



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Idebenon

Vom 17. März 2016

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	2
1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	9
4. Verfahrensablauf	9
5. Beschluss	11
6. Anhang	17
B. Bewertungsverfahren	21
1. Bewertungsgrundlagen	21
2. Bewertungsentscheidung	21
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	23
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	24
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	27
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	28
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	28
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	28
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	30
5.1 Stellungnahme der Santhera Pharmaceuticals	30
5.2 Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e. V.	46
5.3 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	57
5.4 Stellungnahme Professor Dr. Klopstock	61
D. Anlagen	68
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	68

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

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

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

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Idebenon ist der 1. Oktober 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 30. September 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Idebenon zur Behandlung von Sehestörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Leberscher Hereditärer Optikusneuropathie (LHON) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Januar 2016 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G15-11) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Idebenon nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Idebenon (Raxone®) gemäß Fachinformation:

Idebenon (Raxone®) wird zur Behandlung von Sehestörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Leberscher Hereditärer Optikusneuropathie (LHON) angewendet.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Idebenon wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die pivotale RHODOS Studie vorgelegt. Weiterhin legte der pharmazeutische Unternehmer die supportiven Untersuchungen RHODOS Observational Follow-Up (RHODOS-OFU), Expanded Access Program (EAP) und einen historischen Case Record Survey (CRS) vor. Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird die

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Studie RHODOS zugrunde gelegt. RHODOS-OFU, EAP und der CRS können nicht berücksichtigt werden, weil sie über die RHODOS-Studie hinaus keine Aussagen zulassen.

Bei der RHODOS Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte parallele Phase-II-Studie, in die insgesamt 85 Patienten im Alter von 14 bis 65 Jahren mit Leberscher Hereditärer Optikusneuropathie (LHON) im Verhältnis 2:1 eingeschlossen wurden. In der Studie wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Idebenon gegenüber Placebo untersucht. Die Patienten im Interventionsarm erhielten entsprechend der Fachinformation eine tägliche Dosierung von dreimal 300 mg Idebenon. Die Studiendauer betrug 24 Wochen.

Im Rahmen der RHODOS Studie erhobene Endpunkte waren u.a. die beste Verbesserung der Sehschärfe in jeweils einem Auge nach 24 Wochen (primärer Endpunkt), die Veränderung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen Behandlungsdauer, die Veränderung der Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn nach 24 Wochen sowie die Farbkontrastsensitivität. Weiterhin wurden unerwünschte Ereignisse sowie die Lebensqualität als Endpunkte erfasst.

Die Datenanalyse der die Sehschärfe betreffenden Endpunkte erfolgte zum Studienende nach 24 Wochen und basiert auf einer ITT-Population mit 82 Patienten.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Idebenon wie folgt bewertet: Es liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Idebenon auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Indikation, dass ein Vorteil hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte von Idebenon gegenüber Placebo nicht gezeigt werden konnte, so dass eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.

Der Ausschluss von drei Patienten mit fehlerhaften Messwerten² vor der Entblindung aus der Analyse stellt eine Abweichung vom ITT-Prinzip dar und wird kritisch beurteilt.

Weiterhin steht der post-hoc Ausschluss eines weiteren Patienten aus der ITT Analyse aufgrund einer Visusbesserung vor Behandlungsbeginn (Darstellung als modifizierte ITT, mITT) im Widerspruch zum ITT-Prinzip und ist aus methodischer Sicht als fragwürdig zu bewerten. Diese Analysen wurden in Analogie zur Sichtweise der EMA als methodisch nicht adäquat beurteilt und fanden demzufolge keine Beachtung.

Darüber hinaus werden die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Responsekriterien für den Niedrigvisusbereich aufgrund fehlender Validierungsstudien und unklarer klinischer Relevanz als nicht angemessen erachtet und dementsprechend nicht berücksichtigt.

Mortalität

In der Studie RHODOS wurden keine Todesfälle beobachtet.

Zusammengenommen kann hinsichtlich der Mortalität aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Morbidität

² Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren

Beste Verbesserung der Sehschärfe nach 24 Wochen

Die „beste Verbesserung der Sehschärfe nach 24 Wochen“, primärer Endpunkt der Studie RHODOS, war definiert als die beste Verbesserung der Sehschärfe in jeweils einem Auge der Patienten, gemessen an der Veränderung in logMAR zwischen Studienbeginn und Woche 24.

Hinsichtlich des Endpunktes Beste Verbesserung der Sehschärfe nach 24 Wochen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt.

Veränderung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen

Die „Veränderung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen“ war definiert die Sehschärfe des besten Auges zu Woche 24 im Vergleich zur Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn. Hinsichtlich des Endpunktes Veränderung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt.

Veränderung der Sehschärfe des besten Auges (zu Studienbeginn) nach 24 Wochen

Die Veränderung der Sehschärfe des besten Auges nach 24 Wochen war definiert als die Veränderung desjenigen Auges, welches zu Studienbeginn die beste Sehschärfe aufwies, gemessen in Woche 24. Hinsichtlich des Endpunktes Veränderung der Sehschärfe des besten Auges nach 24 Wochen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt.

Insgesamt ist es bezogen auf die Sehschärfeendpunkte fraglich, inwieweit die Erfassung der Sehschärfe im Anwendungsgebiet die Symptome der Erkrankung umfassend abbildet.

Veränderung der Farbkontrastsensitivität nach 24 Wochen

Bei diesem Endpunkt wurde die Farbkontrastsensitivität für die Farben Rot-Grün (Protan) und Gelb-Blau (Tritan) erfasst, jedoch nur in einem Studienzentrum, so dass lediglich Ergebnisse für eine Subgruppe vorliegen. Zudem basiert die Analyse auf der Anzahl an Augen. Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Farbkontrastsensitivität bleibt unklar.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen hinsichtlich der Wahrnehmung von Rot-Grün. Bezüglich der Wahrnehmung der Farben Gelb-Blau zeigte sich im untersuchten Studienzentrum ein statistisch signifikant vorteiliger Effekt von Idebenon gegenüber Placebo.

Die geschätzte Differenz zwischen den Gruppen betrug $-13,63 \pm 5,05$ (95 % KI: $[-23,61; -3,66]$; $p = 0,008$); diese war auf eine Abnahme der Farbkonfusion in der Idebenon- und auf eine entgegengesetzte Veränderung nach 24 Wochen in der Placebo- Gruppe zurückzuführen.

Zusammengenommen kann hinsichtlich der Morbidität aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Lebensqualität

Bezüglich der Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten vor.

Nebenwirkungen

Hinsichtlich der Nebenwirkungen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Idebenon- und Placebo-behandelten Patientengruppe festgestellt.

Zusammengenommen kann hinsichtlich der Nebenwirkungen aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Fazit

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse kommt der G-BA zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Endpunkte zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

Befristung:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Idebenon findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Diese ergeben sich aus den mit der Zulassung von Idebenon verbundenen Auflagen.

Erfüllung der mit der Zulassung verbundenen Auflagen:

Das Arzneimittel Raxone® mit dem Wirkstoff Idebenon wurde von der zuständigen Zulassungsbehörde, der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen gemäß Art. 14 Abs. 8 Verordnung (EG) 726/2004 iVm Artikel 22 der Richtlinie 2001/83/EG .

Demnach kann in Ausnahmefällen und nach Konsultation des Antragstellers die Genehmigung für das Inverkehrbringen unter bestimmten Bedingungen, die insbesondere die Sicherheit des Arzneimittels, die Information der zuständigen Behörden über alle Zwischenfälle im Zusammenhang mit seiner Anwendung und die zu ergreifenden Maßnahmen betreffen, erteilt werden. Die Genehmigung für das Inverkehrbringen kann nur erteilt werden, wenn der Antragsteller nachweisen kann, dass er aus objektiven und nachprüfbaren Gründen keine vollständigen Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels bei bestimmungsgemäßem Gebrauch zur Verfügung stellen kann, und muss auf einem der in Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG genannten Gründe beruhen. Die Aufrechterhaltung der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist von der jährlichen Neubeurteilung dieser Bedingungen abhängig.

Aus diesem Grund hat die EMA die Zulassung von Idebenon mit der Auflage verbunden, dass der pharmazeutische Unternehmer der Zulassungsbehörde weitere umfassende klinische Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels Idebenon zur Prüfung vorlegt. Hierzu soll er ein Register einrichten (s. EPAR zu Raxone®, Seite 80), um primär Daten zur Langzeitsicherheit zu erfassen.

Zum Ablauf der Befristung sind dem G-BA die von der EMA nachgeforderten Daten und weitere Evidenz vorzulegen, die eine sicherere Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bei einer langfristigen Therapie mit Idebenon ermöglichen und geeignet sind, den in den vorstehenden Ausführungen beschriebenen Unsicherheiten im Hinblick auf die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens abzuhelpen.

Hierfür wird insgesamt eine Frist von 2 Jahren als angemessen erachtet.

Zu konkreten Anforderungen seitens des G-BA an die zum Fristablauf vorzulegenden Daten kann der pharmazeutische Unternehmer eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA anfordern.

Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Idebenon erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier für das Arzneimittel Idebenon einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Idebenon aus anderen Gründen zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die in der Bewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Dies entspricht ca. 1 500 - 3 000 Patienten, wobei der obere Wert der Spanne mit Unsicherheit behaftet ist.

2.3 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: 18. Januar 2016): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003834/WC500193836.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung sollte durch einen in der Therapie von Leberscher Hereditärer Optikusneuropathie (LHON) erfahrenen Arzt erfolgen.

Es liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien über eine kontinuierliche Behandlung mit Idebenon über einen längeren Zeitraum als sechs Monate vor.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Dies bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Krankheit nicht möglich war, vollständige Informationen über das Arzneimittel zu erlangen. Die EMA wird sämtliche neuen Informationen prüfen, die verfügbar gemacht werden, und die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gegebenenfalls aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2016).

Kosten der Arzneimittel:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch an Filmtabletten ermittelt.

Es wurde die in der Fachinformation empfohlene tägliche Einnahme von sechsmal 150 mg Filmtabletten (gesamt 900 mg täglich) als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Behandlungsdauer:

In der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien über eine kontinuierliche Behandlung mit Idebenon über einen längeren Zeitraum als sechs Monate vorliegen. Es wird jedoch keine maximale Therapiedauer angegeben. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Idebenon	3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag (mg)	Menge pro Packung (Filmtabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Filmtabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Idebenon	150	6 x 150	180	2 190

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Idebenon	8637,22 €	8142,75 € [1,77 € ¹ ; 492,70 € ²]
Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2016		
¹ Rabatt nach 130 SGB V		
² Rabatt nach § 130a SGB V		

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. September 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 30. September 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Idebenon ist der 1. Oktober 2015.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 4. Januar 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Januar 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Februar 2016 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. März 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. März 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. August 2015	Beratung zum Verfahren der Nutzenbewertung
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	22. Dezember 2015	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	2. Februar 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. Februar 2016 1. März 2016	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. März 2016	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	17. März 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idebenon

Vom 17. März 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. März 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Februar 2016 (BAnz AT 22.04.2016 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Idebenon wie folgt ergänzt:

Idebenon

Beschluss vom: 17. März 2016

In Kraft getreten am: 17. März 2016

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 08.September 2015):

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

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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 10 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) 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.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Nicht Quantifizierbar

Studienergebnisse der RHODOS-Studie nach Endpunkten:³

Mortalität				
Es wurden keine Ereignisse beobachtet.				
Morbidity				
Endpunkt	Geschätzte Veränderung ^a [95%-KI] (Veränderung in Buchstaben)		Geschätzte Differenz ^a Mittelwert ± Standardfehler [95%-KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert
	Idebenon	Placebo	Idebenon vs. Placebo	
Beste Verbesserung der Sehschärfe nach 24 Wochen ^{b,c,d}				
N ^e	53	29		
Woche 24	-0,135 [-0,216 ; -0,054] (+6 Buchstaben)	-0,071 [-0,176 ; 0,034] (+3 Buchstaben)	-0,064 ± 0,061 [-0,184 ; 0,055] (3 Buchstaben)	0,291
Veränderung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen ^{b,d}				
N ^f	53	29		
Woche 24	-0,035 [-0,126; 0,055] (+1 Buchstabe)	0,085 [-0,032; 0,203] (-4 Buchstaben)	-0,120 ± 0,068 [-0,255; 0,014] (6 Buchstaben)	0,078
Veränderung der Sehschärfe des besten Auges (zu Studienbeginn) nach 24 Wochen ^{b,d}				
N ^e	53	29		
Woche 24	-0,030 [-0,120; 0,060] (+1 Buchstabe)	0,098 [-0,020; 0,215] (-4 Buchstaben)	-0,128 ± 0,068 [-0,262; 0,006] (6 Buchstaben)	0,061
Endpunkt	Geschätzte Veränderung ^a [95%-KI]		Geschätzte Differenz ^a Mittelwert ± Standardfehler [95%-KI]	p-Wert
	Idebenon	Placebo	Idebenon vs. Placebo	
Veränderung der Protan- und Tritan-Farb Wahrnehmung (Farbkontrastsensitivität) seit Studienbeginn ^{b,d,g}				
N ^g	54	22		
Protan (% Farbkonfusion)				
Woche 24	1,37 [-4,67; 7,41]	5,25 [-2,47; 12,97]	-3,88 ± 3,28 [-10,37; 2,60]	0,239
Tritan (% Farbkonfusion)				
Woche 24	-7,27 [-16,63; 2,09]	6,36 [-5,58; 18,30]	-13,63 ± 5,05 [-23,61; -3,66]	0,008
Lebensqualität				
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.				

³ Daten aus der Studie RHODOS aus der Nutzenbewertung des G-BA vom 4. Januar 2016.

Nebenwirkungen	Idebenon (N=55) n (%)	Placebo (N=30) n (%)	RR [95%-KI] ^h ARR [95%-KI] ^h	p-Wert ⁱ
Patienten mit mind. einem UE	49 (89,1)	26 (86,7)	1,26 [0,33; 4,85] 0,02 [-0,12; 0,17]	0,737
Davon Patienten mit mind. einem behandlungsbedingten UE	4 (7,3)	1 (3,3)	2,27 [0,24; 21,33] 0,04 [-0,05; 0,13]	0,652
Patienten mit mind. einem schweren UE	2 (3,6)	0	2,85 [0,13; 61,33] 0,04 [-0,03; 0,11]	0,538
Davon Patienten mit mind. einem schweren behandlungsbedingten UE	1 (1,8)	0	1,68 [0,07; 42,49] 0,02 [-0,04; 0,08]	1,000
Patienten mit mind. einem SUE ^j	1 (1,8)	1 (3,3)	0,54 [0,03; 8,90] -0,02 [-0,09; 0,06]	1,000
Tod	0	0	nicht schätzbar	
Patienten mit UE, das zum Therapieabbruch geführt hat ^k	1 (1,8)	0	1,68 [0,07; 42,49] 0,02 [-0,04; 0,08]	1,000
Patienten mit SUE, das zum Therapieabbruch geführt hat ^k	0	0	nicht schätzbar	

a Analyse gemäß MMRM (Observed cases: zu Woche 24 wurden zur jeweiligen Population für 6 Patienten Daten imputiert).

b ANCOVA-Modell

c primärer Endpunkt der Studie Rhodos

d Ausschluss von drei Patienten von der Analyse aufgrund von unzureichenden Sehschärfedaten zu Baseline oder Woche 24

e N = Anzahl Patienten in der Analyse

f N = Anzahl Augen/Patienten in der Analyse

g monozentrische Erhebung; N = Anzahl Augen in der Analyse

h vom pU zusätzlich im Dossier angegeben. Diese Angaben finden sich nicht im Studienbericht.

i Exakter Test nach Fisher

j SOC und PT

k Therapieabbrüche aufgrund von UE nach 24 Wochen

Verwendete Abkürzungen:

ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten bzw. Augen in der Analyse; n: Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

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

ca. 1 500 - 3 000 Patienten

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: 18. Januar 2016): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003834/WC500193836.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung sollte durch einen in der Therapie von Leberscher Hereditärer Optikusneuropathie (LHON) erfahrenen Arzt erfolgen.

Es liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien über eine kontinuierliche Behandlung mit Idebenon über einen längeren Zeitraum als sechs Monate vor.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Dies bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Krankheit nicht möglich war, vollständige Informationen über das Arzneimittel zu erlangen. Die EMA wird sämtliche neuen Informationen prüfen, die verfügbar gemacht werden, und die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gegebenenfalls aktualisieren.

Therapiekosten

Jahrestherapiekosten⁴:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Idebenon	99 070,13 €

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 17. März 2016 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. April 2018 befristet.

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

Berlin, den 17. März 2016

⁴ Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, Stand Lauer-Taxe: 1.02.2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger

**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Idebenon**

Vom 17. März 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. März 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Februar 2016 (BANz AT 22.04.2016 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Idebenon wie folgt ergänzt:

Idebenon

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. September 2015):

Idebenon (Raxone®) wird zur Behandlung von Sehestörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Leberscher Hereditärer Optikusneuropathie (LHON) angewendet.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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

Ausmaß des Zusatznutzens:

Nicht quantifizierbar

Studienergebnisse der RHODOS-Studie nach Endpunkten:¹

Mortalität

Es wurden keine Ereignisse beobachtet.

Morbidität

Endpunkt	Geschätzte Veränderung ^a [95 %-KI] (Veränderung in Buchstaben)		Geschätzte Differenz ^a Mittelwert ± Standardfehler [95 %-KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert
	Idebenon	Placebo	Idebenon vs. Placebo	
	Beste Verbesserung der Sehschärfe nach 24 Wochen ^{b, c, d}			
N ^e	53	29		
Woche 24	-0,135 [-0,216; -0,054] (+ 6 Buchstaben)	-0,071 [-0,176; 0,034] (+ 3 Buchstaben)	-0,064 ± 0,061 [-0,184; 0,055] (3 Buchstaben)	0,291
Veränderung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen ^{b, d}				
N ^f	53	29		
Woche 24	-0,035 [-0,126; 0,055] (+ 1 Buchstabe)	0,085 [-0,032; 0,203] (- 4 Buchstaben)	-0,120 ± 0,068 [-0,255; 0,014] (6 Buchstaben)	0,078

¹ Daten aus der Studie RHODOS aus der Nutzenbewertung des G-BA vom 4. Januar 2016.



