfolge erstellt. Jedem randomisierten Patienten wurde die nächste verfügbare Behandlung auf der Randomisierung Liste zugeordnet. Die Randomisierung wurde nach Krankheitsgeschichte und Mutationstyp stratifiziert um eine ausgewogene Vorgehensweise der Zuordnung innerhalb der sechs resultierenden Strata zu gewährleisten. Der Untersuchungsstandort wurde nur über die Medikament-Kit-Nummer informiert, um sicherzustellen, dass die Verblindung beibehalten wurde. Der Patient und alle bei der Durchführung der Studie beteiligten Personen (Ermittler, Mitarbeiter der Untersuchungsorte, Monitore und Sponsor) wurden auf die Behandlung verblindet. Die Untersuchungsstandorte, der Sponsor, der Data and Safety Monitoring Board und jede Auftragsforschungsinstitut (CRO), die an der Studiendurchführung beteiligt waren, wurden mit Code-Break-Karten ausgestattet. Jede Karte wurde mit dem Patienten/ Medikamenten Kit-Nummer markiert und die Behandlungsidentifikation (Idebenon oder Placebo) wurde unter einem Siegel verborgen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde (BIOP AG, Basel, Schweiz) zentralisiert. Die Zuweisungen wurden in zufälliger Reihenfolge erstellt. Jedem randomisierten Patienten wurde die nächste verfügbare Behandlung auf der Randomisierung Liste zugeordnet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Die Randomisierung wurde (BIOP AG, Basel, Schweiz) zentralisiert. Die Zuweisungen wurden in zufälliger Reihenfolge erstellt. Jedem randomisierten Patienten wurde die nächste verfügbare Behandlung auf der Randomisierung Liste zugeordnet. Der Untersuchungsstandort wurde nur über die Medikament-Kit-Nummer informiert, um sicherzustellen, dass die Verblindung beibehalten wurde. Der Patient und alle bei der Durchführung der Studie beteiligten Personen (Ermittler, Mitarbeiter der Untersuchungsorte, Monitore und Sponsor) wurden auf die Behandlung verblindet. Die Untersuchungsstandorte, der Sponsor, der Data and Safety Monitoring Board und jede Auftragsforschungsinstitut (CRO), die an der Studiendurchführung beteiligt waren, wurden mit Code-Break-Karten ausgestattet. Jede Karte wurde mit dem Patienten/ Medikamenten Kit-Nummer markiert und die Behandlungsidentifikation (Idebenon oder Placebo) wurde unter einem Siegel verborgen. Die Medikamenten-Kits und Flaschen wurden auf verblindeter Weise mit einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		verblindeten Chargennummer beschriftet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Medikamenten-Kits und Flaschen wurden auf verblindeter Weise mit einer verblindeten Chargennummer beschriftet. Allen Patienten wurde die gleiche Anzahl an Kapsel verabreicht (zwei Tabletten dreimal täglich per os). Die Placebo-Kapseln hatten die gleiche Größe, das gleiche Gewicht und das gleiche Aussehen wie die Idebenon-Kapseln.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Für stetigen Variablen wurden der Mittelwert, die Standardabweichung (SD), der Standardfehler (SE), der Median und die Spanne berechnet. Für diskrete Variablen wurden die Anzahl der Werte und der Prozentsatz in jeder Kategorie berechnet.</p> <p>Die Analysen wurden mit SAS ® Version 8.2 durchgeführt. Für alle Analysen wurden p-Werte sowie zweiseitige 95 % Vertrauensintervalle für Punktschätzungen berichtet. Die statistische Signifikanz wurde für p-Werte unter 5 % erklärt. Für Interaktionstests wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 10 % verwendet.</p> <p>Alle Sehschärfe Endpunkte</p> <p>Das Analysemodell behandelt fehlenden Daten mittels MMRM. Der Unterschied zwischen den Gruppen wurde unter Verwendung einer Messwiederholung Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert.</p> <p>Responderanalysen</p> <p>Diese Analysen wurden zwischen den Idebenon und Placebo-Gruppen unter Verwendung des Exakten Tests nach Fisher durchgeführt.</p> <p>Weitere sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Skotom Region bewertet mit Humphrey™ 24:2 Sichtfeldanalyse in beiden Augen als eine kontinuierliche Variable mittels ANKOVA und Exakten Test nach Fisher • Veränderung der retinalen Nervenfaserschichtdicke als eine kontinuierliche Variable in beiden Augen mittels ANKOVA und Exakten Test nach Fisher • Veränderung in Farbkontrastempfindlichkeit als eine kontinuierliche Variable in beiden Augen (in einer Untergruppe von Patienten) mittels ANKOVA und Exakten Test nach Fisher • CGIC-Veränderung nach 12 und 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zum Studienbeginn mittels Exakten Test nach Fisher • Veränderung der HRQoL gemessen anhand des VF-14 Fragebogens mittels ANKOVA • Veränderung der selbst berichteten allgemeinen Energieniveaus gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zum Studienbeginn mittels ANKOVA
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Separate Analyse spezifischer Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutationstyp

