

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Idebenon (Neubewertung nach Fristablauf: Lebersche
hereditäre Optikusneuropathie)

Vom 15. September 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. September 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. September 2022 (BAnz AT 13.10.2022 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Idebenon in der Fassung des Beschlusses vom 13. März 2016 (BAnz AT 04.05.2016 B3), zuletzt geändert am 18. Januar 2018 und am 22. November 2019, werden aufgehoben.**
- 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Idebenon wie folgt ergänzt:**

Idebenon

Beschluss vom: 15. September 2022
In Kraft getreten am: 15. September 2022
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. September 2015):

Raxone wird zur Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie (LHON) angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. September 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Idebenon ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Jugendliche und Erwachsene mit Sehstörungen aufgrund von Leberscher hereditärer Optikusneuropathie (LHON)

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Idebenon:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Jugendliche und Erwachsene mit Sehstörungen aufgrund von Leberscher hereditärer Optikusneuropathie (LHON)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Juli 2022), sofern nicht anders indiziert.

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle in der RHODOS-Studie auf. Aus den einarmigen Studien ergaben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Ereignisse.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie RHODOS: Idebenon vs. Placebo; randomisierte, doppelblinde Phase-II-Studie, 24-Wochen-Daten

Mortalität

Studie RHODOS Endpunkt	Idebenon		Placebo		Idebenon vs. Placebo
	N ^a	Todesfälle n (%)	N ^a	Todesfälle n (%)	Effektschätzer
Gesamtmortalität	55	0 (0,0)	30	0 (0,0)	- ^b

Morbidität

Studie RHODOS Endpunkt	Idebenon			Placebo			Idebenon vs. Placebo
	N ^c	Base- line MW (SD)	Geschätzte Änderung ⁿ Woche 24 zu Baseline [95%-KI]	N ^c	Base- line MW (SD)	Geschätzte Änderung ⁿ Woche 24 zu Baseline [95%-KI]	Geschätzte Differenz ⁿ [95%-KI]; p-Wert ^d
Sehschärfe (logMAR) – kontinuierlich							
Beste Verbesserung der Sehschärfe ^e	55	k. A. ^f	-0,15 [-0,23; -0,07]	30	k. A. ^f	-0,09 [-0,19; 0,02]	-0,06 [-0,18; 0,06]; 0,34
Veränderung der besten Sehschärfe	55	k. A. ^f	-0,04 [-0,13; 0,05]	30	k. A. ^f	0,06 [-0,06; 0,17]	-0,10 [-0,23; 0,03]; 0,14

Studie RHODOS Endpunkt	Idebenon			Placebo			Idebenon vs. Placebo
	N ^c	Base- line MW (SD)	Geschätzte Änderung ⁿ Woche 24 zu Baseline [95%-KI]	N ^c	Base- line MW (SD)	Geschätzte Änderung ⁿ Woche 24 zu Baseline [95%-KI]	Geschätzte Differenz ⁿ [95%-KI]; p-Wert ^d
Veränderung der Sehschärfe im besten Auge	55	k. A. ^f	-0,04 [-0,13; 0,06]	30	k. A. ^f	0,07 [-0,05; 0,19]	-0,11 [-0,24; 0,03]; 0,12
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95%-KI]; p-Wert
Sehschärfe (logMAR) – Responderanalysen							
CRR 0,2 ^{g, h}	53 ⁱ	16 (30,2)		28 ⁱ	2 (7,1)		4,23 [1,05; 17,08]; 0,023 ⁱ
„off-chart“ zu „on-chart“ ^h	53 ⁱ	7 (28,0)		28 ⁱ	0 (0,0)		8,08 [0,50; 131,24]; 0,07 ^j
≥ 0,2 logMAR in „Beste Verbesserung der Sehschärfe“ (entspricht ≥ 10 ETDRS- Buchstaben)	53 ^k	20 (37,7)		29 ^k	7 (24,1)		1,56 [0,75; 3,25]; 0,23 ^l
≥ 0,2 logMAR in „Beste Sehschärfe“ (entspricht ≥ 10 ETDRS- Buchstaben)	53 ^k	14 (26,4)		29 ^k	5 (17,2)		1,53 [0,61; 3,83]; 0,42 ^l
CRW ^m	53 ⁱ	2 (3,8)		28 ⁱ	2 (7,1)		k.A.
Farbkontrastempfindlichkeit							
<i>Es liegen keine verwertbaren Daten vor.</i>							