Endpunkt	Geschätzte Veränderung ^a [95 %-KI] (Veränderung in Buchstaben)		Geschätzte Differenz ^a Mittelwert ± Standardfehler [95 %-KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert	
	Idebenon	Placebo	Idebenon vs. Placebo		
Veränderung der Sehschärfe des besten Auges (zu Studienbeginn) nach 24 Wochen ^{b, d}					
N ^e	53	29			
Woche 24	-0,030 [-0,120; 0,060] (+ 1 Buchstabe)	0,098 [-0,020; 0,215] (- 4 Buchstaben)	-0,128 ± 0,068 [-0,262; 0,006] (6 Buchstaben)	0,061	
Endpunkt	Geschätzte Veränderung ^a [95 %-KI]		Geschätzte Differenz ^a Mittelwert ± Standardfehler [95 %-KI]	p-Wert	
	Idebenon	Placebo	Idebenon vs. Placebo		
Veränderung der Protan- und Tritan-Farbwahrnehmung (Farbkontrastsensitivität) seit Studienbeginn ^{b, d, g}					
N ^g	54	22			
Protan (% Farbkonfusion)					
Woche 24	1,37 [-4,67; 7,41]	5,25 [-2,47; 12,97]	-3,88 ± 3,28 [-10,37; 2,60]	0,239	
Tritan (% Farbkonfusion)					
Woche 24	-7,27 [-16,63; 2,09]	6,36 [-5,58; 18,30]	-13,63 ± 5,05 [-23,61; -3,66]	0,008	
Lebensqualität					
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.					
Nebenwirkungen		Idebenon (N = 55) n (%)	Placebo (N = 30) n (%)	RR [95 %-KI] ^h ARR [95 %-KI] ^h	p-Wert ⁱ
Patienten mit mind. einem UE		49 (89,1)	26 (86,7)	1,26 [0,33; 4,85] 0,02 [-0,12; 0,17]	0,737
Davon Patienten mit mind. einem behandlungsbedingten UE		4 (7,3)	1 (3,3)	2,27 [0,24; 21,33] 0,04 [-0,05; 0,13]	0,652
Patienten mit mind. einem schweren UE		2 (3,6)	0	2,85 [0,13; 61,33] 0,04 [-0,03; 0,11]	0,538
Davon Patienten mit mind. einem schweren behandlungsbedingten UE		1 (1,8)	0	1,68 [0,07; 42,49] 0,02 [-0,04; 0,08]	1,000
Patienten mit mind. einem SUE ^j		1 (1,8)	1 (3,3)	0,54 [0,03; 8,90] -0,02 [-0,09; 0,06]	1,000
Tod		0	0	nicht schätzbar	
Patienten mit UE, das zum Therapieabbruch geführt hat ^k		1 (1,8)	0	1,68 [0,07; 42,49] 0,02 [-0,04; 0,08]	1,000
Patienten mit SUE, das zum Therapieabbruch geführt hat ^k		0	0	nicht schätzbar	

^a Analyse gemäß MMRM (Observed cases: zu Woche 24 wurden zur jeweiligen Population für sechs Patienten Daten imputiert)

^b ANCOVA-Modell

^c primärer Endpunkt der Studie Rhodos

^d Ausschluss von drei Patienten von der Analyse aufgrund von unzureichenden Sehschärfe- und Baseline- oder Woche 24

^e N = Anzahl Patienten in der Analyse

^f N = Anzahl Augen/Patienten in der Analyse

^g monozentrische Erhebung; N = Anzahl Augen in der Analyse

^h vom pU zusätzlich im Dossier angegeben. Diese Angaben finden sich nicht im Studienbericht.

ⁱ Exakter Test nach Fisher

^j SOC und PT

^k Therapieabbrüche aufgrund von UE nach 24 Wochen

Verwendete Abkürzungen:

ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten bzw. Augen in der Analyse; n: Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term;
RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis



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

ca. 1 500 bis 3 000 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: 18. Januar 2016): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003834/WC500193836.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung sollte durch einen in der Therapie von Leberscher Hereditärer Optikusneuropathie (LHON) erfahrenen Arzt erfolgen.

Es liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien über eine kontinuierliche Behandlung mit Idebenon über einen längeren Zeitraum als sechs Monate vor.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Dies bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Krankheit nicht möglich war, vollständige Informationen über das Arzneimittel zu erlangen. Die EMA wird sämtliche neuen Informationen prüfen, die verfügbar gemacht werden, und die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gegebenenfalls aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten²:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Idebenon	99 070,13 €

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. März 2016 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. April 2018 befristet.

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

Berlin, den 17. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

² Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2016

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Idebenon ist der 1. Oktober 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 1. Juni 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Idebenon zur Behandlung der Leberschen hereditären Optikusneuropathie (LHON) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G15-11) beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Januar 2016 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Olaparib nicht abgestellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels".

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2 „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idebenon - Gemeinsamer ...

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/192/>

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- Idebenon



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idebenon

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Idebenon
- **Handelsname:** Raxone®
- **Therapeutisches Gebiet:** Lebersche hereditäre Optikusneuropathie (LHON) (Augenerkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Santhera Pharmaceuticals
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2015
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 04.01.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.01.2016
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-10-01-D-191)

- [Modul 1 \(188.4 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1154/2015-09-30_Modul1_Idebenon.pdf)
- [Modul 2 \(134.5 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1155/2015-09-30_Modul2_Idebenon.pdf)

- [Modul 3 \(430.9 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1156/2015-09-30_Modul3A_idebenon.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1156/2015-09-30_Modul3A_idebenon.pdf)
- [Modul 4 \(2.1 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1157/2015-09-30_Modul4A_idebenon.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1157/2015-09-30_Modul4A_idebenon.pdf)
- [Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerFO \(41.1 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1159/Unterlage-nach-5Kapitel-%C2%A717-Abs1-VerfO_idebenon.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1159/Unterlage-nach-5Kapitel-%C2%A717-Abs1-VerfO_idebenon.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 04.01.2016 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(1.3 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1158/2015-12-21_idebenon_Nutzenbewertung-G-BA.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1158/2015-12-21_idebenon_Nutzenbewertung-G-BA.pdf)
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(148.0 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1160/2015-12-17_idebenon_Bewertung-der-Therapiekosten-und-Patientenzahlen-IQWiG.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1160/2015-12-17_idebenon_Bewertung-der-Therapiekosten-und-Patientenzahlen-IQWiG.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.01.2016
- Mündliche Anhörung: 09.02.2016

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Idebenon - 2015-10-01-D-191*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **25.01.2016** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>)) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Idebenon - 2015-10-01-D-191* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist

ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.02.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.02.2016 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09.02.2016 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Idebenon

Stand: 01.02.2016

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Santhera Pharmaceuticals	24.01.2016
Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG)/ Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA)	25.01.2016
Verband der pharmazeutischen Industrie (vfa)	25.01.2016
Prof. Dr. med. Thomas Klopstock (Klinikum der Universität München)	25.01.2016

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Santhera Pharmaceuticals	Weber, Hr. Dr.
Santhera Pharmaceuticals	Schupp, Hr. Dr.
Santhera Pharmaceuticals	Meier, Hr. Dr.
Santhera Pharmaceuticals	Volmer, Hr. Dr.
Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft	Ziemssen, Hr. Prof. Dr.
Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft	Rüther, Hr. Prof. Dr.
Verband der pharmazeutischen Industrie	Werner, Hr. Dr.
Verband der pharmazeutischen Industrie	Rasch, Hr. Dr.
Klinikum der Universität München	Klopstock, Hr. Prof. Dr.

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Santhera Pharmaceuticals						
Weber, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schupp, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Meier, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Volmer, Hr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft						
Ziemssen, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Rüther, Hr. Prof. Dr.	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Verband der pharmazeutischen Industrie						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Klinikum der Universität München						
Klopstock, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Santhera Pharmaceuticals

Datum	24.01.2016
Stellungnahme zu	Idebenon/Raxone®
Stellungnahme von	Santhera Pharmaceuticals

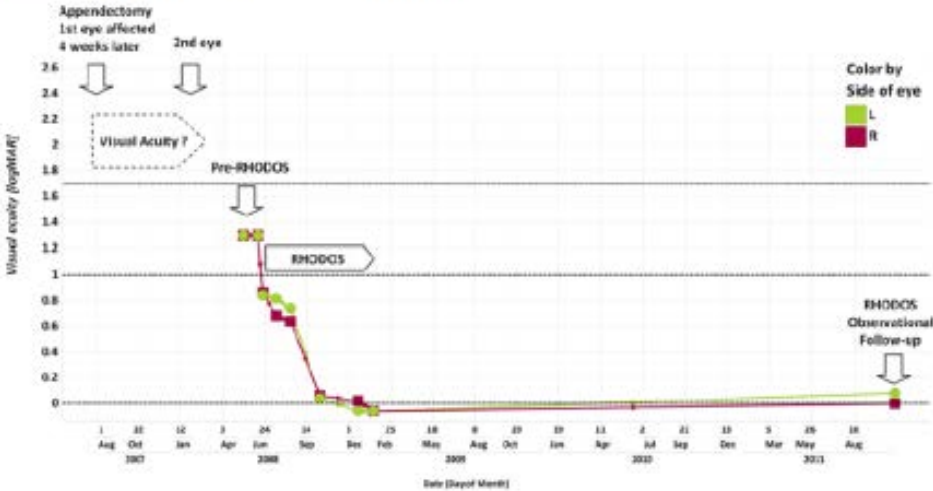
Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 04.01.2016 ist im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V die Bewertung des Arzneimittels für seltene Leiden (Bewertung nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO) mit dem Wirkstoff Idebenon (Handelsname: Raxone®) veröffentlicht worden. Der pharmazeutische Unternehmer Santhera möchte zu folgenden Punkten Stellung nehmen: 1. mITT-Population / Natural History Confounder Bei der Auswertung der Daten aus der RHODOS-Studie wurde für alle prä-spezifizierten Endpunkte neben der ITT-Population auch die mITT-Population ausgewertet. Hierbei wurde ein Patient als ‚Natural History Confounder‘ aus der Placebo-Gruppe ausgeschlossen. In der Bewertung des G-BA heißt es hierzu: <i>Insgesamt wird der Ausschluss einzelner Patienten von der statistischen Analyse aus methodischer Sicht kritisch gesehen und kann aus den Unterlagen des pU nicht vollständig nachvollzogen werden. Dies betrifft insbesondere den nachträglichen Ausschluss des Patienten mit einer spontanen Sehkrafterholung, da dieser Patient anfangs die Einschlusskriterien der Studie erfüllte und adäquat randomisiert wurde. [1]</i> Grundsätzlich stimmt Santhera mit dem G-BA überein, dass der Ausschluss	<i>Der post-hoc Ausschluss eines Patienten aus der ITT Analyse aufgrund einer Visusbesserung vor Behandlungsbeginn (Darstellung als modifizierte ITT, mITT) steht im Widerspruch zum ITT-Prinzip und ist aus methodischer Sicht als fragwürdig zu bewerten. Diese Analysen wurden in Analogie zur Sichtweise der EMA als methodisch nicht adäquat beurteilt und fanden demzufolge keine Beachtung.</i>

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eines einzelnen Patienten aus methodischer Sicht nicht standardkonform ist und kritisch begutachtet werden sollte. Daher wird der Ausschluss dieses Patienten genauer betrachtet, um zu erklären, warum dieses Vorgehen zu rechtfertigen ist. Es zeigte sich bei Patient ‚Nr. 23‘ ein völlig untypischer Krankheitsverlauf: Bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung der RHODOS-Studie konnte eine spontane Verbesserung der Sehfähigkeit festgestellt werden, die eigentlich einen Einschluss in die Studie hätte verhindern müssen. Zur Anamnese des Patienten ist bekannt, dass er nach einer Blinddarmoperation mit Komplikationen (Peritonitis) unter einem bilateralen Verlust der Sehfähigkeit litt. Dies wurde zunächst mit den verwendeten Anästhetika in Verbindung gebracht. Zusätzlich wurde bei ihm eine 11778G>A mtDNA-Mutation gefunden und folglich auf eine LHON-Erkrankung geschlossen. Nach Beginn des Prescreenings und noch vor dem offiziellen Einschluss in die RHODOS-Studie setzte eine Erholung des Visus ein, wobei sich die Sehfähigkeit des Patienten bis zur offiziellen Screening-Untersuchung schon um 5 Zeilen (= 25 Buchstaben) verbessert hatte. Innerhalb der ersten 25 Tage zwischen Screening und Baseline-Untersuchung zeigte sich eine weitere Verbesserung. In Woche 12 hatte der Patient wieder eine normale Sehschärfe erlangt, die bis zum Ende der Follow-up-Studie beibehalten wurde (Abbildung 1). Dieser Krankheitsverlauf entspricht nicht dem einer LHON-Erkrankung. [2]	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Figure 6 Long-term outcome of VA for Patient 23  Abbildung 1: Veränderung der Sehschärfe beider Augen des Patient 23 über die Zeit bis zur Nachuntersuchung am Ende der Follow-up-Studie [2] Über einen Zeitraum von 6 Monaten unter Placebo erlebte dieser Patient anstelle eines Fortschreitens des Sehverlusts bei natürlichem Erkrankungsverlauf eine Verbesserung der visuellen Leistung und war zum Zeitpunkt des Studienbeginns nicht therapiebedürftig. Patient ‚Nr. 23‘ ist folglich falsch eingeschlossen. Speziell bei kleinen Patientenpopulationen wie im vorliegenden Fall der LHON ist die Nicht- oder Berücksichtigung einzelner Patienten mit der Gefahr	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
des Verzerrungspotentials zu beachten, weshalb im vorliegenden Dossier jeweils immer beide Populationen (ITT und mITT) dargestellt wurden. Eine Feststellung des Zusatznutzens des CHMP erfolgte auf Basis der Gesamtschau der Daten – auch wenn die Robustheit der RHODOS-Daten kritisch diskutiert wurde. Die Analysen der ITT- und mITT-Populationen in Verbindung mit den Daten des EAP und CRS sind aus Sicht von Santhera eine geeignete Grundlage, die Beurteilung der Wirksamkeit zu erlauben. Daher sollten alle als Bezugspopulationen der Nutzenbewertung herangezogen werden. 2. Endpunkt ‚Anteil der Patienten mit CRR vom Nadir der Sehschärfe‘ ist bei der Bewertung nicht berücksichtigt worden Der Endpunkt ‚Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (CRR) vom Nadir der Sehschärfe‘ wurde vom G-BA mit der folgenden Begründung nicht berücksichtigt: <i>Bei der Erfassung des Endpunktes zum Anteil Patienten mit einer CRR vom Nadir fehlt vor allem ein Bezug zur Sehschärfe des Patienten zu Studienbeginn. Zudem kann der Nadir bei jedem Patienten unterschiedlich liegen und ist somit sehr individuell. Die Interpretierbarkeit der Ergebnisse der beiden Endpunkte wird insgesamt als fraglich angesehen und die Patientenrelevanz als unklar eingeschätzt. [1]</i> In der RHODOS-Studie war der Nadir der Sehschärfe definiert als die schlechteste Sehschärfe zu irgendeinem Zeitpunkt nach Studienbeginn. Diese	<i>Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird die Studie RHODOS zugrunde gelegt. RHODOS -OFU, EAP und der CRS können nicht berücksichtigt werden, weil sie über die RHODOS-Studie hinaus keine Aussagen zulassen.</i> <i>Die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Responsekriterien für den Niedrigvisusbereich werden aufgrund fehlender Validierungsstudien und unklarer klinischer Relevanz als nicht angemessen erachtet und dementsprechend nicht berücksichtigt.</i>

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wurde bei einem Patienten nur als schlechter im Verhältnis zum Studienbeginn angenommen, wenn eine klinisch relevante Verschlechterung (CRW) nach Studienbeginn eintrat. [3] Santhera stimmt der Einschätzung des G-BA zu, dass der Nadir „<i>bei jedem Patienten unterschiedlich liegen [kann] und ... somit sehr individuell [ist].</i>“ Dies schmälert jedoch nicht die Patientenrelevanz, da auch der Abfall der Sehschärfe nach Aufnahme in die Studie und nach Beginn der Therapie bereits positiv durch die Idebenon-Therapie beeinflusst werden kann. Unter Behandlung kann ein weiterer Verlust der Sehschärfe reduziert oder sogar verhindert werden. Verglichen mit unbehandelten Patienten kann dies zu einem besseren Nadir führen, der oberhalb des natürlicherweise erreichten liegt. Umgekehrt betrachtet wäre es verwerflich, auf das Erreichen des jeweils individuellen Nadir zu warten, bevor eine Therapie gestartet wird, weil potentiell vermeidbare neuronale Schädigungen im späteren Prozess revidiert werden müssten. Die Messung der CRR seit Studienbeginn würde dabei eine klinisch relevante Verbesserung nicht in vollem Umfang detektieren. Daher ist die im Dossier vorgelegte patientenbezogene Responderanalyse zur CRR vom Nadir als patientenrelevanter Endpunkt in die Nutzbewertung einzubeziehen. 3. Ergebnisse des HRQoL Fragebogens VF-14 sind in die Bewertung einbezogen worden Bei der Erstellung des Dossiers für Idebenon stand Santhera vor der Herausforderung, dass gemäß den Anforderungen an eine Bewertung von Arzneimitteln auch für seltene Leiden (Bewertung nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerO [4]) die Bewertung der Dimension Lebensqualität anhand von Instrumenten (Fragebögen) zu erfolgen hat, die für die Patientenpopulation validiert sind. Ein validierter Fragebogen stand jedoch nicht	<i>Ergebnisse zur Lebensqualität aus dem HRQoL VF 14 wurden in der Nutzenbewertung dargestellt, wurden aber für den Beschluss als nicht verwertbar beurteilt.</i>

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zur Verfügung, weshalb explorativ eine Messung mit Hilfe des Fragebogens VF-14 erfolgen sollte, der für Patienten mit einer Operation des Grauen Stars entworfen wurde [5]. Bereits in der o. g. Indikation stellte sich nach Studienbeginn heraus, dass selbst in einer großen Fallzahl von 766 Patienten nur eine moderate Korrelation mit der Sehschärfe des besseren Auges gezeigt werden konnte, welche das Instrument aus Sicht von Santhera als weder validiert noch geeignet erscheinen lassen, die Auswirkung der LHON-Erkrankung auf das tägliche Leben des Patienten relevant zu beschreiben. Auch wenn Santhera die Einschätzung teilt, dass die <i>direkte Erfassung der Lebensqualität anhand <u>geeigneter</u> Lebensqualitätsinstrumente ... unmittelbar patientenrelevant</i> [ist] – so muss leider festgehalten werden, dass diese ‚<i>geeigneten Instrumente</i>‘ für LHON bis dato nicht existieren. Eine Berücksichtigung nicht validierter Instrumente widerspricht der bisherigen Verfahrenspraxis des G-BA und überrascht. <i>Daher wird dieser Endpunkt ebenfalls in der Nutzenbewertung ergänzend berücksichtigt. [1]</i> Zum Hintergrund: Die nachfolgende Abbildung (Abbildung 2) verdeutlicht die Tatsache, dass sich die Spannen der VF-14-Werte bei Patienten mit unterschiedlich guten Sehschärfen stark überlappen. Dies ist sogar der Fall beim Vergleich zwischen fast normalsichtigen ($\leq 20/40$) und blinden Patienten ($\geq 20/200$).	