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Geschichte der Krankheitsbeginn (≤ 1 Jahr; > 1 Jahr) • Raucher-Geschichte [hat der Patient jemals geraucht (Ja / Nein), ist der Patient ein aktueller Raucher (Ja/Nein)] <p>wurden bei dem primären und ausgewählten sekundären Endpunkte durchgeführt. Gruppen können zusammengeführt werden, wenn sie weniger als 8 Patienten enthalten.</p> <p><u>Zusätzliche Analysen wurden in dem ursprünglichen statistischen Analyseplan nicht geplant.</u></p> <p>Mehrere zusätzliche Wirksamkeit-Analysen wurden <i>post hoc</i> durchgeführt einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der primäre und der wichtigste sekundäre Endpunkt als auch die sekundären Endpunkte ‚Anzahl der Augen/Patienten, bei denen eine Besserung der Sehschärfe‘ und ‚Veränderung der Sehschärfe des besten Auges des Patienten nach 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zum Studienbeginn‘ für die Subgruppe der ITT-Population ohne Patienten mit leichten Sehstörungen (definiert als $< 1,0$ logMAR auf beiden Augen) • Subgruppenanalysen auf der Grundlage <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter ○ Fehlen oder Vorhandensein von diskordanten Sehschärfe beim Studienbeginn (definiert als Patienten mit mindestens 2 Zeilen Unterschied der Sehschärfe (0,2 logMAR) zwischen dem linken und rechten Auge) <p>Darüber hinaus wurden einige zusätzliche Endpunkte <i>post hoc</i> mit dem überarbeiteten Bericht über die Studie, einschließlich der Endpunkte mit Nadir wie oben beschrieben, definiert.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	<p>a) 85 Patienten Idebenon: 55 Patienten Placebo: 30 Patienten</p> <p>b) 85 Patienten Idebenon: 55 Patienten Placebo: 30 Patienten</p> <p>c) ITT-Population 82 Patienten Idebenon: 53 Patienten Placebo: 29 Patienten</p> <p>mITT-Population 81 Patienten Idebenon: 53 Patienten Placebo: 28 Patienten</p> <p>Safety Population 85 Patienten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																								
		Idebenon: 55 Patienten Placebo: 30 Patienten PP-Population 65 Patienten Idebenon: 41 Patienten Placebo: 24 Patienten																								
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Abbruch der Studienmedikation: <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Idebenon N = 55 n (%)</th> <th>Placebo N = 30 n (%)</th> <th>Gesamt N = 85 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamt Abbruch</td> <td>3 (5,5)</td> <td>4 (13,3)</td> <td>7 (8,2)</td> </tr> <tr> <td>UE</td> <td>1 (1,8)</td> <td>1 (3,3)</td> <td>2 (2,4)</td> </tr> <tr> <td>Widerrufung der Einwilligung</td> <td>2 (3,6)</td> <td>1 (3,3)</td> <td>3 (3,5)</td> </tr> <tr> <td>Lost to follow up</td> <td>0</td> <td>1 (3,3)</td> <td>1 (1,2)</td> </tr> <tr> <td>Andere Gründe</td> <td>0</td> <td>1 (3,3)</td> <td>1 (1,2)</td> </tr> </tbody> </table> N=Anzahl Patienten in der Analyse; n=Patienten in der Kategorie		Idebenon N = 55 n (%)	Placebo N = 30 n (%)	Gesamt N = 85 n (%)	Gesamt Abbruch	3 (5,5)	4 (13,3)	7 (8,2)	UE	1 (1,8)	1 (3,3)	2 (2,4)	Widerrufung der Einwilligung	2 (3,6)	1 (3,3)	3 (3,5)	Lost to follow up	0	1 (3,3)	1 (1,2)	Andere Gründe	0	1 (3,3)	1 (1,2)
	Idebenon N = 55 n (%)	Placebo N = 30 n (%)	Gesamt N = 85 n (%)																							
Gesamt Abbruch	3 (5,5)	4 (13,3)	7 (8,2)																							
UE	1 (1,8)	1 (3,3)	2 (2,4)																							
Widerrufung der Einwilligung	2 (3,6)	1 (3,3)	3 (3,5)																							
Lost to follow up	0	1 (3,3)	1 (1,2)																							
Andere Gründe	0	1 (3,3)	1 (1,2)																							
14	Aufnahme / Rekrutierung																									
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie startete mit dem ersten Patienten am 07.04.2007 und endete mit dem letzten abgeschlossenen Patienten am 19.02.2010. Follow-up: 28 – 35 Tage																								
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde entsprechend dem Protokoll beendet																								
a: nach CONSORT 2010.																										