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie RHODOS Endpunkt	
Visual Function Index (VF-14)	<i>Es liegen keine verwertbaren Daten vor.</i>

Nebenwirkungen

Studie RHODOS Endpunkt	Idebenon		Placebo		Idebenon vs. Placebo
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^h
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	55	49 (89,1)	30	26 (86,7)	1,26 [0,33; 4,85]; 0,737 ^j
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	55	1 (1,8)	30	1 (3,3)	0,55 [0,04; 8,41]; 1,00 ^j
Schwere unerwünschte Ereignisse					
	55	2 (3,6)	30	0 (0,0)	2,77 [0,14; 55,84]; 0,54 ^j
Unerwünschten Ereignisse mit Therapieabbruch					
	55	1 (1,8)	30	0 (0,0)	1,66 [0,07; 39,55]; 1,00 ^j
<p>^a Die Sicherheitspopulation umfasst alle randomisierten Patientinnen und Patienten.</p> <p>^b Keine Einschätzung aufgrund fehlender Ereignisse möglich.</p> <p>^c Analyse auf Basis aller randomisierten Personen. Zu Woche 24 lagen Werte im Idebenon-Arm von n = 52 und im Placebo-Arm von n = 27 vor.</p> <p>^d MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate und Behandlungsgruppe, Krankheitsgeschichte, Mutationstyp, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren.</p> <p>^e Primärer Endpunkt.</p> <p>^f Angabe lediglich verfügbar für ITT-Population mit Ausschluss von drei Patientinnen und Patienten mit fehlerhaften oder fehlenden Werten.</p> <p>^g Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart (mindestens 1,6 logMAR) oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR (innerhalb von on-chart). Es ist unklar, ob dabei als Komponenten die Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR in „Beste Verbesserung der Sehschärfe“ oder in „Beste Sehschärfe“ verwendet wurde.</p> <p>^h Post hoc berechnet.</p> <p>ⁱ Auswertung lediglich verfügbar für mITT-Population, die im Vergleich zur ITT-Population eine weitere Person aus dem Placebo-Arm mit Spontanheilung ausschließt.</p> <p>^j Exakter Test nach Fisher.</p> <p>^k Auswertung auf Basis der ITT-Population (Ausschluss dreier Personen aufgrund von unzureichenden Sehschärfedaten zu Baseline oder Woche 24).</p> <p>^l Exakter Test nach Fisher. A priori vorgesehen war ein stratifizierter Cochran–Mantel–Haenszel-Test.</p> <p>^m Verschlechterung um ≥ 10 Buchstaben oder zu off-chart.</p> <p>ⁿ Analyse gemäß MMRM (Observed cases: zu Woche 24 wurden zur jeweiligen Population für 6 Patienten Daten imputiert).</p> <p>Verwendete Abkürzungen: CRR: klinisch relevante Verbesserung; CRW: klinisch relevante Verschlechterung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels; (m)ITT: (modified) Intention to treat; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.</p>					

Studie LEROS: Idebenon; prospektiv, nicht-kontrolliert, Interventionsstudie

Mortalität

Studie LEROS Endpunkt	Idebenon	
	N	Todesfälle n (%)
Gesamt mortalität	196	1 (0,5)