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

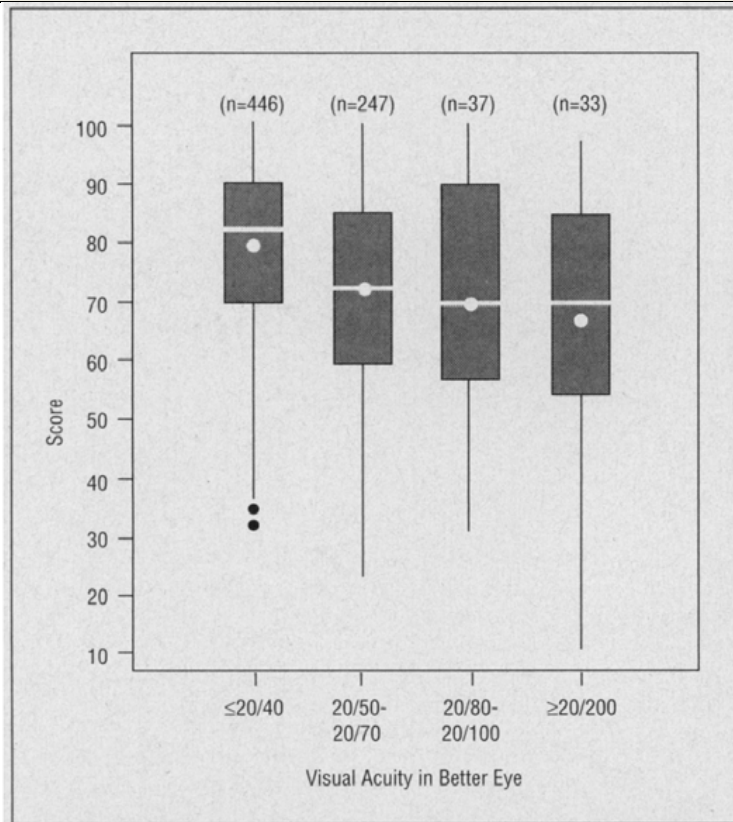


Abbildung 2: VF-14-Werte als Funktion der Sehschärfe des besseren Auges bei Patienten mit Operation des Grauen Stars (n = 766)

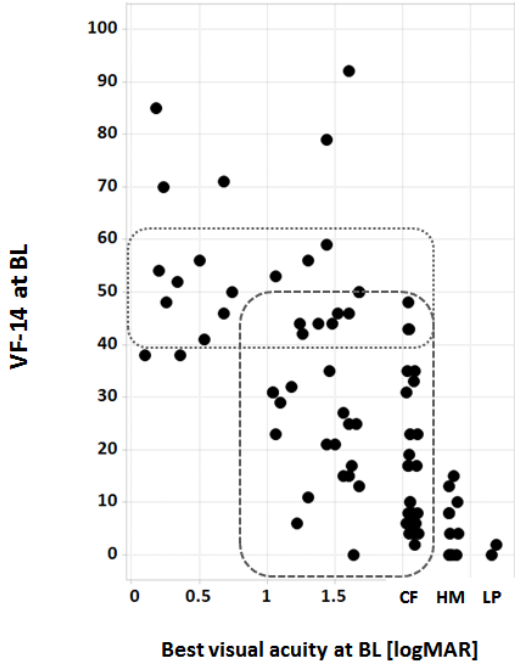
Quelle: [5]

Insofern ist aufgrund der überlappenden Testergebnisse die Konstruktvalidität

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
des Fragebogens unklar, welche die Interpretation der Ergebnisse schwierig macht. Zur Illustrierung dieser Unklarheit sei Abbildung 3 angeführt, bei der die Daten aus der RHODOS-Studie für VF-14-Werte gegen die beste Sehschärfe zu Studienbeginn aufgetragen sind. Für einen großen Bereich zunehmenden Sehverlusts finden sich breit gestreute Werte des VF-14. Sowohl Patienten, die sich hinsichtlich der Sehschärfe in der Region des Fingerzählens (counting fingers, CF) befinden, als auch diejenigen an der Grenze zur Blindheit (log-MAR1,0) erreichen VF-14-Werten zwischen 0 und 50 (gestrichelte Linie). Ähnliches ist zu beobachten, wenn VF-14-Werte zwischen 40 und 60 betrachtet werden, die sich auf einen weiten Bereich unterschiedlicher Sehschärfen – von normalsichtig bis schwer beeinträchtigt (CF) – verteilen (gepunktete Linie).	

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 Abbildung 3: VF-14-Werte als Funktion der besten Sehschärfe zu Studienbeginn (RHODOS) in der ITT-Population; Quelle: [6] Folglich kann der VF-14-Fragebogen als nicht-konstruktvalidiert nicht bei der Bewertung berücksichtigt werden.	

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
4. Berücksichtigung supportiver Daten aus EAP und CRS In der vorgelegten Bewertung von Idebenon nennt der G-BA zwar das EAP und den CRS als supportive Studien, jedoch finden die Ergebnisse nur eingeschränkt Beachtung. Aus Sicht von Santhera und auch aus der Beurteilung der EMA [2] geht hervor, dass das Gesamtausmaß des Idebenon-Effekts sich aus der Kombination aller Daten ableitet. Hierzu sei Tabelle 1 angeführt, die zeigt, dass über alle Studien hinweg und mit derselben stringenten Definition für CRR, 66/149 (44,3 %) der Patienten unter Idebenon eine CRR erlangten verglichen mit 26/102 (25,5 %) der Placebo- bzw. unbehandelten Patienten mit spontaner CRR. Tabelle 1: Zusammenfassung von 3 Endpunkten über RHODOS, EAP und CRS <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt (Patienten)</th><th colspan="2">SNT-II-003</th><th>EAP</th><th colspan="2">CRS</th></tr> <tr> <th>Placebo</th><th>Idebenon</th><th>Idebenon</th><th>Unbehandelt</th><th>Idebenon</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CRR (n/N) (%)</td><td>3/28 10,7%</td><td>18/53 34,0 %</td><td>24/48 50 %</td><td>23/74 31,1 %</td><td>24/48 50 %</td></tr> <tr> <td>ohne Verschlechterung der Sehschärfe (n/N) (%)</td><td>n. d.</td><td>n. d.</td><td>24/38 63,2 %</td><td>14/67 20,9 %</td><td>14/39 35,9 %</td></tr> </tbody> </table>			Endpunkt (Patienten)	SNT-II-003		EAP	CRS		Placebo	Idebenon	Idebenon	Unbehandelt	Idebenon	CRR (n/N) (%)	3/28 10,7%	18/53 34,0 %	24/48 50 %	23/74 31,1 %	24/48 50 %	ohne Verschlechterung der Sehschärfe (n/N) (%)	n. d.	n. d.	24/38 63,2 %	14/67 20,9 %	14/39 35,9 %	<i>Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird die Studie RHODOS zugrunde gelegt. RHODOS-OFU, EAP und der CRS können nicht berücksichtigt werden, weil sie über die RHODOS-Studie hinaus keine Aussagen zulassen.</i>		
Endpunkt (Patienten)	SNT-II-003			EAP	CRS																							
	Placebo	Idebenon	Idebenon	Unbehandelt	Idebenon																							
CRR (n/N) (%)	3/28 10,7%	18/53 34,0 %	24/48 50 %	23/74 31,1 %	24/48 50 %																							
ohne Verschlechterung der Sehschärfe (n/N) (%)	n. d.	n. d.	24/38 63,2 %	14/67 20,9 %	14/39 35,9 %																							

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ohne Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR (n/N) (%)	0/2 0,0 %	6/6 100 %	9/13 69,2 %	7/47 14,9 %	7/26 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 Quelle: [7, Tabelle 12]						
Zusätzlich wird hier die Bedeutung der CRS-Daten offenbar, da sie Informationen zum natürlichen Verlauf der Erkrankung präsentieren. Es finden sich darunter nur wenige Patienten, die unbehandelt keine Verschlechterung Ihrer Erkrankung erfahren (20,9 % ohne Verschlechterung und 14,9 % ohne Verschlechterung auf $\geq 1,0$ logMAR). Für LHON-Patienten ist der Verlauf Ihrer Erkrankung, bei dem in mehr als 80 % der Fälle schwere oder sehr schwere Sehstörungen ohne Therapie verbleiben, äußerst relevant. Demgegenüber stehen Daten aus dem EAP und der RHODOS-Studie, die zeigen, dass bei frühzeitigem Einsatz von Idebenon in der Mehrzahl der Fälle schwere und sehr schwere Sehstörungen vermieden werden können. Dies ist auch in der Fachinformation von Idebenon unter dem Hinweis festgehalten, dass 6/6 Patienten in RHODOS unter Idebenon keine relevanten Verschlechterungen erlitten (s. auch Tabelle 1, letzte Zeile) [8]. Aus dem Datensatz des EAP lässt sich außerdem schließen, dass ein patientenrelevanter, positiver Langzeiteffekt der Idebenon-Therapie vorliegt.						

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
Von den Patienten, zu denen 6-Monats-Auswertungen verfügbar waren, hatte ein Anteil von 30,6 % eine CRR erreicht. Von den Patienten, zu denen 12-Monats-Auswertungen verfügbar waren, war eine CRR bei 36,2 % der Patienten eingetreten und bei der letzten Beobachtung mit einer mittleren Behandlungsdauer von 15,4 Monaten wurde eine CRR bei 49,3 % der Patienten festgestellt (Tabelle 2). Tabelle 2: Anteil der Patienten aus dem EAP mit CRR zu verschiedenen Zeitpunkten <table><tr><th>CRR vom Nadir</th><th>Anzahl der Patienten N</th><th>CRR n (Anteil in %)</th><th>Behandlungsdauer in Monaten MW (SD)</th></tr><tr><td>6 Monate*</td><td>62</td><td>19 (30,6)</td><td>5,8 (1,0)</td></tr><tr><td>12 Monate*</td><td>47</td><td>17 (36,2)</td><td>11,6 (1,3)</td></tr><tr><td>letzte Beobachtung</td><td>69</td><td>34 (49,3)</td><td>15,4 (9)</td></tr></table> MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Anteil Patienten mit Ereignis *nur für Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen, Berücksichtigung von 6-Monats-Werten enthielt Werte von 3-9 Monate und 12-Monats werte berücksichtigt Werte zwischen 9-15 Monate. Quelle: [9] Aufgrund der patientenrelevanten Informationen, die sich aus den supportiven Studien ergeben, sollten für die Bewertung des Ausmaß des Zusatznutzens von Idebenon alle verfügbaren Daten einbezogen werden.	CRR vom Nadir	Anzahl der Patienten N	CRR n (Anteil in %)	Behandlungsdauer in Monaten MW (SD)	6 Monate*	62	19 (30,6)	5,8 (1,0)	12 Monate*	47	17 (36,2)	11,6 (1,3)	letzte Beobachtung	69	34 (49,3)	15,4 (9)	Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Idebenon auf
CRR vom Nadir	Anzahl der Patienten N	CRR n (Anteil in %)	Behandlungsdauer in Monaten MW (SD)														
6 Monate*	62	19 (30,6)	5,8 (1,0)														
12 Monate*	47	17 (36,2)	11,6 (1,3)														
letzte Beobachtung	69	34 (49,3)	15,4 (9)														

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ausmaß des Zusatznutzens: Für alle untersuchten Endpunkte konnte ein Vorteil für Patienten mit Idebenon-Behandlung gegenüber unbehandelten Patienten gezeigt werden. Dies ist bei der Auswertung der ITT-Population und noch deutlicher für die mITT-Population der RHODOS-Studie erkennbar. Das wahre Ausmaß lässt sich bisher nicht eindeutig bestimmen. Daher und aufgrund der geringen Fallzahl ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Idebenon im Sinne der Arzneimittel-nutzenbewertung aus Sicht von Santhera Pharmaceuticals als nicht quantifizierbar einzustufen.	<i>Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Indikation, dass ein Vorteil hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte von Idebenon gegenüber Placebo nicht gezeigt werden konnte, so dass eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.</i> <i>Der Ausschluss von drei Patienten mit fehlerhaften Messwerten vor der Entblindung aus der Analyse stellt eine Abweichung vom ITT-Prinzip dar und wird kritisch beurteilt.</i> <i>Weiterhin steht der post-hoc Ausschluss eines weiteren Patienten aus der ITT Analyse aufgrund einer Visusbesserung vor Behandlungsbeginn (Darstellung als modifizierte ITT, mITT) im Widerspruch zum ITT-Prinzip und ist aus methodischer Sicht als fragwürdig zu bewerten. Diese Analysen wurden in Analogie zur Sichtweise der EMA als methodisch nicht adäquat beurteilt und fanden demzufolge keine Beachtung.</i>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss 04.01.2015. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Idebenon.
2. 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.
3. 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.
4. 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 20.01.2016].
5. Steinberg, E. P., Tielsch, J. M., Schein, O. D., Javitt, J. C., Sharkey, P., Cassard, S. D., Legro, M. W., Diener-West, M., Bass, E. B., Damiano, A. M. & et al. 1994. The VF-14. An index of functional impairment in patients with cataract. *Arch Ophthalmol*, 112, 630-8.
6. Santhera Pharmaceuticals 2015. Responses to CHMP Day 120 Questions - Efficacy.
7. European Medicines Agency 2015. CHMP Assessment Report - Raxone® EMA/CHMP/70879/2015.
8. Santhera Pharmaceuticals 2015. Fachinformation Raxone 150 mg Fimtabletten - Stand: September 2015.
9. 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].

5.2 Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e. V.

<i>Datum</i>	12. Januar 2016
<i>Stellungnahme zu</i>	Idebenon (Raxone ®)
<i>Stellungnahme von</i>	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Lebersche hereditäre Optikusneuropathie (LHON) ist eine seltene mitochondrial (d.h. von der Mutter auf Ihre Kinder) vererbte Sehnervenkrankung, die meist Männer im mittleren Alter bei Erstmanifestation von 25 bis 30 Jahren betrifft und zu schwerem beidseitigen Sehverlust mit zentralem Gesichtsfeldausfall führt [1]. Idebenon ist ein kurzkettiges, liquorgängiges Ubiquinon-Analogon, welches oral verabreicht wird und bereits früher zu einem deutlich günstigeren Preis über eine Internetbestellung bezogen werden konnte. Entgegen der Stellungnahme des IQWiG ist die Inzidenz der Erkrankung – und nicht die Prävalenz - die relevante Größe, um die Zahl der GKV-Patienten zu bewerten, die sinnvollerweise für eine Therapie mit Idebenon in Frage kommen. Auf Grund der Einschlusskriterien der Studien und auf der Basis der klinischen Erfahrung mit Idebenon – auch vor der Zulassung am 08.09.2015 - sollten nicht alle Patienten mit einer LHON behandelt werden. Der für das Expanded Access Programm (EAP; SNT-EAP-001) gewählten Vorbedingung (Erkrankung eines Auges, die nicht länger als ein Jahr zurückliegt) entspricht, dass die Zahl der Patienten realistischer auf Basis der Neuerkrankungen eingeschätzt werden kann. Während die Prävalenz in der Literatur mit 1 : 31.000 bis 1 : 50.000 für europäische Länder angegeben wird, sind Daten zur Inzidenz nicht publiziert und können daher nur errechnet werden. In der Hälfte der Fälle erkranken beide Augen simultan, in der anderen Hälfte erkrankt das zweite Auge innerhalb von Tagen bis Monaten, fast immer innerhalb eines Jahres. In den meisten Fällen ist der Sehverlust irreversibel, in	<i>Siehe Ausführungen weiter unten (Stellungnahme zu spezifischen Aspekten).</i>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4% bis 58% kommt es jedoch zu Spontanerholungen, abhängig von der zugrunde liegenden Mutation [2].	
Die bisherige Evidenz zur Verlaufsmodifikation der LHON basiert neben Fallberichten auf zwei klinischen Studien: In einer retrospektiven Studie wurden Patienten innerhalb eines Jahres nach Visusverlust des zweiten Auges eingeschlossen. 59 erhielten keine Therapie, 44 erhielten 270 - 675 mg/d Idebenon. In einem 5-Jahresintervall zeigten mit Idebenon behandelte Patienten eine höhere Erholungsrate [3]. In einer prospektiv randomisierten Studie an drei Zentren (RHODOS, Rescue of Hereditary Optic Disease Outpatient Study) wurden 85 Patienten innerhalb von 5 Jahren nach Erkrankungsbeginn eingeschlossen. 30 erhielten Placebo, 55 erhielten 900 mg/d Idebenon über 6 Monate [4]. Die Studie verfehlte ihren primären Endpunkt <i>beste Erholung der Sehschärfe</i> nach 24 Wochen. In den sekundären Endpunkten zeigte sich ein Trend zur Verbesserung in der Idebenon-Gruppe. Verschiedene methodische Kritikpunkte müssen berücksichtigt werden (siehe auch Stellungnahme zu spezifischen Aspekten unten): - Die gewählte Testung der Sehschärfe bildet die funktionellen Einschränkungen der Erkrankung trotz der Operationalisierung nicht umfassend ab. - Eine Grenze von 1.0 logMAR entspricht nicht der Definition für Erblindung im Sinne des Gesetzgebers [5]. - Die verwendete Prüfung des Gesichtsfelds erlaubt keine sichere Beurteilung der Fixation und aller relevanten Defekte. - Der Ausschluss eines Patienten mit spontaner Besserung aus der Placebo-Gruppe (modifizierte ITT-Auswertung) ist nicht zulässig. - Der verwendete Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität	<i>Der G-BA hat die Geltungsdauer des Beschlusses auf 2 Jahre befristet (April 2018).</i> <i>Bezüglich der Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten vor.</i> <i>Siehe Ausführungen weiter unten.</i>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ist für diese Erkrankungsgruppe nicht etabliert. Zusammenfassend muss daher festgehalten werden, dass angesichts des kurzen Verlaufszeitraums der RHODOS-Studie und der fehlenden Signifikanz der Daten keine generelle Wirksamkeit von Idebenon für Sehestörungen bei LHON gesichert ist. Vielmehr muss davon ausgegangen werden, dass für eine Subgruppe Betroffener ein Behandlungsversuch sinnvoll ist. Die wissenschaftliche Fachgesellschaft empfiehlt, dass die Überprüfung eines Zusatznutzens in einem zeitlichen Abstand von drei Jahren wiederholt werden soll. Hierzu soll der pU die Daten <u>aller</u> behandelten LHON-Patienten präsentieren und statistisch analysieren. Es ist dabei sinnvoll, dass die Indikation für die Therapie von auf die Krankheit spezialisierten Zentren überprüft wird. Eine Erfassung der Funktion unter standardisierten Bedingungen mit einem geeigneten Funktionstest sollte in dreimonatlichem Abstand erfolgen und durch den betreuenden Augenarzt vor Ort begleitet werden. Weitere Untersuchungen können dann auch die Frage beantworten, ob eine ausbleibende Besserung bei sehr schlechter Restfunktion 6 Monate nach Beginn der Therapie ein sinnvolles Abbruchkriterium darstellt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

	<i>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	<i>Ergebnis nach Prüfung</i> <i>(wird vom G-BA ausgefüllt)</i>
<i>IQWiG-Bericht</i> <i>Seite 8,</i> <i>Tabelle 2</i>	<i>Anmerkung:</i> Basierend auf den Angaben des pU gibt das IQWiG in seinem Bericht eine geschätzte Zahl von 1.448 bis 3.022 GKV-Patienten an. Die DOG und der BVA gehen von einer deutlich geringeren Fallzahl aus. Diese Zahlen des IQWiG-Berichts wären als korrekt anzusehen, wenn davon ausgegangen werden kann, dass die Therapie nach Diagnosestellung lebenslang gegeben werden muss. Dies ist aber wahrscheinlich nicht der Fall: 1) Es kommt nicht jeder LHON-Patient für die Therapie infrage. Wenn die Therapie später als 1 Jahr nach Befall des zweiten Auges begonnen wird, ist eine Wirksamkeit sehr unwahrscheinlich, da schon bei früher Therapie die Wirksamkeit nur mäßig ist. Es entspricht der Versorgungspraxis, dass die DOG in dieser Stellungnahme beratenden Experten aufgrund der derzeit verfügbaren Evidenz, eine LHON nicht mehr mit Idebenon zu behandeln, wenn die Erkrankung des zweiten Auges mehr als ein Jahr zurückliegt. 2) Wenn sich innerhalb eines Zeitraums von 6 Monaten kein Thera-	<i>Der G-BA legt dem Beschluss die in der Bewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Dies entspricht ca. 1 500 - 3 000 Patienten, wobei der obere Wert der Spanne mit Unsicherheit behaftet ist.</i>

	pieerfolg einstellt, sollte ein Abbruch der Behandlung diskutiert werden. 3) Durch das Design der RHODOS-Studie sind nur Schlussfolgerungen für eine Therapiedauer von 6 Monaten sinnvoll. Für den Nutzen einer längeren Therapiedauer gibt es keine Evidenz aus randomisierten klinischen Studien. Diese kann allerdings auch nicht ausgeschlossen werden und die notwendige Behandlungsdauer sollte mit der empfohlenen Datenerhebung über einige Jahre erforscht werden. Somit darf für die Fallzahlschätzung nicht die Prävalenz herangezogen werden, stattdessen muss aus der der Inzidenz die Zahl der behandelten Patienten abgeleitet werden. <i>Vorgeschlagene Änderung:</i> Wenn man eine durchschnittliche Restlebensdauer erkrankter LHON-Patienten von 50 Jahren und eine mittlere Prävalenz von 1 : 40.000 annimmt, liegt die Inzidenz bei 1 : 2.000.000. Bezogen auf die Bevölkerungszahl unseres Landes von 81.083600 Einwohnern und einem GKV-Anteil von 86,7% wäre somit von ca. 35 Neuerkrankungen und Behandlungsfällen pro Jahr auszugehen.	
<i>IQWiG-Bericht</i> Seite 8, Tabelle 3	<i>Anmerkung:</i> Die im IQWiG-Bericht angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind in Relation zu einer angenommenen allenfalls geringen Wirksamkeit außerordentlich hoch. <i>Vorgeschlagene Änderung:</i> Ergänzend soll erwähnt werden, dass Idebenon seit Jahren verschreibungsfrei im Ausland oder über den Internetversand erhältlich ist. Die Tagesdosis von 900 mg einer über diesen Weg bezogenen	<i>Die Kosten wurden anhand der Angaben in der Lauer Taxe und nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte errechnet.</i>

	Therapie kostet ca. 12 €, im Jahr also ca. 4.380 €. In einer nicht geringen Zahl von Fällen wurde Idebenon bisher als Nahrungsergänzungsmittel empfohlen oder sich von betroffenen Patienten selber beschafft.	
Nutzen- zen- bewertung G- BA Seite 8, Absatz 3	<i>Anmerkung:</i> Angesichts der Jahrestherapiekosten für Raxone® von 99.097,50€ wird die festgelegte Schwelle für den Umsatz von 50 Mio € (Beschluss des G-BA vom 15. März 2012) dann überschritten, wenn 505 Betroffene über mindestens ein Jahr behandelt worden sind. Sofern die Anwendung entsprechend der dargelegten Empfehlung erfolgt, dürfte aktuell diese Zahl bei weitem nicht erreicht werden.	
Nutzen- zen- bewertung G- BA Seite 14 - 16 Tabelle 1 Sowie Seite 22, Kapitel 2.5	<i>Anmerkung:</i> Für die Nutzenbewertung ist die Auswahl der klinischen Parameter von besonderer Relevanz: Der bestkorrigierte Fernvisus mittels ETDRS-Tafel auf 4 Meter – oder bei Unterschreitung einer bestimmten Schwelle auf 1 Meter – bildet die funktionelle Einschränkung der Erkrankung nicht optimal ab. Wird durch eine LHON eine Einschränkung des zentralen Gesichtsfelds verursacht, so kann anfangs das Sehen in der Ferne noch besser sein als der Nahvisus oder die Lesefähigkeit. Selbst bei fortgeschrittenen zentralen Gesichtsfeldausfällen ist eine teilweise Kompensation durch exzentrische Fixation möglich. Richtig gestellt werden muss, dass ein Visus von 1.0 logMAR nicht der offiziellen Definition für Erblindung im Sinne des Gesetzgebers entspricht. In der gutachterlichen Überprüfung werden noch weitere Kriterien berücksichtigt, sodass bei entsprechenden Gesichtsfeldeinschränkungen auch für einen besseren Visus als der in Deutsch-	<i>Insgesamt ist es bezogen auf die Sehschärfeendpunkte fraglich, inwieweit die Erfassung der Sehschärfe im Anwendungsgebiet die Symptome der Erkrankung umfassend abbildet.</i>

	land relevanten Schwelle von 1.7 logMAR (Dezimal <0.02) eine Blindheit festgestellt werden kann. Die Sehschärfe war in der Studienkohorte für die große Mehrheit bereits zu Studienbeginn dramatisch eingeschränkt. Im Durchschnitt lag der binokulare Visus bei 1.75 logMAR, 85% der mit Idebenon behandelten Patienten hatten einen „Fernvisus“ von 0,1 (Dezimalvisus) oder schlechter. Nur für etwas weniger als der Hälfte aller Betroffenen konnte somit initial die Sehschärfe mittels der EDTRS-Tafel bestimmt werden. Es stellt sich ferner die Frage, warum nicht Methoden wie z.B. der FrACT (Freiburg Visual Acuity Test) zur Anwendung kamen, die eine Quantifizierung der Sehschärfe auch in diesem Bereich mit größerer Zuverlässigkeit erlauben [6]. Die Verwendung der größeren „off-chart“-Kriterien „Handbewegungen“ und „Fingerzählen“ hätte so vermieden werden können. Kritisch ist ferner die Verwendung des Begriffs „klinisch relevante“ Sehverbesserung. Es ist nicht nachgewiesen, welche Auswirkung auf die Lebensqualität und den Alltag der Betroffenen eine Änderung um mindestens zwei logMAR-Zeilen in dem niedrigen Visusbereich überhaupt hat. Von großem Interesse wären hier eher das brauchbare Sehen mit vergrößernden Sehhilfen und Parameter wie Lesefähigkeit oder Lesegeschwindigkeit gewesen. Parallel zur Visusminderung verursacht die Erkrankung zentrale Ausfälle des Gesichtsfelds, die sich über viele Jahre bis zu einer nur noch temporal gelegenen Restsichel ausdehnen können. Der in der RHODOS-Studie verwendete Algorithmus zur Beurteilung des Gesichtsfelds weist angesichts des Ausfallmusters der Erkrankung große Schwächen auf. Das verwendete Humphrey™ 24:2 -Muster erlaubt keine sichere Beurteilung der Fixation (Lokalisation des Blinden Flecks). Mittels dieses Verfahrens können daher nicht alle zentralen Gesichtsfelddefekte sicher erkannt werden. Deshalb kann es nur eingeschränkt für eine Verlaufsbeurteilung von zentralen Gesichtsfeldausfällen herangezogen werden.	
--	--	--

	Eine gemeinsame Betrachtung von Visus und Gesichtsfeld hätte eine sicherere Einschätzung erlaubt, ob es sich bei der Veränderung des Visus um eine unspezifische Schwankung, Lerneffekte oder eine tatsächliche Verbesserung mit gleichzeitigem Rückgang von Skotomen handelt. Wie aber bereits unter in den Ausführungen zur Sehschärfe angemerkt, beeinflussen die Ausdehnung und die Lokalisation von Gesichtsfelddefekten wesentlich die Lebensqualität und sind daher von großer klinischer Relevanz. Eine Erfassung der Lebensqualität kann durchaus Einschränkungen abbilden, die in der Beschreibung des Fernvisus allein nicht zum Ausdruck kommen. Somit macht die Erfassung der Lebensqualität als prädefinierter Endpunkt im Rahmen von LHON-Studien Sinn. Jedoch ist die Aussagekraft des VF-14-Fragebogen eingeschränkt, der primär für die Erfassung von Funktionsstörungen bei Katarakt-Patienten entwickelt wurde. Wünschenswert wäre zumindest die Verwendung des VFQ-25, für den entsprechende Validierungen und umfangreichere Vorerfahrungen auch für Menschen mit starker Sehbehinderung existieren.	<i>Bezüglich der Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten vor.</i>
Nutzen- zen- bewer- tung G- BA Seite 38 Letzter Absatz	Anmerkung: Der methodischen Kritik an dem Konstrukt einer modifizierten ITT-Auswertung ist wenig hinzuzufügen. Selbstverständlich ist eine spontane Besserung in der Placebogruppe kein Grund, einen solchen Patienten von der statistischen Auswertung auszuschließen. Möglicherweise sind entsprechende Phänomene einer spontanen Restoration in ähnlicher Weise in der Behandlungsgruppe aufgetreten. Somit liegen hier methodische Unzulänglichkeiten vor.	<i>Der post-hoc Ausschluss eines Patienten aus der ITT Analyse aufgrund einer Visusbesserung vor Behandlungsbeginn (Darstellung als modifizierte ITT, mITT) steht im Widerspruch zum ITT-Prinzip und ist aus methodischer Sicht als fragwürdig zu bewerten. Diese Analysen wurden in Analogie zur Sichtweise der EMA als methodisch nicht adäquat beurteilt und fanden demzufolge keine Beachtung.</i>

Nutzen- zen- bewer- tung G- BA Seite 69 Letzter Absatz	Anmerkung: Der Empfehlung der EMA, „to conduct and submit the results of an external natural history controlled, open-label intervention study to assess the efficacy and safety of Raxone in the treatment of LHON patients, including long-term treatment“, schließt sich die DOG voll umfänglich an. Die Firma Santhera sollte in Eigenfinanzierung im Sinne eines Registers alle Behandlungsfälle dokumentieren, auswerten und präsentieren.	Der G-BA hat die Geltungsdauer des Beschlusses auf 2 Jahre befristet (April 2018). Zum Ablauf der Befristung sind dem G-BA die von der EMA nachgeforderten Daten und weitere Evidenz vorzulegen, die eine sicherere Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bei einer langfristigen Therapie mit Idebenon ermöglichen und geeignet sind, den in den vorstehenden Ausführungen beschriebenen Unsicherheiten im Hinblick auf die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens abzuhefen. Hierfür wird insgesamt eine Frist von 2 Jahren als angemessen erachtet.
Nutzen- zen- bewer- tung G- BA Seite 78 – 80 Tabelle 35	Anmerkung: Die DOG und der BVA teilen die sehr kritische Bewertung des G-BA, in welcher in Anbetracht der bereits o.a. erwähnten methodischen Schwächen, signifikante Effekt nur in post-hoc Analysen und nach bewusster post-hoc Modifikation der ursprünglichen ITT-Population zu sehen waren. Dieser Modifikation weist der G-BA zu Recht ein unklares Verzerrungspotenzial zu. Daher sehen die DOG und der BVA keine statistisch signifikanten, klinischen Beweise für einen Nutzen von Idebenon, sondern allenfalls numerische quantifizierbare Hinweise dafür, dass Idebenon im Einzelfall den Krankheitsverlauf bei ausreichend früher Behandlung positiv modifizieren kann.	Der Ausschluss von drei Patienten mit fehlerhaften Messwerten⁵ vor der Entblindung aus der Analyse stellt eine Abweichung vom ITT-Prinzip dar und wird kritisch beurteilt. Weiterhin steht der post-hoc Ausschluss eines weiteren Patienten aus der ITT Analyse aufgrund einer Visusbesserung vor Behandlungsbeginn (Darstellung als modifizierte ITT, mITT) im Widerspruch zum ITT-Prinzip und ist aus methodischer Sicht als fragwürdig zu bewerten. Diese Analysen wurden in Analogie zur Sichtweise der EMA als methodisch nicht adäquat beurteilt und fanden demzufolge keine Beachtung. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Endpunkte zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

⁵ Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren

Literaturverzeichnis

- [1] Kirkman, MA; Korsten, A; Leonhardt, M; Dimitriadis, K; De Co, IF; Klopstock, T; Griffiths, PG; Hudson, G; Chinnery PF; Yu-Wai-Man, P (2009). Quality of life in patients with leber hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Jul;50(7):3112-5. doi: 10.1167/iops.08-3166. Epub 2009 Feb 28.
- [2] Yu-Wai-Man, P; Griffiths, PG; Hudson, G; Chinnery, P F (2009). Inherited mitochondrial optic neuropathies. *J Med Genet* 2009;46:145-158 doi:10.1136/jmg.2007.054270.
- [3] Carelli, V; La Morgia, C; Valentino, ML; Rizzo, G; Carbonelli, M; De Negri, AM; Sadun, F; Carta, A; Guerriero, S; Simonelli, F; Sadun, AA; Aggarwal, D; Liguori, R; Avoni, P; Baruzzi, A; Zeviani, M; Montagna, P; Barboni, P (2011). Idebenone treatment in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*. 2011; 134 (Pt 9): e188.
- [4] 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, PG; Meier, T; Chinnery, PF (2011). A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2011; 134 (Pt 9): 2677-86.
- [5] International Council of Ophthalmology (ICO) (2002). ICO report: Visual Standards - Aspects and Ranges of Vision Loss. April 20 2002 Sydney <http://www.icoph.org/downloads/visualstandardsreport.pdf>.
- [6] Bach, M (2007). The Freiburg Visual Acuity Test-variability unchanged by post-hoc re-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245(7):965-71.

5.3 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	25.01.2016
Stellungnahme zu	Idebenon (Raxone®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 04.01.2016 die Nutzenbewertung für Idebenon (Raxone®) von Santhera Pharmaceuticals veröffentlicht. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Idebenon wird angewendet zur Behandlung von Sehestörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Leberscher Hereditärer Optikusneuropathie (LHON). Die Nutzenbewertung des G-BA wurde auf Basis der zulassungsbegründenden Studie RHODOS durchgeführt. In der zusammenfassenden Darstellung der Studienergebnisse sieht der G-BA statistisch signifikante positive Effekte bei der Veränderung der besten Sehschärfe, beim Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung, beim Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe sowie bei der Farbkontrastsensitivität.	
Ausgeschlossene Endpunkte Die Sehschärfe wurde vom G-BA anhand verschiedener Operationalisierungen berücksichtigt. Dabei spielt bei den betrachteten Endpunkten jeweils die u. a. „beste Verbesserung“, d. h. die Veränderung <u>eines</u> Auges die wesentliche Rolle.	<i>Insgesamt ist es bezogen auf die Sehschärfeendpunkte fraglich, inwieweit die Erfassung der Sehschärfe im Anwendungsgebiet die Symptome der Erkrankung umfassend abbildet.</i>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der G-BA schließt den vom pU berücksichtigten Endpunkt „Veränderung der Sehschärfe aller Augen“ aus. Begründet wird dies damit, dass dies lediglich eine Aufsummierung von Ergebnissen darstellen würde, die für jedes Auge unabhängig bereits betrachtet werden. Dies sei deshalb nicht interpretierbar und nicht patientenrelevant. <i>„Die Veränderung der Sehschärfe aller Augen stellt lediglich eine Aufsummierung dar, in der jedes Auge unabhängig (d. h. nicht als Augenpaar) betrachtet wird. [...] „Die Interpretierbarkeit der Ergebnisse [...] wird insgesamt als fraglich angesehen und die Patientenrelevanz als unklar eingeschätzt.“ (S. 23)</i> Der Ausschluss des Endpunkts ist nicht nachvollziehbar, ebenso die Begründung. Die Betrachtung der „Veränderung der Sehschärfe aller Augen“ ist ebenso patientenrelevant wie die „Veränderung eines Auges“ und bietet darüber hinaus den Mehrwert einer „gemeinsamen Betrachtung beider Augen“ gegenüber der selektiven Bewertung „nur eines (des besten) Auges“. Nur die breite Erfassung der Sehschärfe, auch mit Blick auf eine gemeinsame Betrachtung beider Augen, bietet eine vollständige und ganzheitliche Sicht auf den Endpunkt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme Professor Dr. Klopstock

Datum	25.01.2016
Stellungnahme zu	Idebenon/Raxone®
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. Thomas Klopstock, Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen Klinik, Klinikum der Universität München</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Klopstock

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bedeutung des Nadir der Sehschärfe Die Sehschärfe als eine wesentliche Grundvoraussetzung für eine optimale visuelle Informationsaufnahme kann als der wichtigste Parameter des Sehens gewertet werden. Die LHON-Erkrankung beginnt in der akuten Phase mit einer Abnahme der Sehschärfe häufig in einem Auge, wobei meist das 2. Auge innerhalb weniger Wochen oder Monate ebenfalls betroffen ist. Im Verlauf nimmt die Sehschärfe weiter ab und erreicht nach einigen Monaten schließlich meist einen Nadir von 6/60 oder schlechter [Gallenmüller & Klopstock, 2014]. Aufgrund dieses natürlichen Verlaufs der Erkrankung ist zu Beginn einer klinischen Studie nicht vorhersagbar, ob die eingeschlossenen Patienten ihren jeweiligen Nadir der Sehschärfe zum Zeitpunkt von Screening- oder Baseline-Untersuchung schon erreicht haben. Es besteht die Möglichkeit, dass Patienten nach Einschluss in die Studie eine Verschlechterung der Sehschärfe erfahren. Bei der Analyse der klinisch relevanten Verbesserung (CRR) seit Studienbeginn findet diese Tatsache keine Berücksichtigung. Eine Betrachtung der CRR nach Nadir komplementiert die Beurteilung der Wirksamkeit. Die Bewertung des G-BA lässt weitere Ergebnisse aus den derzeit noch laufenden Studien EAP (Expanded Access Programm) und CRS (Case Record Survey), die den Endpunkt CRR vom Nadir betreffen, unberücksichtigt	<i>Die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Responsekriterien für den Niedrigvisusbereich werden aufgrund fehlender Validierungsstudien und unklarer klinischer Relevanz als nicht angemessen erachtet und dementsprechend nicht berücksichtigt.</i> <i>Insgesamt ist es bezogen auf die Sehschärfeendpunkte fraglich, inwieweit die Erfassung der Sehschärfe im Anwendungsgebiet die Symptome der Erkrankung umfassend abbildet.</i>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Klopstock

Allgemeine Anmerkung

[Gemeinsamer Bundesausschuss, 04.01.2015]. Die EMA hat beide Untersuchungen, EAP und CRS, im Zulassungsverfahren herangezogen und folgende Graphik zum Vergleich der Sehschärfe-Daten zu verschiedenen Zeitpunkten präsentiert:

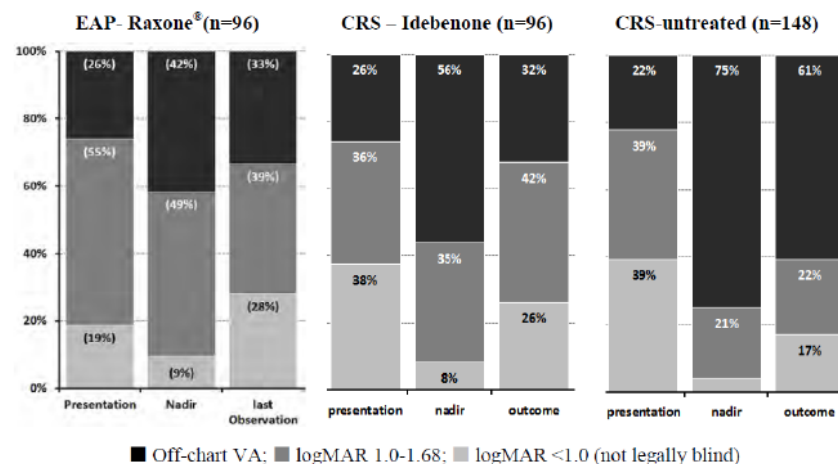


Figure 4 - Comparison of Analyses by VA Category for Eyes at Presentation, Nadir and Outcome for Raxone/idebenone-treated and untreated Patients

Quelle: [European Medicines Agency, 25.06.2015]

Die Sehschärfe der Augen wurde in drei Kategorien eingeteilt

- 1) off-chart
- 2) logMAR 1,0–1,68
- 3) logMAR < 1,0

und zu den Zeitpunkten Erstvorstellung (Presentation), Nadir und letzte

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Klopstock

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Untersuchung (last observation bzw. outcome) gemessen. Aus dieser Auswertung geht für Idebenon-Patienten jeweils ein gleichgerichteter Effekt hervor. So wurden verglichen mit unbehandelten Patienten jeweils mehr Idebenon-Patienten mit einem log-MAR-Wert $< 1,0$ beobachtet und weniger Patienten, die von Blindheit betroffen waren oder eine Sehschärfe „off-chart“ aufwiesen. Die Berücksichtigung der Daten aus EAP und CRS begegnet auch einem weiteren Kritikpunkt des G-BA an der Messung der CRR zum Nadir. Diesem fehle „...bei der Erfassung des Endpunktes zum Anteil Patienten mit einer CRR vom Nadir [...] vor allem ein Bezug zur Sehschärfe des Patienten zu Studienbeginn.“ In der von der EMA berücksichtigten Auswertung der zusätzlichen Idebenon-Studien ist dieser Bezug gegeben. Aus ärztlicher Sicht ist die Berücksichtigung des Effekts von Idebenon auf die CRR vom Nadir der Sehschärfe nicht nur ein bedeutendes Maß für Wirksamkeit, sondern vor allem für den patientenrelevanten Nutzen. Entscheidend für den Patienten ist nicht der Wert zu Beginn einer klinischen Studie, sondern vielmehr die Erholung des Visus im Vergleich zum Zeitpunkt der schlechtesten Sehschärfe (Nadir).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Klopstock

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
13 ff	EAP: Das EAP wird auf Seite 13 als supportive zulassungsrelevante Studie gelistet, die Ergebnisse im Folgenden aber weder detailliert aufgeführt noch analysiert oder in die Bewertung mit einbezogen. Das EAP enthält jedoch patientenrelevante Daten, die über die RHODOS-Studie hinausgehen bzw. die nicht in der RHODOS-Studie untersucht wurden: Hierzu gehört insbesondere, dass die Anzahl der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (CRR) mit der Dauer der Therapie ansteigt, dass also eine länger als 24 Wochen dauernde Therapie zu einer höheren Anzahl von Patienten mit relevanter Verbesserung führt. Diese Information ist auch Bestandteil der Fachinformation, in der die Zahl der Patienten mit CRR im EAP nach 6 und nach 12 Monaten angegeben wird. Außerdem enthält das EAP Informationen zur Größe des Therapieeffekts über die gesamte Therapiedauer. Hier ist festzuhalten, dass bei Patienten, die auf die Therapie mit Raxone ansprechen, das Ausmaß der Verbesserung mit der Therapiedauer zunimmt und es teilweise sogar zur vollständigen Rückbildung der Symptome kommt. Im EAP ist (im Vergleich zur RHODOS-Studie) auch eine größere Zahl von Patienten vertreten, bei denen die Behandlung mit Raxone innerhalb des ersten Jahres	<i>Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird die Studie RHODOS zugrunde gelegt. RHODOS-OFU, EAP und der CRS können nicht berücksichtigt werden, weil sie über die RHODOS-Studie hinaus keine Aussagen zulassen.</i>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Klopstock

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nach Symptombeginn begonnen wurde und deren besseres Auge zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns noch eine geringe oder mäßige Verschlechterung der Sehschärfe aufwies ($\log\text{MAR} < 1,0$). Bei 12 von 21 (57%) dieser Patienten konnte im EAP eine Verschlechterung zu Werten $\log\text{MAR} > 1,0$ verhindert werden, während dies im Spontanverlauf (Case Record Survey) nur bei 7 von 47 (15%) Patienten der Fall war. Diese Informationen sind sicher sehr patientenrelevant, da sie zeigen, dass bei einem signifikanten Anteil der Patienten bei früher Diagnose und therapeutischer Intervention das Sehvermögen erhalten werden kann. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass solche Verläufe in der klinische Praxis nur selten zu beobachten sind und das die Daten aus der CRS-Studie, die ebenfalls nicht in die Begutachtung aufgenommen wurden, belegen, dass es bei mehr als 80% der Patienten mit LHON zu einem Endzustand einer schweren Beeinträchtigung kommt ($\log\text{MAR} > 1,0$).	

Literaturverzeichnis

European Medicines Agency 25.06.2015. Assessment Report Raxone.

Gallenmuller, C. & Klopstock, T. 2014. [Leber's hereditary optic neuropathy - phenotype, genetics, therapeutic options]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 231, 216-21.

Gemeinsamer Bundesausschuss 04.01.2015. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Idebenon.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Idebenon

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 9. Februar 2016

von 10.04 Uhr bis 11.14 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Santhera Pharmaceuticals GmbH**:

Herr Dr. Weber
Herr Dr. Schupp
Herr Dr. Meier
Herr Dr. Volmer

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG)**:

Herr Prof. Dr. Ziemssen
Herr Prof. Dr. Rütger

Angemeldeter Teilnehmer für das **Klinikum der Universität München**:

Herr Prof. Dr. Klopstock

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.04 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Herren – es ist ja keine Dame heute bei den Gästen dabei –, herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Raxone®. Wir haben es hier mit einem Orphan Drug, das unter „exceptional circumstances“ von der EMA zugelassen worden ist, zu tun.

Basis des heutigen mündlichen Anhörungsverfahrens ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 4. Januar 2016. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Santhera Pharmaceuticals, dann die DOG und der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA), dann Herr Professor Dr. Klopstock vom Klinikum der Universität München und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll auch die Teilnahme an der heutigen Anhörung festhalten. Ich begrüße zum einen Herrn Dr. Weber, Herrn Dr. Schupp, Herrn Dr. Meier und Herrn Dr. Volmer von Santhera, dann Herrn Professor Ziemssen und Herrn Professor Rüther, dann Herrn Professor Klopstock sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner. – Ansonsten ist keiner mehr da, der nicht aufgerufen worden ist.

Wir führen Wortprotokoll; dieser Hinweis muss erfolgen. Vor diesem Hintergrund würde ich ganz herzlich darum bitten, dass Sie jeweils Ihren Namen sowie entsendendes Unternehmen bzw. Institution benennen, bevor Sie das Wort ergreifen, und auch das Mikrofon benutzen.

Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort gebe, um einige zusammenfassende Bemerkungen zur Dossierbewertung des G-BA zu machen, möchte ich zunächst einige Punkte adressieren, die für uns heute von besonderer Bedeutung sind. Da stellt sich zum einen die Frage, ob und inwieweit die Ergebnisse aus der modifizierten ITT-Population hier Berücksichtigung finden können bzw. sollen, dann, welche Bedeutung die supportiven Ergebnisse für die Nutzenbewertung haben, und schließlich ist für uns natürlich die Frage des Stellenwertes des Wirkstoffes in der Therapie interessant, weil wir es hier ja mit einem – wir sprechen üblicherweise über neue Wirkstoffe – doch sehr früh in die Versorgung gekommenen Wirkstoff zu tun haben. Die EMA hat ja die Zulassung mit einigen Auflagen versehen. Es sollen weitere Langzeitdaten zur Sicherheit und Wirksamkeit in Form eines Registers erhoben werden, einer offenen Interventionsstudie, und die Patienten aus dem Expanded-Access-Programm sollen nachverfolgt, ihre Daten aufbereitet und dann auch wieder vorgelegt werden. Jährlich will die EMA auch eine Neubewertung der Zulassung, basierend auf der Auflagenerfüllung, erteilen. Das zeigt, dass wir uns hier wirklich noch in einem sehr frühen Stadium befinden. Entsprechend groß ist natürlich auch unser Interesse, möglicherweise die Evidenz, die nur Basis unserer Bewertungen hier sein kann, im Rahmen der heutigen Anhörung noch ein Stück weit auf eine bessere und breitere Grundlage zu stellen.

Ich schlage vor, dass zunächst der pharmazeutische Unternehmer Gelegenheit erhält, die aus seiner Sicht wichtigen Punkte – also bitte nicht komplett die Stellungnahme zur Dossierbewertung noch einmal vortragen – hier in den Fokus zu rücken, damit wir dann in einer Frage-Antwort-Runde die noch offenen Fragen klären können. Wer möchte beginnen? – Herr Meier, bitte.

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Meine sehr verehrten Damen und Herren, guten Morgen! Als Gründer und CEO des Unternehmens freut es mich außerordentlich, heute an dieser Sitzung teilnehmen zu dürfen. Nach einer mehr als zehnjährigen Entwicklungsarbeit hat die Europäische Arzneimittelbehörde EMA im vergangenen Spätsommer das Medikament Idebenon als erstes Arzneimittel unter außergewöhnlichen Umständen zur Behandlung von LHON zugelassen.

Idebenon ist ein Orphan-Arzneimittel und das erste und derzeit einzige Medikament, das den Verlauf der Krankheit, die unbehandelt zur dauernden Erblindung führt, positiv beeinflussen kann. Die EMA hat in ihrer Beurteilung die Gesamtheit aller verfügbaren Daten zur Nutzen-Risiko-Bewertung herangezogen, als da sind: die derzeit einzige randomisiert kontrollierte Studie RHODOS, Wirksamkeitsdaten aus einem Early-Access-Programm, das das CHMP gleichbedeutend mit einer offenen Studie einstufte, und drittens die größte Fallzahlsammlung, die bisher erhoben wurde.

Unter Berücksichtigung aller vorhandenen Daten votierte das CHMP einstimmig für eine positive Nutzen-Risiko-Einschätzung von Idebenon zur Behandlung des Sehschärfeverlustes von LHON-Patienten. Dabei wurden zwei therapeutische Aspekte herausgestellt, nämlich dass Idebenon erstens bei neu diagnostizierten Patienten weiteren Sehverlust verhindern kann und zweitens bei bereits stark betroffenen Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der zentralen Sehschärfe bewirken kann.

Ich möchte mich schon jetzt an dieser Stelle bei Ihnen bedanken, dass Sie uns die Möglichkeit geben, Fragen zu beantworten, und zwar sowohl Ihre Fragen als auch die der anwesenden Interessensgruppenvertreter. – Besten Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Ich schaue in die Runde: Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Dr. Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Hinsichtlich der zweiten Gruppe, die Sie gerade genannt haben, würde mich interessieren: Gibt es irgendwelche zu erwartenden Unterschiede oder schon beobachtete Unterschiede bei dieser Erkrankung, die ja progredient verläuft, aber wohl relativ schnell zu einem Endpunkt kommt, hinsichtlich der Tatsache, wie lange dieser Endpunkt schon besteht? Ist es also genau so gleich, ob jemand diese mehr oder weniger vollständige Erblindung gerade erst seit einem Vierteljahr hat oder schon seit zehn Jahren hat, oder kann man da Unterschiede in der Wirksamkeit dieses Medikamentes nachweisen?

Herr Dr. Weber (Santhera Pharmaceuticals): Wir haben Daten gesammelt vom Beginn der Symptomentwicklung bis fünf Jahre nach Ende der Symptomentwicklung und haben Responder gesehen bis einschließlich vier Jahre nach Ende der Symptomentwicklung. Darüber hinaus gibt es zurzeit keine Daten. Wir werden aber weiter Daten im Registry im Rahmen des Post-Approval-Commitments sammeln und die ungefähr 2020 auch vorliegen haben. Dann werden wir auch über Daten jenseits von fünf Jahren berichten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Dr. Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Also Sie würden es nicht ausschließen, dass am Ende auch Patienten, die schon 20 Jahre diesen Zustand haben, davon profitieren könnten?

Herr Dr. Weber (Santhera Pharmaceuticals): Wir haben keine Daten, die belegen, dass das der Fall sein könnte. Wir haben aber auch keine Daten, die zeigen, dass es da keine Response mehr gibt. Es gibt dazu einfach nach allen Literatur- und Expertendiskussionen, die wir haben, keine dokumentierten Beobachtungen. Wir haben natürlich auch mit Anwendern gesprochen. Wir haben keine Fälle des Therapieversagens von Idebenon nach fünf Jahren dokumentieren können; wir haben aber auch keine des späteren Nutzens dokumentieren können. Das ist eine Frage, die wir jetzt einfach noch klären müssen. Aber vielleicht können die Experten dazu Stellung nehmen, sofern sie andere Informationen dazu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Professor Klopstock.

Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München): Ich schließe mich dem an. Anlässlich haben wir keine Daten, die über diese fünf Jahre hinausgehen. Aus medizinischer und biologischer Sicht ist es natürlich relativ unwahrscheinlich, dass ein Patient, der zehn Jahre lang stabil auf einem schlechten Visusniveau ist, dann noch von der Behandlung profitiert; also ich würde schon denken, dass es aus medizinischer Sicht unwahrscheinlicher ist. Aber letztlich haben wir Daten dazu noch nicht vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Also ganz grob kann man, denke ich, zustimmen, dass es natürlich keinen Sinn macht, Patienten, die schon eine fortgeschrittene Atrophie haben, zu behandeln. Das ist die Situation. Man geht auch nicht mit einem Brathähnchen zum Tierarzt. Wenn die Zellen abgestorben sind, kann man da nichts revitalisieren.

Auf der anderen Seite müssen wir bei den weichen Begriffen wie „Ansprechen“ oder „positiv beeinflussen“ oder auch „klinisch relevant“ doch ein bisschen nachhaken, was das bedeutet. Ist das wirklich eine Änderung der Lebensqualität? Beim Lesen auf einem Sehzeichenchart in einem Abstand von 1 m muss man sich fragen: Spielen hier Gewöhnungs- und Lerneffekte eine Rolle? – Da ist leider die methodische Kritik zu berücksichtigen, die wir von der Fachgesellschaft an die Studien hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage, Herr Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Entschuldigung, dass es jetzt in einen Dialog ausartet, aber ich muss noch einmal nachfragen: Sie sagten „abgestorben“. Ich hatte bisher die Information bekommen, dass es so wäre, dass die Zellen nur in eine Art Inaktivitätszustand übergehen und gar nicht primär absterben; sonst hätte ich die Frage ja gar nicht gestellt.

Herr Prof. Dr. Rütger (DOG): Es ist so, dass ein Absterben zu beobachten ist. Das kann man mit mehreren Methoden sehen. Wir sehen das als Augenärzte, wenn wir uns den Sehnerv anschauen: Er wird hell und blass; das ist ein Zeichen für eine Atrophie. Man kann heutzutage mit der optischen Kohärenztomographie auch gut die Nervenfasern messen. Da sieht man eben, dass die nicht mehr vorhanden sind.

Es gibt aber eine sehr große Bandbreite der Atrophien. Ich erinnere mich an einen Patienten, der vor 22 Jahren einen Sehverlust gehabt hat, und mir ist aufgefallen, dass der eine der beiden Sehnerven eine minimale Atrophie hatte, die ihm zwar die Sehschärfe nahm, aber ansonsten sah der Sehnerv sehr gut aus. Und bei dem habe ich auch nach 22 Jahren einen Versuch mit Idebenon gemacht, leider erfolglos, da ist n=1. Aber da hat man dann schon

Hoffnung, dass durch die Nachbarschaft des sehr gesunden Gewebes eventuell noch positive Einflüsse bewirkt werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Herr Klopstock, bitte.

Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München): Auch ich will das nur kurz bestätigen. Ich glaube, wir sind uns alle einig, dass abgestorbene Nervenzellen durch Idebenon nicht wieder zum Leben erweckt werden können. Es geht nur um funktionell erhaltenes Gewebe, funktionell geschädigtes, aber vital erhaltenes Gewebe, das man eventuell noch mit dem Wirkstoff rescuen kann. Und nach langen Verläufen ist zwar, wie Herr Professor Rütther gerade sagte, ein Teil der Fasern atrophiert und nicht mehr zu retten, aber ein anderer Teil der Fasern ist nur funktionell beeinträchtigt und möglicherweise zu retten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Sixtensson, dann Frau Teupen.

Frau Dr. Sixtensson: Uns ist aufgefallen, dass Sie von der ITT-Population, also von allen randomisierten Patienten – das waren insgesamt 85 Patienten – 3 Patienten ausschlossen aufgrund von fehlenden Daten zur Sehschärfe zu Follow-up oder zu Baseline. Wenn wir uns Ihre Analyse anschauen, dann sehen wir aber, dass bei den verbliebenen Patienten, die in der ITT-Population weiterhin inbegriffen waren, auch Daten fehlten, die Sie mittels MMRM-Methode imputierten – bzw. diese Methode imputiert. Können Sie dazu noch mal etwas sagen? – Danke.

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Zu den 3 ausgeschlossenen Patienten in der ITT-Population kann ich Folgendes sagen: Wir haben, als die Datenbank komplett war und im Prinzip zur Verfügung stand – da noch verblindet –, die Daten angesehen und festgestellt, dass bei 3 Patienten in der Feststellung des Sehvermögens im ETDRS-Chart Fehler gemacht wurden bei der Messung. Einmal wurde die Distanz von 4 m nicht auf 1 m verkürzt, obwohl der Patient nur weniger als 20 Buchstaben lesen konnte, was per Protokoll hätte gemacht werden müssen, und in dem zweiten Fall war es offensichtlich so, dass Eintragungsfehler in das Case Record Form stattfanden; denn da wurde der Patient mal plötzlich schlechter und besser, und wir hätten nicht mit Sicherheit sagen können, dass die Eintragungen richtig erfolgten. Wir wussten nicht, wie die Patienten den Ausgang beeinflussen, so haben wir prospektiv, bevor die Daten entblindet wurden, diese 3 Patienten aus der ITT-Analyse aller Sehschärfetests entnommen.

Frau Dr. Sixtensson: Das beantwortet aber nicht die Frage, warum Sie, wenn man das jetzt als fehlende Werte deuten würde, diese dann nicht in der Analyse mitberücksichtigt haben, weil die MMRM-Methode ja schon zulässt, dass Daten auch fehlen können – was ja auch bei anderen Patienten der Fall war.

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Absolut richtig. In der statistischen Methode können Sie Daten, die fehlen, errechnen, ergänzen, wie auch immer das zu beziffern ist. In dem konkreten Fall war es so: Die Daten zu diesen 3 Patienten fehlten offenbar nicht, sondern da waren Eintragungen fehlerhaft. Da wurde also fehlerhaft eingetragen oder fehlerhaft gemessen. Und wir haben eben vor der Entblindung festgestellt, dass es in der Aufzeichnung klare Widersprüche bzw. einen groben Protokollverstoß gab, weil die Messung nicht auch noch bei 1 m durchgeführt wurde, obwohl sie in der Vergangenheit, also bei früheren Visiten, so gemessen wurde, sodass wir prospektiv diese 3 Patienten ausgeschlossen ha-

ben, um in der doch relativ überschaubaren Größe der Studie nicht einen Bias zu introduzieren, dessen Konsequenz wir nicht mehr hätten einschätzen können.

Es ging also nicht um fehlende Daten, sondern eher um fehlerhafte Messungen oder Fehler bei Eintragungen in das Case Record Form. Das ist auch im Studienbericht dokumentiert, und es wurde prospektiv auch per Unterschrift durch den Studienleiter und durch den Monitor bestätigt, dass diese Fehler vorliegen. Es ist völlig klar dokumentiert, warum das zum Ausschluss dieser 3 Patienten geführt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Kulig.

Herr Dr. Kulig: Und bei den anderen handelt es sich tatsächlich um fehlende Werte, das heißt, die Patienten sind nicht zur Visite gekommen? Auch diese normale ITT-Analyse beinhaltet ja sechs fehlende Werte.

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Also das kann ich jetzt im Einzelfall nicht nachvollziehen, was da konkret der Grund war. Aber es gibt natürlich immer Ausfälle, dass die Patienten nicht zur Visite kommen oder einfach zu einer späteren Visite erscheinen.

Im Übrigen muss ich sagen, dass der prospektive Ausschluss dieser 3 Patienten in der ITT-Population vom CHMP nicht infrage gestellt wurde.

Herr Dr. Kulig: Genau. Damit würde ich nämlich zur nächsten Frage nach dem einen Ausschlusspatienten, bei dem Sie ja dann eine mITT-Analyse gemacht haben, kommen. Es wurde ja ein Patient, der am Anfang relativ früh gute Verbesserungen hatte, ausgeschlossen, was uns schon wundert. Eigentlich – ich glaube, das ist wissenschaftlicher Konsens – ist die ITT-Analyse so die beste konservativste Methode, um wirklich relativ sicher sagen zu können, wenn sich was zeigt: Da ist ein Effekt. Hier sehen wir gerade, dass durch diesen Ausschluss dann gewisse Ergebnisse signifikant werden. Natürlich ist es ein variables Krankheitsbild – ich denke, das können die Kliniker vielleicht auch noch einmal bestätigen –, und wenn es spontan – was heißt spontan? – verläuft, gibt es dann solche Verläufe. Es ist uns jetzt nicht einsichtig, weshalb dieser Patient ausgeschlossen werden sollte.

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Ich kann gern erklären, wie wir dazu gekommen sind: Wir hatten im Zuge des ersten Verfahrens vom CHMP den Auftrag erhalten, sämtliche Verläufe der 85 oder eben der 82 Patienten in der ITT-Population darzustellen, und zwar über alle Visiten, und Anstrengungen zu unternehmen, auch die vor Studieneinschluss erhobenen Messdaten im Visus von den Sites zu erheben und diese für alle 82 Patienten darzustellen, und zwar mit dem Auftrag, ganz konkret die Patienten zu identifizieren, die möglicherweise einen Einfluss auf das Resultat hatten, also Outlier der Analyse. Und da ist eben aufgefallen, dass dieser Patient, Patient 23, sich schon vor Einschluss verbessert hat und zwischen Screening und Baseline noch mal ganz klar verbessert hat. Das haben wir dem CHMP aufgezeigt, und die haben gesagt, wir sollen den mal aus der Analyse nehmen. Es ist jetzt so, dass es ein Placebo-Patient war, der sich stark verbessert hat. Wenn wir umgekehrt einen Idebenon-behandelten Patienten gehabt hätten, der das Gleiche gezeigt hätte, hätte das CHMP natürlich auch darauf bestanden, den rauszunehmen. Also das ist ein Resultat einer Vorgabe des CHMP, gezielt nach Patienten zu suchen, die das Ergebnis hätten beeinflussen können, und da ist der Patient 23 aufgefallen.

Herr Dr. Weber (Santhera Pharmaceuticals): Vielleicht noch mal, um das in einen Kontext zu setzen: Wenn Sie die Effektgröße zwischen der ITT- und mITT-Population sehen, und sich die Konfidenzintervalle angucken, stellen Sie fest, dass die so unterschiedlich nicht sind. Es rutscht dann zwar, durch den herausgenommenen Outlier werden die Konfidenzintervalle etwas kleiner, und Sie haben dann plötzlich einen p-Wert, wo Sie vorher nur 0,1 hatten, aber im Trend, denke ich, ist die Aussage, dass Sie einen positiven Effekt sehen, der im Trend oder Signifikanzbereich ist, je nachdem, welche Analyse Sie angucken, nicht durch die Art mITT oder ITT verändert. Also die Effektgröße, wenn Sie sich das angucken, ändert sich nicht furchtbar; die Konfidenzintervalle ändern sich etwas. Und deshalb, glaube ich, muss man sagen: Die mITT-Analyse würde maximal besagen, dass der Effekt eher etwas größer oder robuster ist, wenn man Outlier ausschließt. Ich denke, das ist die Interpretation, zu der wir gekommen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Ziemssen, auch zur Problematik der Spontanheilung.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Wir haben es ja mit einer ganz schwierigen Erkrankung zu tun, die nicht nur selten ist – das kann man dem pharmazeutischen Unternehmer nicht anlasten; deshalb haben wir ja hier ein Orphan Verfahren –, sondern auch sehr heterogen. Wir haben hier unterschiedliche Mutationen im Bereich der Mitochondrien, die auch für sich wiederum eine unterschiedliche Heteroplasmie haben oder auch eine unterschiedliche Penetranz. Und deshalb interessiert uns natürlich schon auch, wenn wir uns im Grenzbereich der statistischen Signifikanz bewegen: Inwieweit könnte das klinisch relevant sein? Welchen Patienten behandeln wir? Wer profitiert wirklich davon? Und da interessiert uns natürlich auch so was wie: Wie verteilen sich die Mutationen, die wir vor allem im deutschen Patientengut zu erwarten haben, innerhalb der Studien? Und: Welche Hinweise könnte man jetzt heute einem klinisch tätigen Arzt geben, bei welchem Patienten sollte sinnvollerweise ein Behandlungsversuch unternommen werden?

Da sehen wir natürlich noch relativ viele offene Fragen; deshalb hat die Kommission der DOG sich dafür entschieden, unabhängig von diesem Monitoring der EMA zu empfehlen, die in Deutschland behandelten Patienten auch weiter zu monitoren und diese Erfahrungen einfach zu sammeln.

Wir sehen Probleme in der Erhebung der funktionellen Outcome-Parameter. Die Gesichtsfelderfassung war nach unserer Einschätzung unzureichend, weil diese Patienten – so müssen Sie sich das vorstellen – einen zentralen Gesichtsfeldausfall haben, und wenn Sie bei diesen Patienten – das ist sehr schwierig, zugegebenermaßen – nicht die Fixation überprüfen können, dann messen Sie irgendwo im Rauschen. Auf der anderen Seite haben wir eben diese Arten von teilweise spontaner Erholung oder aber auch Adaptationsmechanismen, gerade bei Patienten, deren Sehverschlechterung erst kurze Zeit – ein, zwei, drei Jahre – zurückliegt; und deshalb muss man hier wirklich sehr vorsichtig und kritisch hinschauen und lernen, wer bzw. welche Subgruppe dann wahrscheinlich im Endeffekt wirklich davon profitiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage Herr Vöcking, dann Frau Teupen.

Herr Dr. Vöcking: Herr Professor Ziemssen, ich habe eine Anschlussfrage. Wenn Sie sagen, dass es für den behandelnden Arzt so schwierig ist, festzustellen, welcher Patient/welche Patientin für die Behandlung geeignet ist: Bedarf es denn einer besonderen Qualifikation des Augenarztes, oder kann das dann jeder machen, ist jeder und jede geeignet?

Herr Prof. Dr. Rütther (DOG): Jeder Augenarzt kann alles.

(Heiterkeit)

– Das ist natürlich nicht richtig. – Es ist so, dass man die Diagnose eigentlich sehr gut stellen kann – wenn man an diese Erkrankung überhaupt denkt. Zum Stellen dieser Diagnose gehört heutzutage dazu, dass man eine genetische Analyse durchführt. Wenn man eine solche genetische Analyse veranlasst hat, dann weiß man auch, zu welchem Kollektiv ein Patient gehört; das heißt, es wird geklärt, ob es eine Mutation gibt, wo eine Spontanverbesserung wahrscheinlich ist, oder ob es eine gibt, wo das nicht so wahrscheinlich ist. Im Grunde kann das eigentlich jeder Augenarzt entscheiden, aber in der Praxis ist es natürlich anders. In der Praxis ist es schon sinnvoll, diese Patienten in Zentren zu behandeln, wenn Sie das meinen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Vielleicht dazu noch ergänzend: Wir haben darüber sogar mit dem Berufsverband gesprochen, der aus berufspolitischer Sicht eigentlich bewusst vermeidet, irgendwelche Barrieren oder Qualitätsforderungen einzuziehen. Trotzdem sind wir einvernehmlich zu der Schlussfolgerung gekommen, dass es hier wirklich Sinn macht, auf Expertise und Erfahrung zu setzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Klopstock, bitte.

Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München): Ich stimme zu, dass diese Diagnose eigentlich jeder Augenarzt stellen können sollte. Das Entscheidende ist die Awareness für die Erkrankung: Es ist eine seltene Erkrankung, und man muss daran denken. Wenn man daran denkt, ist die Diagnose eigentlich relativ straightforward und muss durch den Gentest bestätigt werden. Den Gentest machen wir immer; innerhalb von vier Wochen haben wir das Ergebnis.

Ich wollte an folgendem Punkt einhaken: Es geht so ein bisschen in die Richtung, dass die Art der Mutation für die Entscheidung wichtig sein könnte, ob behandelt werden soll oder nicht. Das sehe ich nicht ganz so. Es ist richtig, dass diese Mutationen unterschiedlich benigne oder maligne sind. Die 11778-Mutation, die häufigste Mutation, ist die schwerste der Mutationen, sie entfaltet den biologisch schwersten Effekt; entsprechend haben diese Patienten die geringste Wahrscheinlichkeit auf Erholung. Die 14484-Mutation ist die gutartigste der Mutationen mit einer relativ hohen Rate an spontaner Erholung; das sind aber nur circa 15 Prozent aller Patienten. Ich würde davor warnen, zu sagen, man wartet bei den 14484-Patienten, ob sie sich spontan erholen. Alles, was wir bis jetzt bei Idebenon gelernt haben, ist, dass es die Erholungswahrscheinlichkeit erhöht. Ich würde das ungern gerade den Patienten vorenthalten, die schon sozusagen aus eigener Biologie heraus eine relativ hohe Chance haben, sich zu erholen. Ich denke, gerade diese Patienten kann man mit Idebenon noch einmal gut boostern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Meier dazu.

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Hat sich erledigt, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, bitte, und dann Herr Dr. Heckemann.

Frau Teupen: Wir begrüßen es natürlich sehr, dass Sie die Lebensqualität erhoben haben. Jetzt haben Sie im Dossier geschrieben, dass die Veränderung eigentlich nicht mehr so relevant ist, also nicht signifikant, weil die Sehschärfe an sich die Lebensqualität, wie Sie sagen, schon abbilden würde. Darüber kann man natürlich diskutieren. Vielleicht können Sie dazu noch einmal eine kurze Einschätzung geben.

Dann noch meine Frage: Wieso haben Sie sich für den VF-14 entschieden und haben beispielsweise nicht den NEI-VQ-25 genommen, der ja schon in einer ähnlichen Indikation vom G-BA akzeptiert wurde? Da würden wir noch gerne ein paar Informationen haben.

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Das ist historisch bedingt. 2006, als wir die Studie geplant haben, waren einzig Daten verfügbar, die Hinweise lieferten, dass man eventuell so eine Skala wie den VF-14 nutzen könne. Das heißt, wir haben uns dazu entschlossen, diesen Parameter mitlaufen zu lassen, obwohl wir wussten, dass er nicht für diese Indikatoren entwickelt wurde.

Darüber hinaus wurde noch Clinical Global Impression of Change gemessen. Ich möchte anfügen, dass auf spezifische Anfrage das CHMP am Tag 180 des Verfahrens noch einmal nachgefragt wurde, ob denn eine Korrelation zu dem Parameter „Clinical Global Impression of Change“ besteht. Es war so – das wurde in der Antwort auch eingereicht –, dass wir statistisch signifikante Korrelationen zwischen dem primären und sekundären Endpunkt zu Clinical Global Impression of Change und zwischen den Respondern, also denjenigen, die sich um zwei Zeilen verbessert haben, und den Nicht-Respondern einen statistisch signifikanten Unterschied hatten. Also Patienten, die sich klinisch relevant verbessern, haben auch einen Benefit im Clinical Global Impression of Change.

Der VF-14 ist unseres Erachtens – das haben wir dem CHMP auch detailliert dargelegt – für die LHON-Erkrankung nicht geeignet. Es gibt meines Wissens aber auch nichts Adäquateres für LHON; doch da müssten Sie die Experten fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Herrn Dr. Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Noch eine Frage an Herrn Professor Klopstock. Sie hatten gesagt, dass erst einmal der Gentest gemacht wird, bevor man therapiert. Mich würde interessieren: Bei wie vielen Patienten, bei denen man eine Indikation für einen Gentest sieht bzw. bei denen ein Gentest gemacht wird, kommt denn ein positiver Befund heraus? Was ist, wenn es da nennenswert andere gibt, dafür der Grund? Ein Grund kann ja sein, dass es noch andere Erkrankungen gibt, die zu einem relativ kurzfristigen Visusverlust führen. Wie viele sind das? Wird der Sehtest jetzt eigentlich nur bei denen gemacht, bei denen schon vorher klinisch klar ist, dass sie das haben oder dass da eigentlich etwas herauskommen müsste, oder gibt es da auch sehr viele Negativbefunde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Herr Professor Rütther.

Herr Prof. Dr. Rütther (DOG): In der Realität ist es so, dass fast jeder LHON-Patient erst einmal als Patient mit Sehnerventzündung in die Praxis oder in die Klinik kommt; denn die Klinik ist sehr ähnlich: Es gibt einen relativ raschen Sehverlust, es sind junge Leute. Da denkt jeder sofort, das könnte eine Sehnerventzündung sein. Viele werden auch so behan-

delt. Es ist dann die Aufgabe, aufgrund bestimmter Symptome oder auch aufgrund der Familiengeschichte des Patienten an diese Differenzialdiagnose überhaupt zu denken. Das ist – da hat Herr Professor Klopstock vollkommen Recht – das eigentliche Problem: Man muss daran denken. Wenn man daran denkt, dann ist es unbedingt erforderlich, eben auch, um die Diagnose Sehnerventzündung zu entkräften und entsprechende, zum Teil sehr invasive Therapien zu verhindern, eine solche genetische Analyse zu machen. Ohne das geht es nicht.

(Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München):
Darf ich kurz ergänzen?)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne.

Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München): Ich stimme dem zu, gerade bezüglich der Sehnerventzündung. Das ist ein häufiges Problem in der anfänglichen Differenzialdiagnose. Wir haben aber relativ häufig den Fall – das ist ja eine Erkrankung, die über die mütterliche Linie vererbt wird –, dass es eine positive Familienanamnese gibt. Manchmal ist es nicht ganz so offensichtlich, weil Frauen ja sehr viel seltener betroffen sind; wenn man also nur nach Vater und Mutter fragt, dann übersieht man häufig eine positive Familienanamnese. Das heißt, man muss ganz gezielt auch nach der etwas entfernten Verwandtschaft fragen, insbesondere nach den Brüdern der Mutter oder den Brüdern der Großmutter mütterlicherseits. Dann kommt häufig heraus, dass in diesen früheren Generationen schon ein Fall von LHON bekannt ist oder zumindest ein Fall von nicht eingeordneter Blindheit. Das hilft dann natürlich auch deutlich weiter. Für den Fall, dass zum Beispiel bereits ein Onkel unter LHON leidet – gesichert mit Mutationsnachweis –, kann man davon ausgehen, dass der Neffe ebenfalls diese Erkrankung hat, wenn er die typische Symptomatik hat. Dann kann man mit der Therapie beginnen, ohne dass das Ergebnis des Gentests vorliegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu konkret, Herr Heckemann? Ich habe auch noch weitere Wortmeldungen.

Herr Dr. Heckemann: Meine Frage war eigentlich: Wie viel Prozent der diesbezüglich durchgeführten Gentests in Deutschland sind positiv?

Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München): Über 90 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann gehen wir jetzt weiter in der Rednerliste. Herr Heckemann war gerade. Jetzt haben wir Herrn Kulig, dann Frau Gloistein, dann Herrn Rodewyk und dann Herrn Gehrig.

Herr Dr. Kulig: Wir haben ja schon gehört, dass es ein heterogenes Krankheitsbild ist, auch, dass es verschiedene Mutationen gibt. Sie haben vorhin gesagt, Sie würden gerne die deutschen Patienten im deutschen Zentrum nachbeobachten. In den Baseline-Charakteristika wurden drei verschiedene Mutationen aufgeführt. Meine erste Frage ist: Gibt es nur diese drei, kennt man nur diese drei, kann man nur diese drei testen?