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

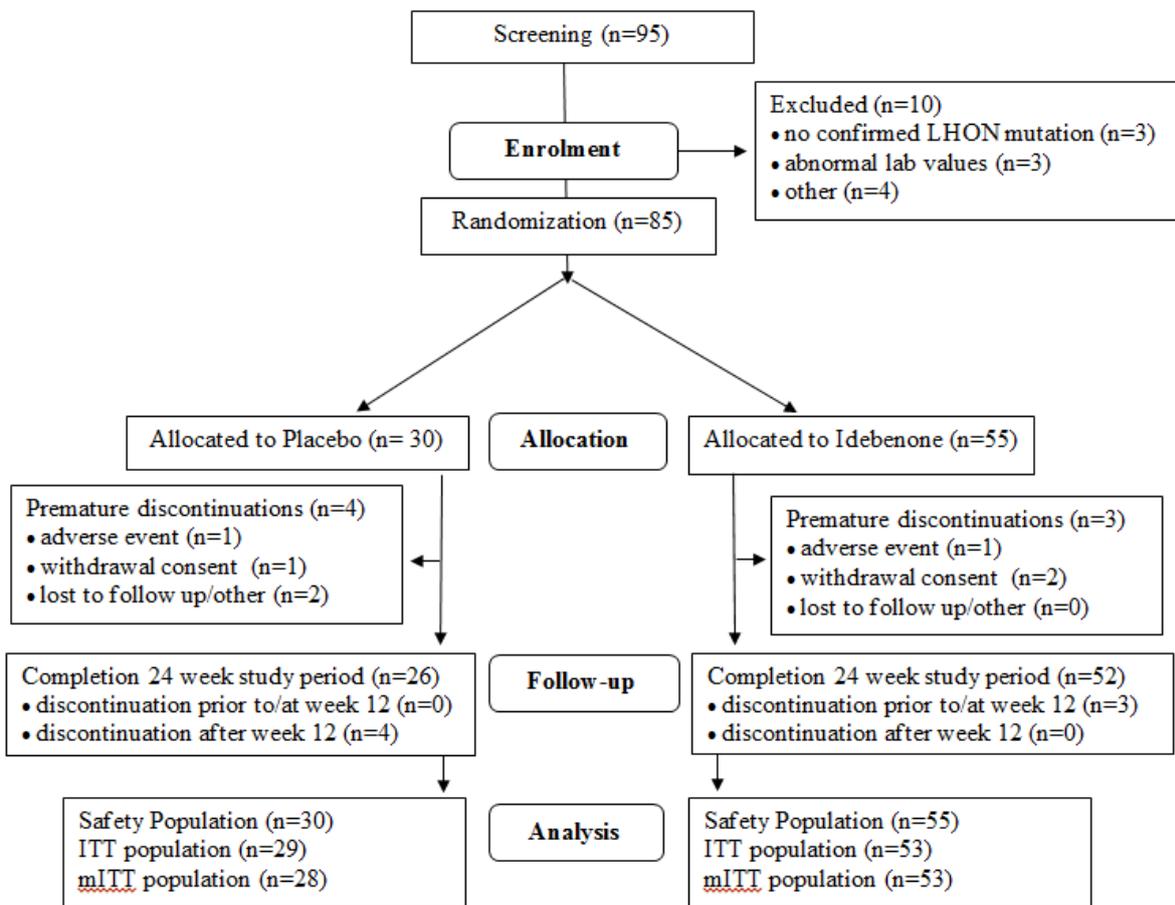


Abbildung 4-8: Flow-Chart der Patienten in SNT-II-003

Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SNT-II-003-OFU

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
3	Zielsetzung	<p>Primäres Ziel:</p> <p>Bestimmung des aktuellen logMAR der Sehschärfe bei LHON-Patienten, die an der Studie SNT-II-003 teilgenommen hatten. Die aktuellen Werte sollten mit denen aus der 2. Untersuchung (Studienbeginn) und denen der 5. Untersuchung (Woche 24) oder der Abschlussuntersuchung verglichen werden.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <p>Für die Teilnehmer sollte der aktuelle Status der HRQoL bestimmt werden, um ihn mit Werten der 2. Untersuchung (Studienbeginn) und denen der 5. Untersuchung (Woche 24) oder der Abschlussuntersuchung zu vergleichen.</p> <p>Untersuchung auf Hinweise zur Beeinflussung des natürlichen Verlaufs der LHON durch zwischenzeitlich eingenommene Medikamente vorliegen können.</p> <p>Tertiäres Ziel:</p> <p>Sammeln von Informationen aller teilnehmenden Patienten bezüglich des natürlichen Krankheitsverlaufs von Erkrankungsbeginn über die Studie SNT-II-003 hinweg.</p>
Methoden		
4	Studiendesign	Beobachtungsstudie mit einer einzelnen Nachuntersuchung von Teilnehmern der Studie SNT-II-003
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	<p>21. September 2011 (Nachuntersuchung des 1. Patienten) bis 16. November 2011 (Nachuntersuchung des letzten Patienten)</p> <p>München, Deutschland Newcastle upon Tyne, United Kingdom Montreal, Canada</p>
6	Studienteilnehmer	<p>Geplant: Bis zu 85 Patienten (vorherige Intervention in SNT-II-003: 55 Idebenon und 30 Placebo), die vorher an SNT-II-003 teilgenommen hatten.</p> <p>Beendet: 60 Patienten (vorherige Intervention in SNT-II-003: 41 Idebenon und 19 Placebo). Diese Patienten wurden auch in der Sicherheitsauswertung berücksichtigt.</p> <p>Ausgewertet bezüglich der Veränderung der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Sehschärfe wurden 58 Patienten mit validen Daten (vorherige Intervention in SNT-II-003: 39 Idebenon und 19 Placebo) = Total Efficacy Population
6a	<p>Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung)</p> <p>Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen)</p> <p>Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)</p>	<p>60 Teilnehmer der SNT-II-003 (70,7 %) wurden eingeschlossen, wovon zu 58 Patienten Daten zu Sehschärfe- Endpunkten vorliegen = Total Efficacy Population</p> <p>Demographische Basischarakteristika (erhoben zum Start von SNT-II-003) der Total Efficacy Population waren zwischen den Gruppen Idebenon und Placebo durch die Randomisierung in der vorhergehenden Studie aufeinander abgestimmt.</p> <p>Das Alter im Mittel (\pm SD) betrug bei Einschluss in SNT-II-003 33,4 (\pm 14,9) Jahre und bei der Nachuntersuchung in SNT-II-003-OFU 36,5 (\pm 15,0) Jahre.</p> <p>Die Mehrheit der Patienten waren Männer (50 Patienten [86,2 %] und nahezu alle Patienten waren weiß mit kaukasischer Abstammung (56 Patienten [96,6 %]).</p> <p>Der Anteil an Rauchern war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Idebenon: 43,6 %; Placebo: 42,1 %).</p> <p>Die Zeit im Median zwischen Woche 24 der vorhergehenden Studie und der Nachuntersuchung betrug 30,1 Monat (Mittelwert [\pm SD]: 30,5 [\pm 4,9] Monate mit einer Spanne von 20,9 bis 42,5 Monate) für die Total Efficacy Population (N = 58).</p> <p>Die mittlere Zeit zwischen dem Verlust der Sehfähigkeit bis zur Studienbeginn-Untersuchung in SNT-II-003 betrug 22 (\pm 16) Monate für die Idebenon-Gruppe und 25 (\pm 18) Monate für die Placebo-Gruppe.</p> <p>In SNT-II-003 zum Studienbeginn Zeitpunkt war der Anteil an Patienten, deren Erkrankungsbeginn weniger als 1 Jahr zurücklag etwas höher, jedoch nicht statistisch signifikant [$p = 0,57$ Fisher Exact Test]) in der Idebenon-Gruppe (16 Patienten, 41,0 %) als in der Placebo-Gruppe (6 Patienten 31,6 %).</p> <p>Zum Zeitpunkt des Einschlusses in SNT-II-003-OFU betrug die mittlere Zeit seit Erkrankungsbeginn 57 (\pm 17) Monate und 62</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(± 20) Monate für die Idebenon- und Placebo-Gruppen.</p> <p>Die häufigsten Mutationen der mtDNA waren:</p> <p>11778G>A (28 Patienten [71,8 %] in der Idebenon- und 13 Patienten [68,4 %] in der Placebo-Gruppe).</p> <p>3460G>A (5 Patienten (12,8 %) in der Idebenon und 4 Patienten (21,1 %) in der Placebo-Gruppe)</p> <p>14484T>C (6 Patienten (15,4 %) in der Idebenon und 2 Patienten (10,5 %) in der Placebo-Gruppe</p> <p>Der Anteil an Patienten mit entweder 11778G>A oder 3460G>A war vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen (84,6 % versus 89,5 %).</p> <p>In der Total Efficacy Population betrug der mittlere Wert für VA (± SD) zum Studienbeginn Zeitpunkt in SNT-II-003 für beide Augen gepoolt logMAR 1,72 (± 0,641) in der Idebenon-Gruppe und logMAR 1,66 (± 0,552) in der Placebo-Gruppe</p> <p>Es waren keine nennenswerten Änderungen der Basischarakteristika zwischen den Behandlungsgruppen unter den Teilnehmern der SNT-II-003 zu verzeichnen. Daher kann geschlossen werden, dass eine Verzerrung durch die Selektion unwahrscheinlich ist.</p>
6b	<p>Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer)</p> <p>Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)</p>	Trifft nicht zu.
7	Variablen	
8	Datenquellen/Messmethoden	<p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <p>Veränderung der besten Sehschärfe</p> <p>Zu jedem Zeitpunkt (in SNT-II-003 und der Follow-Up-Studie) wurde das Auge mit der besten Sehschärfe ausgesucht.</p> <p>Für Patienten mit besonders schwacher Sehleistung wurden die folgenden Regeln angewandt, um numerische oder semi-quantitative (off-chart) logMAR-Werte zu erhalten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Counting Fingers (CF): logMAR 2.0 5. Hand Motion (HM): logMAR 2.3 6. Light Perception (LP): logMAR 2.6.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Veränderungen von Studienbeginn SNT-II-003 zu jeder Untersuchung wurden für beide Behandlungsgruppen auf Basis des MMRM kalkuliert. Des Weiteren wurde die Veränderung von Woche 24 zur Nachuntersuchung berechnet. Es wurden sowohl Veränderungen innerhalb der Gruppen als auch zwischen ihnen bewertet.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der Sehschärfe beider Augen im Vergleich zu den Ergebnissen aus der 2. Untersuchungen/Studienbeginn und der 5. Untersuchungen/Woche 24 oder der letzten Untersuchung aus der SNT-II-003 Studie - Veränderung der Sehschärfe des besten Auges eines Patienten im Vergleich mit den Ergebnissen aus der 2. Untersuchungen/Studienbeginn und der 5. Untersuchungen/Woche 24 oder der letzten Untersuchung aus der SNT-II-003 Studie - Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewertet mit dem Fragebogen VF-14 im Vergleich zum Studienbeginn (Studienbeginn) und Woche 24 oder Studienende von SNT-II-003 <p><u>Tertiärer Endpunkt:</u></p> <p>Beschreibende Krankengeschichte der Veränderungen seit Erkrankungsbeginn der LHON</p>
9	Bias	
10	Studiengröße	60 Patienten, 3 Zentren
11	Quantitative Variablen	
12	Statistische Methoden	<p>Die Veränderung in „Beste Verbesserung der Sehschärfe“ verglichen zu Studienbeginn und Woche 24 oder letzte Untersuchung der SNT-II-003 wurde mittels mixed model for repeated measures (MMRM) analysiert</p> <p>Das Modell umfasste den Studienbeginn-Wert aus SNT-II-003 als Kovariate</p> <p>Feste Faktoren bildeten die Stratifikationsfaktoren der SNT-II-003 (mtDNA Mutationen, Zeit seit Erkrankungsbeginn, Untersuchung, Behandlungsgruppe und Interaktion zwischen Untersuchung und Behandlungsgruppe.</p> <p>Die Response-Daten umfassten alle post-Studienbeginn Untersuchungen der SNT-II-003 (Wochen 4, 12 und 24) und der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Nachuntersuchung.
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	<p>Vergleichende Analysen der Daten offenbaren auch Patienten mit einem Krankheitsverlauf, der klar von dem erkrankungstypischen, erwarteten Verlauf abweicht. Daraus können Verzerrungen bei der Dateninterpretation entstehen, wie z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit stabil unterschiedlichen Augen (bei denen das weniger betroffene Auge sich nicht zur Blindheit verschlechtert wie durch den Verlauf zu erwarten wäre) Es wurden in SNT-II-003 drei Patienten eingeschlossen, die über 1,7 bis zu 5 Jahren stabil unterschiedliche Sehschärfen aufwiesen (Sehschärfe 0,2 logMAR Unterschied zwischen den Augen) Solche Patienten würden das Ergebnis der Bewertung von Idebenon beeinflussen, das Idebenon potentiell den Verlust der Sehfähigkeit verhindert. • Patienten mit deutlicher Verbesserung der Sehschärfe vor Einschluss in SNT-II-003. Es gab einen Patienten, der dadurch übermäßig das Ergebnis der Sehschärfe-Endpunkte in SNT-II-003 und SNT-II-003-OFU verzerrt. <p>Diese Patienten mit verzerrenden Krankheitsverläufen sollten von der Analyse der VA Endpunkte ausgeschlossen werden.</p>
12b	Subgruppen und Interaktionen	
12c	Umgang mit fehlenden Daten	
12d	<p>Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-up“))</p> <p>Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung)</p> <p>Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)</p>	
12e	Sensitivitätsanalysen	<p>Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Veränderung der besten Sehschärfe“ schlossen einen Patienten als „natural history confounder“ (Placebo-Gruppe) aus. Die Ergebnisse zeigten eine Verschlechterung der Werte in der Placebo und eine Verbesserung der Werte in der Idebenon-Gruppe gemessen zwischen Studienbeginn und Woche 24.</p>
Ergebnisse		
13	Teilnehmer	60 Patienten (vorherige Intervention in SNT-II-00341 Idebenon und 19 Placebo).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	60 Für 2 Patienten gab es keine validen Daten der VA Endpunkte, daher wurden sie schon in SNT-II-003 ausgeschlossen und konsequenterweise auch in der Follow-UP Studie. Daher befinden sich nur 58 Patienten in der Total Efficacy Population.
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	s. 13a
13c	Flussdiagramm	
17	Weitere Auswertungen	Zusammenfassend zeigen die VA- Ergebnisse der SNT-II-003 und SNT-II-003-OFU Studien den langanhaltenden Effekt von Idebenon auf die Verbesserung der Sehfähigkeit bei Patienten mit LHON. Patientenindividuelle Daten der Krankengeschichte identifizieren Patienten mit Krankheitsverläufen, die die Ergebnisse verzerren können. Diese sollten aus medizinischen Gründen von den VA- Auswertungen ausgeschlossen werden. . Aus den Sicherheitsauswertungen gehen keine neuen Informationen für LHON-Patienten hervor, die vorher in die Studie SNT-II-003 eingeschlossen wurden.
a: nach STROBE 2007.		

Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SNT-EAP-001

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
3	Zielsetzung	In Europa, Australien und Neuseeland wird EAP als „Named Patient Programm“ durchgeführt. Das Programm wurde etabliert, um individuellen Patienten auf Nachfrage den Zugang zu Idebenon zur Behandlung der LHON zu ermöglichen. Durchgeführt wurde die Behandlung unter persönlicher Aufsicht registrierter Ärzte unter den länderspezifischen Regularien.
Methoden		
4	Studiendesign	open-label Expanded-Access-Programm
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	27.11.2011 – andauernd Update mit 20.03.2015 als klinischem „cut-off“
6	Studienteilnehmer	
6a	Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	93 Patienten aus Deutschland, UK, Australien, Neuseeland, Polen, Schweden, Spanien, Türkei, Schweiz und den USA. <u>Safety Population:</u> 93 Patienten <u>Efficacy Population:</u> 69 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien für die Efficacy Population: 1. LHON Diagnose mit Bestimmung der mtDNA Mutation 2. beginnender Verlust der Sehfähigkeit des 2. Auges weniger als 12 Monate vor der Studienbeginn Untersuchung
6b	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	
7	Variablen	
8	Datenquellen/Messmethoden	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil der Patienten mit klinisch relevanten Verbesserungen (CRR) vom Nadir hinsichtlich der Sehschärfe <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Anzahl der Patienten mit CRR aufgeteilt nach zugrundeliegender Mutation - Anzahl der Patienten mit CRR nach Geschlecht, Alter zu Studienbeginn, Raucherstatus, Dauer der Erkrankung zu

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienbeginn und Nadir der Sehschärfe - Behandlungsdauer mit Raxone zum Zeitpunkt der CRR - Die Effektgröße des Behandlungserfolgs hinsichtlich Sehschärfe bei Patienten mit CRR
9	Bias	
10	Studiengröße	
11	Quantitative Variablen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	
12b	Subgruppen und Interaktionen	
12c	Umgang mit fehlenden Daten	
12d	Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-up“)) Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)	
12e	Sensitivitätsanalysen	
Ergebnisse		
13	Teilnehmer	Zum Zeitpunkt der Erstellung des Reports hatten 63 der 69 Patienten der EP Idebenon über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten und 45 Patienten davon länger als 12 Monate. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 36 Monate mit einem Durchschnitt von 15,4 Monaten und einer Spanne von 2,8 – 36,2 Monaten
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	<u>Safety Population:</u> 93 Patienten <u>Efficacy Population:</u> 69 Patienten erhielten Idebenon und hatten eine post-Studienbeginn VA Bestimmung und bildeten die Efficacy Population (EP)
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	
13c	Flussdiagramm	Von 93 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, werden 60 noch Idebenon behandelt und 33 beendeten die Studie aus den folgenden Gründen: 10 Patienten beendeten die Behandlung wegen fehlender Wirksamkeit 7 Patienten beendeten die Behandlung nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>entweder einer stabilen Verbesserung (n = 5) oder nach Stabilisation der VA (n = 2).</p> <p>Andere Gründe waren Schwangerschaft (n = 1), (S)UE (n = 2) oder falsche Diagnose (n = 1).</p> <p>12 Patienten waren "lost to follow-up".</p>
17	Weitere Auswertungen	<p>Zusätzlich zu den o. g. Endpunkten wurde der Anteil der Patienten bestimmt, bei denen sich die Sehschärfe nach der Behandlung mit Idebenon nicht verschlechtert hat. Dies wurde wie folgt bewertet:</p> <p>Bei Patienten, die wenigstens die erste Zeile "on-chart" zum Studienbeginn Zeitpunkt lesen konnten (z. B. $\leq 1,60$ logMAR), war es der Anteil an Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung der Sehschärfe in einem der beiden Augen bei der letzten Untersuchung aufwiesen ($\leq 1,6$ logMAR bis „off-chart“).</p> <p>Der Anteil an Patienten, die nicht den Grenzwert zur offiziellen Blindheit (< 1 logMAR) überschritten hatten.</p>
a: nach STROBE 2007.		

Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CRS, SNT-IR- 006

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
3	Zielsetzung	<p>Primäres Ziel: Etablierung des klinischen Krankheitsverlaufs beim Verlust der Sehfähigkeit und der Verbesserung bei Patienten mit LHON und genetisch bestätigter Diagnose.</p> <p>Sekundäre Ziele: Bestimmung des Anteils der Patienten mit spontaner klinisch relevanter Verbesserung der VA (sCRR) nach Krankengeschichte und Mutationsstatus Bestimmung der Zeit von sCRR zum Nadir der VA Bestimmung des Ausmaßes von sCRR zum Nadir der VA Bestimmung des Anteil der Patienten ohne klinisch relevante Verschlechterung der Sehschärfe</p>
Methoden		
4	Studiendesign	Case Record Survey Sammlung der VA Daten von 11 Zentren des European Vision Institute Clinical Research Network (EVICR.net)
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	10 Zentren in Europa und 1 in den USA, Mai 2013 – Report mit „cut-off“ im Februar 2014
6	Studienteilnehmer	Anzahl der gesammelten und analysierten Anzahl der übermittelten Fälle (Datensätze): 383
6a	Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	Es wurde in Patienten mit und ohne Idebenon-Behandlung unterschieden. Unter den analysierten Fällen befanden sich 188 Patienten, die eine Idebenon-Behandlung erhalten hatten
6b	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	
7	Variablen	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Datenquellen/Messmethoden	
9	Bias	
10	Studiengröße	
11	Quantitative Variablen	
12	Statistische Methoden	<p>Es gab keine geplante Fallzahl. Die Ziele und Endpunkte waren I voraus spezifiziert. Es wurde deskriptive Statistik angewandt. Kontinuierliche Variablen wurden dargestellt anhand von: M ittelwerten, Standardabweichungen (SD), 95 % Konfidenzintervallen (KI) sowie Median und Spanne, wenn vorhanden.</p> <p>Es wurden 2 Populationen definiert</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Natural History Population (n = 106) and the 2. Natural History Outcomes Population (n = 74) <p>Zur Etablierung des klinischen Krankheitsverlaufs beim Verlust der Sehfähigkeit und der Verbesserung bei Patienten mit LHON wurde die Natural History Population herangezogen.</p> <p>Zur Etablierung des klinischen Verlaufs bei der Verbesserung der Sehfähigkeit (sekundäre Endpunkte) wurde die Natural History Outcomes Population analysiert.</p>
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	
12b	Subgruppen und Interaktionen	
12c	Umgang mit fehlenden Daten	
12d	<p>Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-up“))</p> <p>Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung)</p> <p>Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)</p>	
12e	Sensitivitätsanalysen	
Ergebnisse		
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet	Teilnehmende Zentren wurden darum gebeten, ihre gesammelten Falldaten von allen LHON-Patienten (mit molekularen Diagnosen) bereitzustellen, ohne Vorauswahl

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	wurden)	106 Patienten in der Auswertung für den primären Endpunkt (890 Sehschärfe Messungen) 74 Patienten in der Auswertung für die sekundären Endpunkte (774 Sehschärfe Messungen)
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	
13c	Flussdiagramm	
17	Weitere Auswertungen	
a: nach STROBE 2007.		

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SNT-II-003

Studie: SNT-II-003 (RHODOS)**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report SNT-II-003: A Double-Blind, Randomized, Placebocontrolled Study Of The Efficacy, Safety And Tolerability Of Idebenone In The Treatment Of Patients With Leber's Hereditary Optic Neuropathy (RHODOS)	CSR SNT-II-003
Amended Clinical Study Report SNT-II-003: A Double-Blind, Randomized, Placebocontrolled Study Of The Efficacy, Safety And Tolerability Of Idebenone In The Treatment Of Patients With Leber's Hereditary Optic Neuropathy (RHODOS)	Amended CSR SNT-II-003
Klopstock <i>et al.</i> 2011. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. <i>Brain</i> : 134; 2677-2686. DOI:10.1093/bain/ane170	-
Rudolph <i>et al.</i> 2013. Effects of idebenone on color vision in patients with leber hereditary optic neuropathy. <i>Journal of Neuro-Ophthalmology</i> , 33, 30-36.	-

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

SNT-II-003 ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte parallele Phase-II-Studie, durchgeführt in drei Zentren (Deutschland, Kanada und Großbritannien). Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf Idebenon 900 mg/Tag und Placebo für 24 Wochen randomisiert. Das Randomisierungsschema ermöglichte die gleichmäßige Aufteilung der 85 Patienten in den präspezifizierten Subgruppen Krankheitsgeschichte und Mutationstyp. Die Randomisierung erfolgte zentralisiert (BIOP AG, Basel, Switzerland).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Randomisierung wurde (BIOP AG, Basel, Schweiz) zentralisiert. Die Zuweisungen wurden

in zufälliger Reihenfolge erstellt. Jedem randomisierten Patienten wurde die nächste verfügbare Behandlung auf der Randomisierung Liste zugeordnet. Die Randomisierung wurde nach Krankheitsgeschichte und Mutationstyp stratifiziert um eine ausgewogene Vorgehensweise der Zuordnung innerhalb der sechs resultierenden Strata zu gewährleisten. Für jede der sechs Strata wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste mit Blöcken mit Zuweisungen auf Idebenon oder Placebo im richtigen Verhältnis und in zufälliger Reihenfolge erstellt. Die Blockgröße betrug 6.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

2.

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

ja unklar nein

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

Die Zuweisungen wurden in zufälliger Reihenfolge erstellt. Jedem randomisierten Patienten wurde die nächste verfügbare Behandlung auf der Randomisierung Liste zugeordnet. Die Randomisierung wurde nach Krankheitsgeschichte und Mutationstyp stratifiziert um eine ausgewogene Vorgehensweise der Zuordnung innerhalb der sechs resultierenden Strata zu gewährleisten. Für jede der sechs Strata wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste mit Blöcken mit Zuweisungen auf Idebenon oder Placebo im richtigen Verhältnis, und in zufälliger Reihenfolge erstellt. Die Blockgröße betrug 6. Der Untersuchungsstandort wurde nur über die Medikament-Kit-Nummer informiert, um sicherzustellen, dass die Verblindung beibehalten wurde. Die Medikamenten-Kits und Flaschen wurden auf verblindeter Weise mit einer verblindeten Chargennummer beschriftet.

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

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patient und alle bei der Durchführung der Studie beteiligten Personen (Ermittler, Mitarbeiter der Untersuchungsorte, Monitore und Sponsor) wurden auf die Behandlung verblindet. Die

Untersuchungsstandorte, der Sponsor, der Data and Safety Monitoring Board und jede Auftragsforschungsinstitut (CRO), die an der Studiendurchführung beteiligt waren, wurden mit Code-Break-Karten ausgestattet. Jede Karte wurde mit dem Patienten/ Medikamenten Kit-Nummer markiert und die Behandlungsidentifikation (Idebenon oder Placebo) wurde unter einem Siegel verborgen. Die Medikamenten-Kits und Flaschen wurden auf verblindeter Weise mit einer verblindeten Chargennummer beschriftet. Allen Patienten wurde die gleiche Anzahl an Kapsel verabreicht (zwei Tabletten dreimal täglich per os). Die Placebo-Kapseln hatten die gleiche Größe, das gleiche Gewicht und das gleiche Aussehen wie die Idebenon-Kapseln.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Untersuchungsstandort wurde nur über die Medikament-Kit-Nummer informiert, um sicherzustellen, dass die Verblindung beibehalten wurde. Die Medikamenten-Kits und Flaschen wurden auf verblindeter Weise mit einer verblindeten Chargennummer beschriftet. Der Patient und alle bei der Durchführung der Studie beteiligten Personen (Ermittler, Mitarbeiter der Untersuchungsorte, Monitore und Sponsor) wurden auf die Behandlung verblindet. Die Untersuchungsstandorte, der Sponsor, der Data and Safety Monitoring Board und jede Auftragsforschungsinstitut (CRO), die an der Studiendurchführung beteiligt waren, wurden mit Code-Break-Karten ausgestattet. Jede Karte wurde mit dem Patienten/ Medikamenten Kit-Nummer markiert und die Behandlungsidentifikation (Idebenon oder Placebo) wurde unter einem Siegel verborgen. Die Placebo-Kapseln hatten die gleiche Größe, das gleiche Gewicht und das gleiche Aussehen wie die Idebenon-Kapseln.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Der Abgleich der Publikation mit den Studienberichten ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

SNT-II-003 ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte parallele Phase-II-Studie,

durchgeführt in drei Zentren (Deutschland, Kanada und Großbritannien). Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf Idebenon 900 mg/Tag und Placebo für 24 Wochen randomisiert. Das Randomisierungsschema ermöglichte die gleichmäßige Aufteilung der 85 Patienten in den präspezifizierten Subgruppen Krankheitsgeschichte und Mutationstyp. Die Randomisierung erfolgte zentralisiert (BIOP AG, Basel, Switzerland). Die Zuweisungen wurden in zufälliger Reihenfolge erstellt. Jedem randomisierten Patienten wurde die nächste verfügbare Behandlung auf der Randomisierung Liste zugeordnet. Für jede der sechs Strata wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste mit Blöcken mit Zuweisungen auf Idebenon oder Placebo im richtigen Verhältnis, und in zufälliger Reihenfolge erstellt. Die Blockgröße betrug 6. Der Untersuchungsstandort wurde nur über die Medikament-Kit-Nummer informiert, um sicherzustellen, dass die Verblindung beibehalten wurde. Der Patient und alle bei der Durchführung der Studie beteiligten Personen (Ermittler, Mitarbeiter der Untersuchungsorte, Monitore und Sponsor) wurden auf die Behandlung verblindet. Die Untersuchungsstandorte, der Sponsor, der Data and Safety Monitoring Board und jede Auftragsforschungsinstitut (CRO), die an der Studiendurchführung beteiligt waren, wurden mit Code-Break-Karten ausgestattet. Jede Karte wurde mit dem Patienten/ Medikamenten Kit-Nummer markiert und die Behandlungsidentifikation (Idebenon oder Placebo) wurde unter einem Siegel verborgen. Die Medikamenten-Kits und Flaschen wurden auf verblindeter Weise mit einer verblindeten Chargennummer beschriftet. Der Abgleich der Publikation mit den Studienberichten ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden ebenfalls nicht identifiziert. Insgesamt wurde daher das Verzerrungspotential auf Studienebene mit „niedrig“ beurteilt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Beste Verbesserung der Sehschärfe

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Untersuchungsstandort wurde nur über die Medikament-Kit-Nummer informiert, um sicherzustellen, dass die Verblindung beibehalten wurde. Alle bei der Durchführung der Studie beteiligten Personen (Ermittler, Mitarbeiter der Untersuchungsorte, Monitore und Sponsor) wurden auf die Behandlung verblindet. Die Medikamenten-Kits und Flaschen wurden auf verblindeter Weise mit einer verblindeten Chargennummer beschriftet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

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

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Endpunkt: Veränderung der besten Sehschärfe

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Untersuchungsstandort wurde nur über die Medikament-Kit-Nummer informiert, um sicherzustellen, dass die Verblindung beibehalten wurde. Alle bei der Durchführung der Studie beteiligten Personen (Ermittler, Mitarbeiter der Untersuchungsorte, Monitore und Sponsor) wurden auf die Behandlung verblindet. Die Medikamenten-Kits und Flaschen wurden auf verblindeter Weise mit einer verblindeten Chargennummer beschriftet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

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

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Endpunkt: Veränderung der Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Untersuchungsstandort wurde nur über die Medikament-Kit-Nummer informiert, um sicherzustellen, dass die Verblindung beibehalten wurde. Alle bei der Durchführung der Studie beteiligten Personen (Ermittler, Mitarbeiter der Untersuchungsorte, Monitore und Sponsor) wurden auf die Behandlung verblindet. Die Medikamenten-Kits und Flaschen wurden auf verblindeter Weise mit einer verblindeten Chargennummer beschriftet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

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

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Endpunkt: Veränderung der Sehschärfe aller Augen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Untersuchungsstandort wurde nur über die Medikament-Kit-Nummer informiert, um sicherzustellen, dass die Verblindung beibehalten wurde. Alle bei der Durchführung der Studie beteiligten Personen (Ermittler, Mitarbeiter der Untersuchungsorte, Monitore und Sponsor) wurden auf die Behandlung verblindet. Die Medikamenten-Kits und Flaschen wurden auf verblindeter Weise mit einer verblindeten Chargennummer beschriftet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

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

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Endpunkt: Anteil Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Untersuchungsstandort wurde nur über die Medikament-Kit-Nummer informiert, um sicherzustellen, dass die Verblindung beibehalten wurde. Alle bei der Durchführung der Studie beteiligten Personen (Ermittler, Mitarbeiter der Untersuchungsorte, Monitore und Sponsor) wurden auf die Behandlung verblindet. Die Medikamenten-Kits und Flaschen wurden auf verblindeter Weise mit einer verblindeten Chargennummer beschriftet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

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

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Endpunkt: Anteil Patienten mit Verschlechterung auf $\geq 1,0$ logMAR

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Untersuchungsstandort wurde nur über die Medikament-Kit-Nummer informiert, um sicherzustellen, dass die Verblindung beibehalten wurde. Alle bei der Durchführung der Studie beteiligten Personen (Ermittler, Mitarbeiter der Untersuchungsorte, Monitore und Sponsor) wurden auf die Behandlung verblindet. Die Medikamenten-Kits und Flaschen wurden auf verblindeter Weise mit einer verblindeten Chargennummer beschriftet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

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

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen

Endpunkt: Anteil Patienten mit CRR vom Studienbeginn

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Untersuchungsstandort wurde nur über die Medikament-Kit-Nummer informiert, um sicherzustellen, dass die Verblindung beibehalten wurde. Alle bei der Durchführung der Studie beteiligten Personen (Ermittler, Mitarbeiter der Untersuchungsorte, Monitore und Sponsor) wurden auf die Behandlung verblindet. Die Medikamenten-Kits und Flaschen wurden auf verblindeter Weise mit einer verblindeten Chargennummer beschriftet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Dieser Endpunkt wurde *post hoc* nur für die mITT Population erhoben.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

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

ja nein

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

Der Endpunkt wurde *post hoc* definiert.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Verzerrung ist aufgrund der *post-hoc*-Definition nicht auszuschließen.

Endpunkt: Anteil Patienten mit CRR vom Nadir

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Untersuchungsstandort wurde nur über die Medikament-Kit-Nummer informiert, um sicherzustellen, dass die Verblindung beibehalten wurde. Alle bei der Durchführung der Studie beteiligten Personen (Ermittler, Mitarbeiter der Untersuchungsorte, Monitore und Sponsor) wurden auf die Behandlung verblindet. Die Medikamenten-Kits und Flaschen wurden auf verblindeter Weise mit einer verblindeten Chargennummer beschriftet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Dieser Endpunkt wurde *post hoc* nur für die mITT Population erhoben.

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

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

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

Der Endpunkt wurde *post hoc* definiert.

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

Begründung für die Einstufung:

Eine Verzerrung ist aufgrund der *post-hoc*-Definition nicht auszuschließen.

Endpunkt: Responderanalyse für Patienten mit „off-chart“ Sehschärfe zu Studienbeginn**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Untersuchungsstandort wurde nur über die Medikament-Kit-Nummer informiert, um sicherzustellen, dass die Verblindung beibehalten wurde. Alle bei der Durchführung der Studie beteiligten Personen (Ermittler, Mitarbeiter der Untersuchungsorte, Monitore und Sponsor) wurden auf die Behandlung verblindet. Die Medikamenten-Kits und Flaschen wurden auf verblindeter Weise mit einer verblindeten Chargennummer beschriftet.

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

Dieser Endpunkt wurde *post hoc* nur für die mITT Population erhoben.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

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

ja nein

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

Der Endpunkt wurde *post hoc* definiert.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Verzerrung ist aufgrund Verletzung des ITT-Prinzips nicht auszuschließen.

Endpunkt: Farbkontrastsensitivität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Untersuchungsstandort wurde nur über die Medikament-Kit-Nummer informiert, um sicherzustellen, dass die Verblindung beibehalten wurde. Alle bei der Durchführung der Studie beteiligten Personen (Ermittler, Mitarbeiter der Untersuchungsorte, Monitore und Sponsor) wurden auf die Behandlung verblindet. Die Medikamenten-Kits und Flaschen wurden auf verblindeter Weise mit einer verblindeten Chargennummer beschriftet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Dieser Endpunkt wurde monozentrisch nur für die mITT Population erhoben.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

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

ja nein

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

Der Endpunkt wurde *post hoc* definiert.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Verzerrung ist aufgrund Verletzung des ITT-Prinzips und der Erhebung in nur einem Studienzentrum nicht auszuschließen.

Endpunkt: Anteil von Patienten mit UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Untersuchungsstandort wurde nur über die Medikament-Kit-Nummer informiert, um sicherzustellen, dass die Verblindung beibehalten wurde. Alle bei der Durchführung der Studie beteiligten Personen (Ermittler, Mitarbeiter der Untersuchungsorte, Monitore und Sponsor) wurden auf die Behandlung verblindet. Die Medikamenten-Kits und Flaschen wurden auf verblindeter Weise mit einer verblindeten Chargennummer beschriftet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

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

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen

Endpunkt: Anteil von Patienten mit SUE

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Untersuchungsstandort wurde nur über die Medikament-Kit-Nummer informiert, um sicherzustellen, dass die Verblindung beibehalten wurde. Alle bei der Durchführung der Studie beteiligten Personen (Ermittler, Mitarbeiter der Untersuchungsorte, Monitore und Sponsor) wurden auf die Behandlung verblindet. Die Medikamenten-Kits und Flaschen wurden auf verblindeter Weise mit einer verblindeten Chargennummer beschriftet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

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

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Untersuchungsstandort wurde nur über die Medikament-Kit-Nummer informiert, um sicherzustellen, dass die Verblindung beibehalten wurde. Alle bei der Durchführung der Studie beteiligten Personen (Ermittler, Mitarbeiter der Untersuchungsorte, Monitore und Sponsor) wurden auf die Behandlung verblindet. Die Medikamenten-Kits und Flaschen wurden auf verblindeter Weise mit einer verblindeten Chargennummer beschriftet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

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

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen

Tabelle 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SNT-II-003-OFU

Studie: SNT-II-003-OFU (RHODOS-Observational Follow-Up)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report SNT-II-003-OFU (RHODOS-OFU) A single visit, observational, follow-up study of patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy following participation in SNT-II-003 trial	SNT-II-003-OFU
Klopstock, T., Metz, G., Yu-Wai-Man, P., Buchner, B., Gallenmuller, C., Bailie, M., Nwali, N., Griffiths, P. G., von Livonius, B., Reznicek, L., Rouleau, J., Coppard, N., Meier, T. & Chinnery, P. F. 2013. Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. Brain, 136, e230.	Klopstock <i>et al.</i> 2013

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Beobachtungsstudie mit einer einzelnen Nachuntersuchung von Patienten, die schon an der RHODOS-Studie (SNT-II-003) teilgenommen hatten.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja unklar nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja unklar nein

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

Da es keine medikamentöse Intervention gab, war keine Kontrollgruppe vorhanden. Es wurde jedoch beachtet, ob die Patienten in der vorhergehenden Studie SNT-II-003 Placebo oder Idebenon erhalten hatten.

2.

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

- ja unklar nein

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

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

- ja unklar nein

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

Da es keine medikamentöse Intervention gab, war keine Kontrollgruppe vorhanden. Es wurde jedoch beachtet, ob die Patienten in der vorhergehenden Studie SNT-II-003 Placebo oder Idebenon erhalten hatten. Die Vergleichbarkeit der Gruppen wurde durch die Randomisierung in SNT-II-003 gewährleistet.

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

Patient:

- ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Zum Ende der Studie SNT-II-003 erfuhren Patienten und Behandler, ob die Studienmedikation Placebo oder Idebenon gewesen war. Für die Nachuntersuchung waren also weder Patienten noch Behandler verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Zum Ende der Studie SNT-II-003 erfuhren Patienten und Behandler, ob die Studienmedikation Placebo oder Idebenon gewesen war. Für die Nachuntersuchung waren also weder Patienten noch Behandler verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Veränderung der besten Sehschärfe

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Zum Ende der Studie SNT-II-003 erfuhrn Patienten und Behandler, ob die Studienmedikation Placebo oder Idebenon gewesen war. Für die Nachuntersuchung waren also weder Patienten noch Behandler verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Einschluss: 60 Patienten

Total Efficay Population: Ausgewertet bezüglich der Veränderung der Sehschärfe wurden 58 Patienten mit validen Daten (vorherige Intervention in SNT-II-003: 39 Idebenon und 19 Placebo)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns und der fehlenden Umsetzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes als hoch eingestuft.

Endpunkt: Veränderung der Sehschärfe beider Augen/ des besten Auges

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Zum Ende der Studie SNT-II-003 erfuhrn Patienten und Behandler, ob die

Studienmedikation Placebo oder Idebenon gewesen war. Für die Nachuntersuchung waren also weder Patienten noch Behandler verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Einschluss: 60 Patienten

Total Efficacy Population: Ausgewertet bezüglich der Veränderung der Sehschärfe wurden 58 Patienten mit validen Daten (vorherige Intervention in SNT-II-003: 39 Idebenon und 19 Placebo)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns und der fehlenden Umsetzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes als hoch eingestuft.

Tabelle 4-101 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SNT-EAP-001

Studie: SNT-EAP-001 (Expanded-Access-Programm)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
EXPANDED ACCESS PROGRAM SNT-EAP-001 Raxone® in the Treatment of Patients with LHON Updated Version: 2.0 [Clinical cut-off 20 March 2015]	SNT-EAP-001

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

In Europa, Australien und Neuseeland wird EAP als „Named Patient Programm“ durchgeführt. Das Programm wurde etabliert, um individuellen Patienten auf Nachfrage den Zugang zu Idebenon zur Behandlung der LHON zu ermöglichen.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

Alle 93 Patienten erhielten bisher mindestens eine Dosis Idebenon 150 mg Tabletten, normalerweise in der empfohlenen Dosierung von 900 mg/Tag. Es gibt keine Vergleichsgruppe.

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

Alle 93 Patienten erhielten bisher mindestens eine Dosis Idebenon 150 mg Tabletten, normalerweise in der empfohlenen Dosierung von 900 mg/Tag. Es gibt keine Vergleichsgruppe.

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durchgeführt wird die Behandlung unverblindet unter persönlicher Aufsicht registrierter Ärzte unter den länderspezifischen Regularien.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durchgeführt wird die Behandlung unverblindet unter persönlicher Aufsicht registrierter Ärzte unter den länderspezifischen Regularien.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durchgeführt wird die Behandlung unverblindet unter persönlicher Aufsicht registrierter Ärzte unter den länderspezifischen Regularien

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Anteil der Patienten mit klinisch relevanten Verbesserungen (CRR) vom Nadir hinsichtlich der Sehschärfe

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Einschluss: 60 Patienten

Total Efficacy Population: Ausgewertet bezüglich der Veränderung der Sehschärfe wurden 58 Patienten mit validen Daten (vorherige Intervention in SNT-II-003: 39 Idebenon und 19 Placebo)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung der Sehschärfe beider Augen/ des besten Auges**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Zum Ende der Studie SNT-II-003 erfuhren Patienten und Behandler, ob die Studienmedikation Placebo oder Idebenon gewesen war. Für die Nachuntersuchung waren also weder Patienten noch Behandler verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Einschluss: 60 Patienten

Total Efficacy Population: Ausgewertet bezüglich der Veränderung der Sehschärfe wurden 58 Patienten mit validen Daten (vorherige Intervention in SNT-II-003: 39 Idebenon und 19 Placebo)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

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

ja **nein**

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SNT-IR-006

Studie: SNT-IR-006 (Case Record Survey)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
REPORT Case Record Survey The Natural History of Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON) SNT-IR-006	SNT-IR-006

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Case Record Survey :Sammlung der VA Daten von 11 Zentren des European Vision Institute Clinical Research Network (EVICR.net)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

Anzahl der gesammelten und analysierten Anzahl der übermittelten Fälle
(Datensätze): 383

Es wurde in Patienten mit und ohne Idebenon-Behandlung unterschieden. Unter den analysierten Fällen befanden sich 188 Patienten, die eine Idebenon-Behandlung erhalten hatten.

2.

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

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

Anzahl der gesammelten und analysierten Anzahl der übermittelten Fälle
(Datensätze): 383

Es wurde in Patienten mit und ohne Idebenon-Behandlung unterschieden. Unter den analysierten Fällen befanden sich 188 Patienten, die eine Idebenon-Behandlung erhalten hatten.

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

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Teilnehmende Zentren wurden darum gebeten, ihre gesammelten Falldaten von allen LHON-Patienten (mit molekularen Diagnosen) bereitzustellen, ohne Vorauswahl. Eine Verblindung war nicht vorgesehen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Teilnehmende Zentren wurden darum gebeten, ihre gesammelten Falldaten von allen LHON-Patienten (mit molekularen Diagnosen) bereitzustellen, ohne Vorauswahl. Eine Verblindung war nicht vorgesehen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Sehschärfe als Funktion der Zeit seit Beginn/Auftreten der Symptome

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Teilnehmende Zentren wurden darum gebeten, ihre gesammelten Falldaten von allen LHON-Patienten (mit molekularen Diagnosen) bereitzustellen, ohne Vorauswahl. Eine Verblindung war nicht vorgesehen.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Anzahl der gesammelten und analysierten Anzahl der übermittelten Fälle (Datensätze): 383
106 Patienten in der Auswertung für den primären Endpunkt (890 VA Messungen)
74 Patienten in der Auswertung für die sekundären Endpunkte (774 VA Messungen)

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anzahl der Patienten mit „spontaner“ klinisch relevanter Verbesserung (sCRR) bezüglich der Sehschärfe nach Krankengeschichte und Mutationsstatus**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Teilnehmende Zentren wurden darum gebeten, ihre gesammelten Falldaten von allen LHON-Patienten (mit molekularen Diagnosen) bereitzustellen, ohne Vorauswahl. Eine Verblindung war nicht vorgesehen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Anzahl der gesammelten und analysierten Anzahl der übermittelten Fälle (Datensätze): 383
106 Patienten in der Auswertung für den primären Endpunkt (890 VA Messungen)
74 Patienten in der Auswertung für die sekundären Endpunkte (774 VA Messungen)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit von sCRR zum Nadir der VA**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Teilnehmende Zentren wurden darum gebeten, ihre gesammelten Falldaten von allen LHON-Patienten (mit molekularen Diagnosen) bereitzustellen, ohne Vorauswahl. Eine Verblindung war nicht vorgesehen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Anzahl der gesammelten und analysierten Anzahl der übermittelten Fälle (Datensätze): 383
106 Patienten in der Auswertung für den primären Endpunkt (890 VA Messungen)
74 Patienten in der Auswertung für die sekundären Endpunkte (774 VA Messungen)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Das Ausmaß von sCRR zum Nadir der VA**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Teilnehmende Zentren wurden darum gebeten, ihre gesammelten Falldaten von allen LHON-Patienten (mit molekularen Diagnosen) bereitzustellen, ohne Vorauswahl. Eine Verblindung war nicht vorgesehen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Anzahl der gesammelten und analysierten Anzahl der übermittelten Fälle (Datensätze): 383
106 Patienten in der Auswertung für den primären Endpunkt (890 VA Messungen)
74 Patienten in der Auswertung für die sekundären Endpunkte (774 VA Messungen)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anteil der Patienten ohne klinisch relevante Verschlechterung der Sehschärfe**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Teilnehmende Zentren wurden darum gebeten, ihre gesammelten Falldaten von allen LHON-Patienten (mit molekularen Diagnosen) bereitzustellen, ohne Vorauswahl. Eine Verblindung war nicht vorgesehen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Anzahl der gesammelten und analysierten Anzahl der übermittelten Fälle (Datensätze): 383
106 Patienten in der Auswertung für den primären Endpunkt (890 VA Messungen)
74 Patienten in der Auswertung für die sekundären Endpunkte (774 VA Messungen)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