Morbidität

Studie LEROS Endpunkt	Idebenon				
	Baseline	Monat 6	Monat 12	Monat 18	Monat 24
	n (%) MW (SD) Median (min; max)				
Veränderung der besten Sehschärfe^a (Sicherheitspopulation, N = 198^c)					
Sehschärfe im besten Auge (logMAR)	196 (98,9) 1,15 (0,60) 1,32 (-0,14; 1,80)	171 (86,4) 1,17 (0,62) 1,38 (-0,20; 1,80)	151 (76,2) 1,11 (0,61) 1,28 (-0,20; 1,80)	141 (71,2) 1,05 (0,62) 1,22 (-0,16; 1,80)	125 (63,1) - ^b - ^b
Veränderung zu Baseline (logMAR)	/	71 (86,4) 0,00 (0,42) 0,00 (-1,20; 1,70)	151 (76,2) -0,06 (0,52) -0,06 (-1,74; 1,90)	141 (71,2) -0,12 (0,51) -0,08 (-1,78; 1,84)	- ^b
Veränderung innerhalb des besten Baseline-Auges^a (mITT-Population, N = 181^d)					
Sehschärfe im besten Auge (logMAR)	Keine Angabe	166 (91,7) 1,26 (0,54) 1,41 (-0,12; 1,80)	147 (81,2) 1,27 (0,52) 1,42 (-0,12; 1,80)	k.A.	122 (67,4) - ^b - ^b
	Baseline	Monat 6	Monat 12	Monat 18	Monat 24
	n (%) MW (SD) Median (min; max)	n (%) LS Mean [95% KI] ^e (Veränderung in Buchstaben) p-Wert ^e	n (%) LS Mean [95% KI] ^e (Veränderung in Buchstaben) p-Wert ^e	n (%) MW (SD) Median (min; max)	n (%) MW (SD) Median (min; max)
Veränderung zu Baseline (logMAR)	/	166 (91,7) -0,07 [-0,13; - 0,01] (+3 Buchstaben) 0,0287	147 (81,2) -0,17 [-0,25; - 0,09] (+8 Buchstaben) < 0,0001	k.A.	- ^b

Studie LEROS Endpunkt	Idebenon	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Sehschärfe (logMAR) – Responderanalysen^f		
Monat 6		
CRR 0,2 ^g	166 ⁱ	41 (20,9)
CRR 0,3 ^g	166 ⁱ	29 (14,8)
Verbesserung $\geq 0,2$ logMAR (entspricht ≥ 10 ETDRS-Buchstaben)	166 ⁱ	37 (18,9)
Off-chart zu on-chart	166 ⁱ	14 (7,1)
CRW ^h	128 ^j	33 (16,8)
Monat 12		
CRR 0,2 ^g	147 ⁱ	58 (29,6)
CRR 0,3 ^g	147 ⁱ	45 (23,0)
Off-chart zu on-chart	147 ⁱ	18 (9,2)
CRW ^h	118 ^j	26 (13,3)
Monat 18		
Off-chart zu on-chart	141 ⁱ	20 (10,2)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie LEROS Endpunkt
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht erhoben.</i>

Nebenwirkungen

Studie LEROS Endpunkt	Idebenon	
	N ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)	198	154 (77,8)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^k	198	27 (13,6)
Schwere unerwünschte Ereignisse	198	13 (6,6)
Unerwünschte Ereignisse mit Therapieabbruch	198	10 (5,1)
unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz ≥ 10 % nach MedDRA-Systemorganklasse		