Eine weitere Frage ist: Wir haben gesehen – das ist schon auffällig –, dass es in den drei Zentren der Studie zum primären Endpunkt recht unterschiedliche Ergebnisse, recht unterschiedliche Effekte gibt. Die Patienten im kanadischen Zentrum haben zum Beispiel hauptsächlich nur eine Mutation. Sie haben „Zentrum“ aber nicht als Stratifizierungsvariable gewählt. Ich weiß nicht, wie Sie Ihre Analysen gemacht haben; Sie haben nur beschrieben,

dass Sie später im Analysemodell die Stratifizierungsvariablen „Mutation“ und „Erkrankungsbeginn“ nicht mehr als Faktoren ins Modell genommen haben. Ich weiß auch nicht, ob Sie einmal Analysen mit „Zentrum“ gefahren haben. Wenn ja, haben sich, also mit Adjustierung für „Zentrum“, die Effekte irgendwie geändert? Wie sehen da die Effekte aus?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München): Ich beantworte den ersten Teil der Frage. – 95 Prozent aller Patienten haben eine dieser drei Hauptmutationen, 5 Prozent haben andere Mutationen. Wir sind im Wesentlichen dazu übergegangen, bei Verdacht auf LHON die gesamte mitochondriale DNA zu sequenzieren; das ist inzwischen genauso kostengünstig, wie wenn man nach drei einzelnen Mutationen sucht. Das heißt, bei einem kleinen Teil der Patienten finden wir andere Mutationen, die klar pathogen sind, weil, wie mehrfach beschrieben, Pathogenität nachgewiesen ist. Ich würde sagen, bei diesen verbleibenden 5 Prozent finden wir in 3 bis 4 Prozent eine andere, sehr seltene LHON-Mutation.

Es gibt auch ganz vereinzelt Fälle, bei denen wir keine Mutation der mitochondrialen DNA finden. Diese Patienten werden zurzeit wissenschaftlich per Exom-Sequenzierung untersucht. Da muss ich jetzt ein bisschen ausholen: LHON ist ja eine Erkrankung des Komplexes I der mitochondrialen Atmungskette; dieser besteht aber aus ungefähr 50 Untereinheiten. Nur 7 dieser Untereinheiten werden von der mitochondrialen DNA kodiert, mehr als 40 Untereinheiten werden nukleär kodiert. Das heißt, es ist durchaus vorstellbar, dass es nukleäre Ursachen gibt, die zum gleichen Krankheitsbild führen, bisher aber nicht identifiziert sind. Das ist für uns eine sehr interessante wissenschaftliche Fragestellung. Aber, wie gesagt: 95 Prozent der Patienten haben eine der drei Hauptmutationen.

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Als Ergänzung dazu: Kanada ist ein Sonderfall. In Kanada gibt es eine extrem hohe Prävalenz der 14484-Mutation, der sogenannten milderer Mutation. Das ist auf ein Founder Event zurückzuführen; es hat sich irgendwann eine Familie nach Kanada begeben, deswegen Founder, und hat dort diese Mutation etabliert. Etwa 80 bis 90 Prozent der Patienten im französischen Teil Kanadas haben die 14484-Mutation.

Zur Frage der Stratifizierung: Das kanadische Zentrum wurde erst im Amendment 4 des Protokolls aufgenommen, weil wir sahen, dass wir mit der Rekrutierung nicht so schnell vorankamen wie gehofft. Das kanadische Zentrum kam also erst nach eineinhalb Jahren in die Studie, sodass dadurch nicht mehr prospektiv nach „Zentrum“ stratifiziert werden konnte. In der Analyse haben wir wenigstens exploratorisch die Daten für die einzelnen Zentren getrennt aufgeführt. Ich weiß jetzt aber nicht mehr genau, ob wir eine Analyse gemacht haben, bei der „Zentrum“ als Faktor mit eingerechnet wurde. Ich kann mich daran beim besten Willen nicht mehr erinnern; das muss ich ehrlich sagen. Aber dass das kanadische Zentrum später dazu kam, liegt eben an der Historie der Studie: Wir brauchten noch ein weiteres Zentrum, und wir wussten, in Kanada gibt es eine hohe Prävalenz dieser mitochondrialen Pathologien ganz generell, auch LHON. Jedenfalls ist dort 14484 deutlich häufiger als in Europa oder sonstwo in Nordamerika.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Gloistein, bitte.

Frau Gloistein: Ich habe eine Frage zu den 14484-Mutationen. Herr Klopstock, Sie sagten eben, dass bei diesen Patienten eine hohe Spontanheilungsrate bestehe und dass eventuell nur eine gewisse Zeit geboostert werden müsse. Wie lange muss denn durchschnittlich geboostert werden? Oder wird dieses Arzneimittel auch bei diesen Patienten im Endeffekt dann doch als Dauertherapie gegeben? Eventuell kann es ja zu Rezidiven kommen; das weiß ich nicht. Ist bei diesem Arzneimittel nicht generell die Gefahr, dass es bei den schweren Fällen eingesetzt wird, obwohl es da eigentlich nichts mehr bringt, weil schon alles abgestorben ist, und dass es bei den gutartigen Mutationen einfach weitergegeben wird, obwohl es vielleicht schon zu einer Spontanheilung gekommen ist?

Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München): Es gibt natürlich viele offene Fragen. Deswegen gibt es ja auch zahlreiche Post-Approval-Measures, die wir mit der neuen Open-Label-Studie, mit dem Register, mit der Nachbeobachtung der Patienten machen.

Die Frage, wie lange behandelt werden muss bzw. behandelt werden sollte, ist letztlich nicht untersucht. Ich habe eine klare Meinung, wann man mit der Behandlung aufhören kann, nämlich bei den Patienten, die auf die Behandlung nicht ansprechen. Das muss man auch mal sagen: 50 Prozent der Patienten haben keine Erholung unter dem Medikament. Wir haben im EAP, im Expanded-Access-Programm, Erholungen bei relativ vielen Patienten vor allem in den ersten 15 Monaten gesehen, bei einzelnen Patienten noch bei bis zu 18 Monaten. Nach einer Behandlungsdauer von 18 Monaten ist es dann sehr ungewöhnlich, dass sich ein Patient noch weiter erholt. Ich würde also vorschlagen: Bei einem Patienten, der sich, wenn man noch einen gewissen Sicherheitsabstand einhält, nach 24 Monaten in keiner Weise erholt hat, kann man die Therapie auch wieder absetzen. Das wäre meine Schlussfolgerung aus unseren EAP-Daten.

Schwieriger ist die Frage zu beantworten, wann man mit der Behandlung aufhören kann, wenn sich der Patient erholt. Die Mutation und der biochemische Defekt sind ja – das haben Sie ganz richtig gesagt – weiterhin vorhanden; das heißt, es könnte sein, dass es nach Absetzen zu einem Rückfall kommt. Interessanterweise ist von den Patienten, die wir kennen, nie beschrieben worden, weder von den Spontanerholern noch von den Erholern unter Idebenon, dass es sekundär wieder zu einer Verschlechterung gekommen ist. Aber das kann natürlich auch nur ein statistisches Problem sein: Wir haben eine seltene Erkrankung, damit eine seltene Erholung, und vielleicht haben wir den Fall „Rückfall nach Erholung“ einfach noch nicht erlebt.

Ich würde im Moment dazu tendieren, so lange zu behandeln, wie eine weitere Verbesserung einsetzt. Das ist auch etwas, was wir aus dem EAP gelernt haben: Wenn eine Erholung einsetzt, dann schreitet sie mit fortschreitender Therapie auch weiter voran. Wir hatten bei einigen Patienten – das waren 15 Patienten – die Gelegenheit, diese unter Therapie zu verfolgen, im Schnitt 21 Monate lang. Bei diesen Patienten konnte man feststellen, dass sie sich nach 6 Monaten im Schnitt um 23 Buchstaben verbessert hatten, also um fast fünf Zeilen auf der Sehtafel, nach 12 Monaten um 31 Buchstaben und nach 21 Monaten um 46 Buchstaben. Das heißt, diese Besserung ist mit fortlaufender Therapie weiter vorangeschritten. Ich denke aber auch, dass das irgendwann ein Niveau erreichen wird, und würde im Moment sagen, dass man, wenn man ein stabiles Niveau erreicht und, sagen wir, über 6 Monate keine weitere Besserung sieht, einen Absetzversuch wagen könnte. Aber, wie gesagt: Daten dazu gibt

es nicht. Wir haben Mitte März ein Konsensustreffen internationaler LHON-Experten, wo wir genau solche Fragen diskutieren wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Als ich mich mit LHON beschäftigt habe, habe ich gesehen, dass es auch kardiale Beteiligungen gibt. Ist in irgendeiner Weise beobachtet worden, ob es da Veränderungen gibt oder ob die Therapie da möglicherweise etwas schlimmer macht, oder nicht?

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Ja, das haben wir erhoben. Das war auch Teil des Sicherheitsprofils in der Studie. Wir haben auch mit dem CHMP ausgiebig darüber konferiert. Also, wir haben klar nachweisen können, dass die Behandlung keinen weiteren Schaden anrichtet. Es gibt allerdings EKG-Anomalitäten, die in dieser Patientengruppe häufiger sind als in anderen Vergleichsgruppen. Ob diese klinisch wirklich so relevant sind, dass man von einer Gefährdung des Patienten ausgehen muss, kann ich nicht beurteilen. EKG-Anomalitäten sind immer wieder mal beschrieben worden, allerdings – auch das haben wir festgestellt – schon bei Baseline; die waren also im Prinzip schon bei Baseline vorhanden und wurden nicht besser, aber auch nicht schlechter.

Herr Dr. Rodewyk: Sie haben sich auch nicht verändert, also im positiven Sinne?

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Auch nicht im positiven Sinne, nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Gehrig bitte.

Herr Dr. Gehrig: Ich möchte Sie gerne fragen: Ab welchem Wert der Visusveränderung gehen Sie von einer klinischen Relevanz aus? Und könnten Sie bitte darlegen, wie sich dies bei den Respondern auf Alltagskompetenzen auswirkt, beispielsweise was die Lesefähigkeit anbelangt?

Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München): Wir haben inzwischen eine Clinically Relevant Recovery definiert als 0,2 logMAR, also 10 Buchstaben. Das sehen wir als klinisch relevant an, sehen aber – das sind die Zahlen, die ich gerade vorgelesen habe – im Durchschnitt insgesamt höhere Verbesserungen von bis zu 23 Buchstaben nach einer gewissen Zeit und im weiteren Verlauf von sogar noch mehr Buchstaben. Aber die Grenze für „klinisch relevant“ haben wir, wie gesagt, bei 10 Buchstaben angesetzt. Ich finde schon, dass selbst dieser Grenzwert für die Patienten alltagsrelevant ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Meier, bitte.

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Noch ein Zusatz: Die zehn Buchstaben, zwei Linien wurden vom CHMP als klinisch relevant eingestuft. Also ist das CHMP unserem Vorschlag gefolgt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Fiß, bitte.

Herr Dr. Fiß: Sie berichten jetzt mehrfach von einer Verbesserung von 23 Buchstaben. Für welche Patientengruppe trifft das zu? In den vorgelegten Studien wurde ja im Durchschnitt 1

Buchstabe Leseverbesserung gezeigt. Sie berichten jetzt von durchschnittlich 23 Buchstaben. Da würde mich interessieren, was das für eine Patientengruppe war.

Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München): Also, diese 23 Buchstaben sind aus dem Expanded-Access-Programm, und zwar die Patienten, die wir über einen sehr langen Zeitraum beobachten konnten. Das waren insgesamt 15 Patienten, also relativ wenige, muss man einschränkend sagen, aber diese hatten sich nach sechs Monaten im Schnitt um 23 Buchstaben verbessert und nach 21 Monaten im Schnitt um 46 Buchstaben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Weber und Herr Ziemssen, dann Herr Vilbrandt.

Herr Dr. Weber (Santhera Pharmaceuticals): Es gibt bei solchen Studien immer Mittelwertbetrachtungen, und es gibt Responder-Betrachtungen. Ich denke, es ist bei so seltenen Erkrankungen wichtig, zu sehen, dass es halt eine gewisse Anzahl von Patienten gibt, 30 bis 50 Prozent, die sich sehr deutlich verbessern und einen Benefit haben, und eine gewisse Anzahl von Patienten, etwa die Hälfte, die, wie schon angemerkt, keinen Benefit haben, wo dann die Behandlung beendet werden muss. Wenn man sich anschaut, wer einen Benefit hat, dann sieht man, dass dieser Benefit in RHODOS nach 6 Monaten natürlich nicht so ausgeprägt ist, weil die Therapiedauer durch die Definition der Studie auf 6 Monate begrenzt ist. In der klinischen Realität würde man ja behandeln, bis man ein stabiles Endergebnis erreicht hat. Dieses stabile Endergebnis beträgt dann tatsächlich im Mittel vier, fünf oder sechs Zeilen, wie wir es im EAP dokumentiert haben. Nur damit Sie nicht kommen und sagen: Oh, das EAP macht methodologisch Inflation der Response Rates. – Nach 6 Monaten kommen Sie, wenn Sie EAP und RHODOS vergleichen, auf exakt die gleiche Anzahl von Patienten, die respondieren, nämlich 30 Prozent. Auf Basis von zwei unabhängigen Kohorten können Sie sagen: Nach 6 Monaten haben ungefähr 30, nach 12 Monaten ungefähr 35 und nach 15 Monaten ungefähr 40 Prozent der Patienten eine klinisch relevante Response. Das heißt, der Effekt der Response wächst natürlich über die Dauer der Therapie. Das erklärt die Unterschiede, die Sie hier sehr richtig beobachtet haben.

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Vielleicht noch ein Zusatz. Die Tabelle 17 in der Dossierbewertung, auf die Sie sich beziehen, besagt in der Tat, dass sich die Patienten unter Idebenon um 1 Buchstaben verbessern. Gleichzeitig verschlechtern sich aber die Patienten in der Placebogruppe um 4 bis 5 Buchstaben, so dass ein Unterschied von 6 Buchstaben entsteht, der statistisch 0,078 war. Also in der Placebogruppe verhält es sich, wie zu erwarten war: Neu diagnostizierte Patienten verschlechtern sich. Unter Idebenon dagegen haben sich die Patienten leicht verbessert. Das erklärt den Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Ziemssen zur Ergänzung, dann Herr Vilbrandt.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Ich wollte nur noch einmal darauf hinweisen, dass die Überprüfungsmethode, die hier zum Einsatz kommt, als Verfahren in der Augenheilkunde nicht anerkannt ist. Wir haben es hier nicht mit einer Visustestung mit einer 2-Zeilenschwelle zu tun, wie wir es in anderen Verfahren schon hatten, sondern in diesem Niedrigvisusbereich ist der Abstand einfach dementsprechend verringert worden – und das, obwohl

wir durchaus Testverfahren zur Verfügung haben, die auch im Niedrigvisusbereich wahrscheinlich verlässlicher messen können.

Auf die Frage von Herrn Gehrig möchte ich ergänzen, dass eine relevante Verbesserung für Menschen in diesem Visusbereich wahrscheinlich nicht darin besteht, ob sie 10 oder 15 Buchstaben auf einer Sehzeichentafel besser erkennen können, sondern eher darin, dass sie sich alltagsrelevant darstellt, also ob zum Beispiel mit Hilfe von Hilfsmitteln bestimmte Lesefunktionen oder bestimmte Alltagstätigkeiten wahrgenommen werden können. Da ist es natürlich schon ein bisschen bedauerlich, dass solche Informationen, gerade bei den kleinen Fallzahlen, nicht mit erfasst und berücksichtigt wurden und in den Studien die augenärztliche Expertise so ein bisschen gefehlt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vilbrandt, Frau Wegmann und dann noch einmal Herr Gehrig.

Herr Dr. Vilbrandt: Ich habe eine Frage zum EAP. Das Problem besteht doch darin, dass wir keine direkt vergleichenden Daten haben und dass wir gar nicht sicher abgrenzen können, was Spontanheilung ist und was Idebenon zugerechnet werden kann.

Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München): Das ist vollkommen richtig; EAP, das sind supportive Daten. Uns allen ist klar, dass die RHODOS-Studie die einzige randomisierte kontrollierte Studie war, dass sie mit 85 Patienten die größte Studie war, die jemals bei einer mitochondrialen Erkrankung durchgeführt wurde – es sind halt seltene Erkrankungen –, und dass sie, für sich genommen, Fragen offengelassen hat. Natürlich hat sich dann die Frage gestellt: Macht man eine zweite randomisierte Studie? Das wäre natürlich schön gewesen, hat sich aber letztlich nicht mehr durchführen lassen, weil die Patienten sehr darauf gedrängt haben, Idebenon direkt zu erhalten. Es ist ja immer schwierig, die Patienten in eine placebokontrollierte Studie zu bekommen, in diesem Fall, wo schon Daten vorlagen, war es besonders schwierig. Ich denke, es wäre nicht mehr möglich gewesen, eine zweite große randomisierte Studie durchzuführen.

Das EAP ist ein Versuch, zusätzliche Daten zu erheben. Ich denke, es ist insofern ganz gut gelungen, weil wir dieses EAP ja mit Kontrollen direkt verglichen haben; das sind zwar historische Kontrollen, also keine randomisierten Kontrollen, aber immerhin haben wir eine historische Kontrollpopulation – die Daten sind leider nicht im Dossier drin – und haben natürlich die Besserungsraten im EAP gegen den historischen Record Survey verglichen. Da ist auch wieder eindeutig eine Verbesserung des Outcomes bei den Idebenon-behandelten Patienten des EAP. Aber ich stimme Ihnen völlig zu: Natürlich wäre eine randomisierte Studie die schönere Option gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung dazu, Herr Weber.

Herr Dr. Weber (Santhera Pharmaceuticals): Wenn Sie die Daten im EAP mit dieser Case Record Studie, die im regulatorischen Dossier enthalten ist und die wir Ihnen natürlich auch eingereicht haben, vergleichen, sehen Sie in etwa eine Verdoppelung der Response Rates. Natürlich kommt dann die Frage, was eine Response Rate ist, ob das zwei Zeilen, drei Zeilen oder vier Zeilen sind. Nur einmal exemplarisch: Wir haben über die 14484-Mutation geredet, die benigneste – die Experten mögen mich korrigieren –; die Rate der Spontanverbesserung, was auch immer das ist, beträgt in der Literatur so zwischen 30 und 60 Prozent, das

heißt, drei bis sechs von zehn Patienten haben eine Verbesserung. Im EAP haben wir bei acht bis neun von zehn Patienten eine Verbesserung. Das ist natürlich patientenrelevant; denn wenn Sie morgen einen Patienten mit einer 14484-Mutation haben, dann können Sie ihm sagen: Wir haben jetzt ein Medikament zur Verfügung, bei dem wir davon ausgehen können, dass wir in acht bis neun von zehn Fällen eine deutliche Verbesserung haben, teilweise eine völlige Heilung.

Die Anzahl der Patienten mit 14484-Mutation in der RHODOS-Studie, insgesamt 16 Patienten, ist sehr klein; diese Population macht ja nur 15 Prozent aus. Wenn Sie dann im EAP die zusätzlichen Patienten angucken, bekommen Sie dadurch schon relevante Zusatzinformationen. Die können Sie vergleichen mit sehr sorgfältig aufgearbeiteten Daten aus der historischen Kontrollgruppe, die wir eingereicht haben, und aus der Literatur. Also insofern denke ich, dass wir hier in der Effect Size von relevanten Veränderungen reden und von relevanten Benefits.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wegmann bitte, dann Herr Gehrig.

Frau van Bömmel-Wegmann: Ich habe noch einmal eine Rückfrage an Herrn Klopstock zu der von ihm genannten patientenrelevanten Veränderung von 10 Buchstaben. Wir haben jetzt ja auch andere Stimmen gehört, dass gegebenenfalls andere Aspekte relevanter wären. Meine Frage wäre jetzt: Worauf basiert diese Verbesserung von 10 Buchstaben hinsichtlich Patientenrelevanz? Sind das Erfahrungswerte? Sie haben gesagt, Sie haben das festgelegt. Auf welcher Basis haben Sie das festgelegt, gibt es da irgendwelche Literatur, die das hinterlegt, oder sind das Erfahrungen? Könnten Sie dazu noch einmal Stellung nehmen?

Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München): Letztlich sind das Erfahrungswerte, und natürlich ergibt es sich auch aus Gesprächen mit den Patienten. Ich glaube, es ist auch unmittelbar einsichtig – jeder kennt diese Sehtafeln –, dass es durchaus relevant ist, wenn man zwei Zeilen mehr sehen kann. In anderen Studien – ich bin ja kein Augenarzt; vielleicht wollen die Augenärzte dazu noch Stellung nehmen – gibt es auch die Definition mit 15 Buchstaben, aber letztlich hat die EMA diese 10 Buchstaben ebenfalls als patientenrelevant anerkannt.

Natürlich stimme ich Herrn Ziemssen völlig zu, dass man das in Alltagsrelevanz übersetzen muss. Aber es ist halt schwer, diese Alltagsrelevanz standardisiert zu erheben. Aus den Rückmeldungen von meinen Patienten weiß ich, dass sich jede Zunahme des Visus, jede Besserung des Visus natürlich in Alltagsrelevanz übersetzt – und wenn man nur die Ampel erkennen kann, die man vorher nicht erkennen konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ziemssen bitte, ergänzend.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Frau Teupen hat schon darauf hingewiesen, als es um Lebensqualität ging: Der VF-14 ist an Katarakt-Patienten evaluiert worden. Es ist eine ganz andere Welt, ob ich einen Patienten mit einer guten Sehstärke und Sehkraft habe, mit anderen Ansprüchen, oder ob ich mich in diesem Bereich bewege, wo die Patienten wirklich sehbehindert sind. Für diese Patienten ist der VFQ-25 auch evaluiert und etabliert, der allerdings nicht verwendet worden ist. Dementsprechend muss man auch sagen: Das, was wir mit dem ETDRS-Chart, der in der Studie verwendet wurde, im Hochvisusbereich machen, darf man

nicht eins zu eins auf die Patienten übertragen, die teilweise eine schlechte zentrale Fixation haben.

Wir müssen uns bewusst sein, dass unser menschliches Auge nicht so funktioniert wie eine digitale Kamera in einem Smartphone mit einer flächig gleichen Auflösung; vielmehr haben wir in der Mitte eine enorm hohe Dichte von Photorezeptoren. Deshalb sind wir darauf angewiesen, immer dahin zu schauen, was wir gerade hochaufgelöst sehen wollen. In dem Moment, wenn durch Affektion des Sehnervs das zentrale Sehen dort beeinträchtigt ist, ist es durchaus möglich, dass ich kleine Buchstaben nicht mehr erkennen kann, dass ich aber durch eine exzentrische Fixation, durch ein Danebenschaun eine große Schrift noch erkennen kann. Beispielhaft: In Deutschland lautet die gesetzliche Definition für Blindheit, wenn das Gesichtsfeld erhalten ist, eine Sehkraft von 2 Prozent. Das bedeutet, diese Menschen können, wenn sie ganz nah herangehen, das große „B“ der *Bildzeitung* auf dem besseren Auge noch erkennen, trotzdem haben sie im Alltagsgebrauch natürlich keine relevant brauchbare Sehstärke. Dementsprechend ist bei diesen Patienten das Problem, dass sie beim Visustest einige Sachen vielleicht noch ganz gut kompensieren können, dass sich das aber nicht eins zu eins übersetzt, schon gar nicht auf irgendeiner linearen Skala, in Form einer alltagsrelevanten Verbesserung. Ich will damit jetzt sicher nicht sagen, dass das heißt, dass diese Patienten keine Verbesserung haben; ich will nur darauf hinweisen, dass es einfach methodisch schwierig ist und noch eine Herausforderung der nächsten Jahre bleibt, für diese Patienten die Instrumente, die es gibt, auch zu nutzen, um genauer zu definieren, in welchem Bereich und in welcher Form sich die Verbesserung darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu Herr Weber.

Herr Dr. Weber (Santhera Pharmaceuticals): Nur zur Buchführung: Die Verbesserung um zwei Linien basiert auf einer Publikation von einem Herrn Professor Carelli, der die 2010 oder 2011, wie ich glaube, publiziert hat als ein relevantes Maß. Also das ist nichts, was wir von Santhera erfunden haben oder uns ausgedacht haben.

Das zweite, worauf ich in diesem Zusammenhang noch einmal hinweisen wollte, ist, dass es halt die Korrelation gibt, die vom CHMP gefordert wurde: Korrelieren die zwei Zeilen, die als Response mit eingeführt wurden, mit der Lebensqualität? – Da gibt es eine klare, signifikante Korrelation mit den gemessenen Lebensqualitätsparametern, besonders mit dem Global-Clinical-Response-Rate-Index.

Darüber hinaus müssen wir, wenn ich das mal so sagen darf, den Blick etwas erweitern, dass das, was wir hier gemessen haben, nicht alles ist. Es gibt in RHODOS Patienten, und zwar 7 von 25, die von „off chart“ auf „on chart“ gegangen sind; das heißt, diese hatten gar keine Lesequalität, konnten nichts entziffern, und konnten dann tatsächlich beginnen zu lesen. Das sehen wir auch im EAP bei 20 Prozent der Patienten. Ich glaube, da brauchen wir nicht mehr viel zu diskutieren.

Es gibt ebenfalls Patienten, wo die Response ja gar nicht definiert wurde – darüber haben wir noch gar nicht diskutiert –, nämlich Patienten, bei denen mit der Behandlung angefangen werden konnte, bevor sie in ein schlechtes Sehen abdriften konnten. Das geht, wie Sie schon gesagt haben, ja relativ schnell, erst ist das eine Auge betroffen, dann das andere Auge. Wenn Sie den Patienten catchen, bevor das zweite Auge richtig behindert ist, dann können Sie eine Verschlechterung und eine Erblindung in mehr als der Hälfte der Fälle verhindern. Bei zwei von zehn Patienten mit nur einer moderaten Sehqualität und acht Patien-

ten tatsächlich im Bereich einer schweren Sehbehinderung ist es, wenn Sie es bei der Hälfte – es ist sogar mehr als die Hälfte; das ist konservativ geschätzt aufgrund der Zahlen, die wir haben – der Patienten verhindern können, ein Erfolg. Das führt auch nicht in die Response hinein.

Was ich damit – zusammengefasst – sagen will, ist: Definition Lebensqualität ist ein Punkt, aber wir haben andere Populationen und Patientensituationen, wo auch andere Benefits beobachtet werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erwiderung dazu, Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Herr Weber, Sie nannten jetzt solche Begriffe wie „off chart“ und „on chart“ und sagten, dann konnten die wieder lesen. Ich möchte an dieser Stelle nur noch einmal ganz klar sagen: Wenn jemand on chart 20/200 auf einer ETDRS-Tafel einen Buchstaben wiedererkennen kann, freue ich mich darüber, das ist toll; aber wir sind es dem Betroffenen schuldig, zu sagen, dass wir das dann nicht Lesen nennen können. Sie können, wenn Sie diesen einen Buchstaben erkennen können, deshalb noch nicht die Anforderungen für Lesen erfüllen. Sie kommen dann vielleicht annähernd irgendwann wieder in einen Bereich, wo Sie mit einem Bildschirmlesegerät langsam annähernde Funktionen entfalten können, aber nicht, wenn Sie on chart so erfassen, wie es in dieser Studienprozedur durchgeführt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Gehrig und Herr Ermisch.

Herr Dr. Gehrig: Meine Frage geht auch noch einmal in Richtung Patientenrelevanz. Was konnten Patienten, die sich um diese festgelegten 10 Buchstaben verbessert haben und die einen niedrigen Ausgangsvisus hatten, Ihrer Beobachtung nach im Alltag besser bewältigen? Ich habe etwas gehört vom Erkennen der Ampel; das würde ich für eine relevante Änderung halten. Was konnten die Patienten sonst noch besser, wenn sie sich um 10 Buchstaben verbessert haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Klopstock, dann Herr Rüther.

Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München): Ich glaube, wir sollten uns nicht zu sehr bei diesen 10 Buchstaben aufhalten. Die 10 Buchstaben sind ja eine willkürliche Definition, ab denen, wie wir gesagt haben, das beginnt, was wir als „klinisch relevant“ bezeichnen. Im Durchschnitt ist die Verbesserung ja deutlich höher. Ich stimme Herrn Ziemssen völlig zu, dass im Einzelfall ein Patient, der von „off chart“ auf einen Buchstaben in der ersten Zeile kommt, funktionell davon wenig profitiert. Aber dass es für einen Patienten, der sich bereits on chart befindet, alltagsrelevant ist, wenn er sich um fünf Zeilen verbessert – darüber kann man natürlich diskutieren; logMAR ist nicht alles –, wird niemand bezweifeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich bitte darum, die Behauptung, dass die 10 Buchstaben „willkürlich“ gegriffen worden seien, noch einmal zu überdenken, weil wir uns eben große Mühe gegeben haben, zu sagen, dass es nicht willkürlich ist.

Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München): Nicht willkürlich, aber als Untergrenze.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben gerade das Wort „willkürlich“ genannt,

(Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München):
Dann entschuldige ich mich!)

und vorher haben Sie eine Viertelstunde gerudert, um zu sagen, das ist eben nicht willkürlich, sondern es gibt eine Publikation, wo das gesetzt worden ist. Einfach nur, weil wir ja Wortprotokoll führen, damit das dann eben auch vernünftig dokumentiert wird. – Herr Professor Rüther.

Herr Prof. Dr. Rüther (DOG): Wie Sie ja schon merken: Es ist ein sehr schwieriges Terrain, festzustellen, was eigentlich eine Verbesserung ist. Es ist richtig, über Sehschärfe nachzudenken, darüber zu diskutieren; aber wir dürfen nicht vergessen, dass ein ganz wesentliches Merkmal dieser Erkrankung auch ein Gesichtsfeldausfall ist. Das Problem bei einem Gesichtsfeldausfall ist, dass aufgrund der geringen Sehschärfe die Messung dieses Ausfalls sehr schwierig ist. Das heißt, Sie können eine Gesichtsfeldmessung, bei der Sie praktisch das Sehen im Raum prüfen – also: sieht man schläfenwärts etwas, sieht man nasenwärts etwas –, eigentlich nur dann vernünftig und zuverlässig durchführen, wenn auch einigermaßen gut fixiert werden kann, sonst ist diese Messmethode schlecht.

In der Studie ist ja auch eine Gesichtsfeldmessung gemacht worden. Aber da muss man immer bedenken, ob die Werte tatsächlich auch greifbar sind. Ich möchte ein Beispiel nennen, um das zu verdeutlichen: Ich betreue einen Patienten, der seit zwei Jahren Idebenon bekommt. Er berichtete mir jetzt bei einer Kontrolle: Ja, es ist besser geworden. – Ich habe die Sehschärfe erhoben und festgestellt, dass er genauso schlecht gesehen hat wie am Anfang der Erkrankung, und zwar ist er wirklich im Erblindungsbereich. Ich habe mich gefragt, wieso er denn besser sieht, und habe eine Gesichtsfeldmessung durchgeführt. Es war ganz klar: Der Gesichtsfeldausfall, der am Anfang sehr weit war, ist zusammengeschmolzen. Das heißt, die Sehschärfe hat sich kein bisschen verbessert, aber der Patient hat eine Verbesserung wahrgenommen, weil der Gesichtsfeldbereich, der ausgefallen ist, kleiner geworden ist. Das kann man auch nachweisen: Sie können die peripheren Anteile des Gesichtsfeldes zwar nicht für eine gute Sehschärfe nutzen, aber Sie können sie durchaus nutzen, um da Objekte hineinzubringen und das Sehen im Alltag dadurch zu verbessern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzung dazu, Herr Meier.

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Ich wollte nur noch kurz für das Protokoll anmerken: Die 10 Buchstaben bzw. zwei Linien kommen aus der Literatur und wurden von der EMA als relevant eingestuft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ermisch und dann Herr Rasch.

Herr Dr. Ermisch: Ich würde gerne noch ganz kurz ein anderes Thema streifen. Wenn man sich das Molekül anschaut – das wird ja auch nicht verhehlt, weder im Dossier noch im EMA-Bericht –, dann stellt man fest, dass die Ähnlichkeit zu Coenzym Q10 frappierend ist; sie ist offensichtlich. Die Frage, die sich mir stellt, ist, wie sich das klinisch darstellt. In der Studie selbst war eine Beitherapie mit Coenzym Q10 ja ausgeschlossen. Unterscheiden sich die Effekte, die man jetzt mit Idebenon sieht, tatsächlich so deutlich von dem, was man – die Idee muss ja irgendwo hergekommen sein, das als Arzneimittel zu produzieren – mit einer erhöhten Vitamindosis hinbekommen hat? Liegen da Welten dazwischen? Gerade der Abschluss in der Studie legt ja für mich nahe, dass man, wenn man im Placeboarm noch Ko-

enzym Q10 gehabt hätte, einfach gar keinen Effekt mehr gesehen hätte, sonst hätte man sich ja die Mühe mit dem Ausschluss nicht machen müssen.

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Koenzym Q10 und Idebenon haben schon einen Teil des Moleküls gemeinsam, nämlich den Benzochinonring; das ist auch der aktive Teil. Aber die Länge des Schwanzes ist enorm wichtig für die Verteilung des Moleküls in der Zelle. Wir kennen zahlreiche Publikationen, die zeigen, dass Koenzym Q10 so lipophil, so fettlöslich ist, dass es im Prinzip die Aufgabe des Idebenons nicht übernehmen kann, nämlich Elektronen in die Mitochondrienatmungskette einzuspeisen. Sie können das nicht durch Koenzym Q10 ersetzen, das geht nicht.

Das Zweite betrifft den Ausschluss von Koenzym Q10. Wir haben es in den früheren Studien immer ausgeschlossen, mittlerweile tun wir es nicht mehr und lassen Koenzym Q10 zu. Das betrifft nicht diese Indikation, die wir jetzt hier besprechen, sondern andere Indikationen, wo wir Koenzym-Q10-Komedikation zulassen, weil wir davon überzeugt sind, dass es keinen zusätzlichen Nutzen bringt.

Herr Dr. Ermisch: Es ist ein bisschen her, dass ich Physiologie gelernt habe, aber Koenzym Q10 ist für mich Bestandteil der Atmungskette, der Übermittler von Komplex I zu II. Insofern halte ich die Aussage, dass es da nicht drin sein könne und nicht die Funktion von Idebenon übernehmen könne, für mutig.

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Nein, das ist nicht mutig. Sie haben Recht, Koenzym Q10 ist in der Atmungskette und ist in der Membran der Mitochondrien verankert und bleibt auch in der Membran. Idebenon dagegen kann durch die Membran hindurchgehen und von innen nach außen gehen. Das kann Koenzym Q10 nicht; es bleibt permanent in der Membran und überträgt die Elektronen von Komplex II auf Komplex III. Aber was es nicht kann, ist, in der wässrigen Lösung des Zytosols durch das Enzym NQU1, was mittlerweile auch identifiziert ist, beladen zu werden mit Elektronen und dann durch die Membran hindurch in die Mitochondrienatmungskette zu gehen. Das ist hinreichend durch Publikationen belegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Rüther.

Herr Prof. Dr. Rüther (DOG): Meines Wissens gibt es nicht viel Wissen um die Wirkung von Koenzym Q10. Das hat auch historische Gründe. Idebenon gibt es ja schon sehr lange, mindestens seit den 1990er-Jahren – Sie werden es besser wissen –, und seitdem es das gibt, werden LHON-Patienten auch immer damit behandelt. Das heißt, es gab überhaupt keine Veranlassung, stattdessen Koenzym Q10 zu nehmen. Insofern gibt es auch keine Daten dazu. So ist jedenfalls mein Kenntnisstand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rasch, bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Nur ein kleiner Hinweis, um vielleicht auch die Verfahrenskonsistenz zu wahren: Wir haben spontan mindestens zwei Verfahren identifizieren können, wo der G-BA den hier umstrittenen Responderschwellenwert von 10 Buchstaben, also von zwei Linien, in seinem Beschluss berücksichtigt hat. Insofern hier noch einmal der Hinweis. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Das waren Verfahren, bei denen auch wir als DOG Stellung genommen haben. Sie müssen aber genau zuhören: Ich habe nicht gesagt, zwei Zeilen seien irrelevant, ich habe nur gesagt, wir müssten uns sehr genau anschauen, in welchem Bereich wir uns bewegen. Bei den Visusbuchstaben handelt es sich zum einen um eine exponentielle Skala, und – wir hatten es auch schon ausführlich mit dem IQWiG diskutiert – wir müssen zum Teil dann über adjustierte Veränderungen sprechen. Sie können unten ganz schnell viel gewinnen, aber oben auch schnell viel verlieren. Das heißt, das ist keineswegs gleichmäßig verteilt. Wenn Sie eine Visustestung bei einem sehr speziellen Patientengut einführen, dann muss die Frage erlaubt sein, wieso einige Maßnahmen oder einige Visustests, die in Ergänzung quasi die Daten untermauert oder validiert hätten und die auch von der Sektion Neuroophthalmologie der DOG empfohlen werden, nicht eingeflossen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ziemssen. – Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pU noch einmal die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht, falls es gewünscht ist, die wesentlichen Punkte der letzten guten Stunde darzustellen. Dann werden wir die Anhörung schließen. – Möchten Sie, Herr Meier?

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Ich möchte mich für die Diskussion bedanken. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir bedanken uns auch für die spannende Diskussion, die gezeigt hat, dass es da durchaus noch nachdenkenswerte Fragen gibt.

Die Anhörung ist damit geschlossen.

Schluss der Anhörung: 11.14 Uhr