Studie LEROS Endpunkt	Idebenon	
	N ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Preferred Term		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	198	72 (36,4)
Nasopharyngitis	198	33 (16,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	198	65 (32,8)
Erkrankungen des Nervensystems	198	53 (26,8)
Kopfschmerzen	198	37 (18,7)
Untersuchungen	198	53 (26,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	198	32 (16,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	198	29 (14,6)
Psychiatrische Erkrankungen	198	29 (14,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	198	25 (12,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	198	20 (10,1)
<p>^a Post hoc ausgewertet.</p> <p>^b Anteil vorhandener Werte zu gering im Vergleich zu ITT.</p> <p>^c Alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten.</p> <p>^d Alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden mit Mutationstyp (G11778A, G3460A und T14484C), die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten und mit mindestens einer Messung der Sehschärfe nach Baseline.</p> <p>^e Angaben zum MMRM (mit Behandlungsgruppe, Geschlecht, Sehschärfe zu Studienbeginn und Mutation als Faktoren) aus dem Modul 4. Dort wurde die Mittelwertdifferenz im Vergleich zur historischen Kontrolle geschätzt.</p> <p>^f Nur vorhandene Angaben dargestellt.</p> <p>^g Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart (mindestens 1,6 logMAR) oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR bzw. 0,3 logMAR (innerhalb von on-chart).</p> <p>^h Verschlechterung um ≥ 10 Buchstaben oder zu off-chart.</p> <p>ⁱ Auswertung in der mITT-Population (N = 181).</p> <p>^j Der höhere Anteil fehlender Werte im Vergleich zu CRR könnte durch den Ausschluss von Personen, die zu Baseline bereits off-chart lagen und damit keine Möglichkeit zur Verschlechterung hatten, begründet sein. Angaben dazu konnten jedoch nicht identifiziert werden.</p> <p>^k Diese Angabe aus dem Studienbericht umfasst keine Todesfälle. Dies entspricht nicht der a priori festgelegten Operationalisierung. Im Verlauf der Studie LEROS trat ein Todesfall auf. Im Modul 4 sind die Angaben für schwere UE und SUE im Vergleich zu den hier präsentierten Angaben (aus dem Studienbericht) vertauscht: dort werden schwere UE für n = 27 und SUE für n = 13 berichtet.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: CRR: klinisch relevante Verbesserung; CRW: klinisch relevante Verschlechterung; (m)ITT: (modified) Intention to treat; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels; LS: Least Squares; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung</p>		

Studie PAROS: Idebenon; prospektiv, nicht-kontrolliert, registerbasierte Unbedenklichkeitsstudie (PASS-Studie)

Mortalität

Studie PAROS Endpunkt	Idebenon	
	N	Todesfälle n (%)
Gesamtmortalität	224	1 (0,4)

Morbidität

Studie PAROS Endpunkt	Idebenon
Sehschärfe	<i>Es liegen keine verwertbaren Daten vor.</i>
Gesichtsfeldbestimmung	<i>Es liegen keine verwertbaren Daten vor.</i>
Farbkontrastempfindlichkeit	<i>Es liegen keine verwertbaren Daten vor.</i>

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie PAROS Endpunkt
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht erhoben.</i>

Nebenwirkungen

Studie PAROS Endpunkt	Idebenon	
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)	224	130 (58,0)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ^b	224	26 (11,6)
Schwere unerwünschte Ereignisse ^b	224	12 (5,4)
Unerwünschte Ereignisse mit Therapieabbruch	224	34 (15,2)
Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz \geq 10 % nach MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	224	34 (15,2)
Arzneimittel unwirksam	224	27 (12,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	224	36 (16,1)
Untersuchungen	224	29 (12,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	224	24 (10,7)

Studie PAROS Endpunkt	Idebenon	
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<p>^a Alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten.</p> <p>^b Angaben aus Modul 4. Die Angaben im Studienbericht umfassen keine Todesfälle. Dies entspricht nicht der a priori festgelegten Operationalisierung (siehe Kapitel 2.3.4 Sicherheit). Im Verlauf der Studie PAROS trat ein Todesfall auf (siehe Kapitel 2.3.1 Mortalität), sodass die Angaben aus Modul 4 eine Person mehr umfassen als die Angaben aus dem Studienbericht.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities</p>		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Jugendliche und Erwachsene mit Sehstörungen aufgrund von Leberscher hereditärer Optikusneuropathie (LHON)

ca. 1400 – 3000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Raxone (Wirkstoff: Idebenon) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. August 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/raxone-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung sollte durch in der Behandlung von Leberscher Hereditärer Optikusneuropathie (LHON) erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Jugendliche und Erwachsene mit Sehstörungen aufgrund von Leberscher hereditärer Optikusneuropathie (LHON)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Idebenon	55 261,85 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. September 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken