

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Idebenon (Neubewertung nach Fristablauf: Lebersche
hereditäre Optikusneuropathie)

Vom 15. September 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Idebenon (Raxone) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	8
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	9
2.4	Therapiekosten	9
3.	Bürokratiekostenermittlung	11
4.	Verfahrensablauf	11

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 11 1. Halbs. 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 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. 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. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

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 sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 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 11 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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 12 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

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Idebenon (Raxone) erstmalig am 30. September 2015 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 17. März 2016 wurde eine Befristung bis zum 1. April 2018 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 18. Januar 2018 durch eine Befristung bis zum 1. September 2020 verlängert.

Diese Befristung wurde erneut auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 20. November 2019 durch eine Befristung bis zum 1. April 2022 verlängert.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Raxone am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo am 30. März 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Idebenon zur Behandlung der Leberschen hereditären Optikusneuropathie 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 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden 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 1. Juli 2022 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 G22-08) 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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Idebenon (Raxone) gemäß Fachinformation

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

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

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Idebenon wie folgt bewertet:

Für Jugendliche und Erwachsene mit Sehstörungen aufgrund von Leberscher hereditärer Optikusneuropathie (LHON) liegt für Idebenon ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Idebenon zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens die Studien RHODOS, RHODOS-OFU (einmalige Nachbeobachtung der RHODOS-Studie), Daten eines Early-Access-Programms (SNT-EAP-001), die Studien PAROS (SNT-IV-003) und LEROS (SNT-IV-005) sowie eine Phase-I/II-Studie (Ishikawa et al., 2021) heran. Zur Studie LEROS legt der pharmazeutische Unternehmer zudem einen prospektiven indirekten Vergleich vor, bei dem als historische Kontrolle ein kombinierter Datensatz aus den retrospektiven Fallserien SNT-CRS-002 und SNT-IR-006 genutzt wurde.

Basis der vorliegenden Nutzenbewertung ist die bereits 2016 bewertete Phase-II-Studie RHODOS, ergänzt um die nun erstmalig eingereichten Daten der einarmigen Studien LEROS und PAROS. Die einarmigen Studien waren Bestandteil der Befristungsaufgaben zur Neubewertung nach Fristablauf.

Die Studien RHODOS-OFU, SNT-EAP-001, Ishikawa 2021 konnten aus methodischen Gründen nicht herangezogen werden. Auch der prospektive indirekte Vergleich ohne Brückenkompator (LEROS vs. SNT-CRS-002 und SNT-IR-006) konnte insgesamt aufgrund methodischer Limitationen bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht zusätzlich berücksichtigt werden.

Studie RHODOS

Bei der RHODOS-Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte parallele Phase-II-Studie, in die insgesamt 85 Patientinnen und Patienten mit einer der drei primären Mutationen G11778A, G3460A oder T14484C 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 Patientinnen und 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 seitens des pharmazeutischen Unternehmers zum Studienende nach 24 Wochen und basiert auf einer ITT-Population mit 82 Patientinnen und Patienten. Hiervon abweichend wird in der Nutzenbewertung, wenn möglich, auf eine Auswertung der ITT-Population auf Basis aller 85 randomisierten Patientinnen und Patienten abgestellt.

Studie LEROS

Die Studie LEROS ist eine prospektive, nicht kontrollierte Interventionsstudie, die ebenfalls als Zulassungsaufgabe der EMA durchgeführt wurde mit dem Ziel, Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Idebenon bei Menschen mit LHON zu erfassen.

Mit Erstbeschluss zu Idebenon hat der G-BA für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung die Vorlage der Studie LEROS gefordert. Die Daten der LEROS-Studie werden im Beschluss dargestellt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie LEROS konnten insgesamt keine zusätzlichen Informationen für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens geliefert werden, die über die vergleichenden Daten der RHODOS-Studie hinausgehen.

Studie PAROS

Bei der PAROS-Studie handelt es sich um eine prospektive, registerbasierte, nicht kontrollierte Unbedenklichkeitsstudie, die als Zulassungsaufgabe der EMA durchgeführt wurde. Es sollten Daten zur Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Idebenon bei Menschen mit LHON erfasst werden. Dabei wurde Idebenon im Rahmen der Routineversorgung in Dosis und Dauer nach Ermessen des klinischen Personals administriert. Patientinnen und Patienten, die aufgrund ihrer LHON-Erkrankung vorstellig wurden, wurden fortlaufend und prospektiv von teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten rekrutiert. Die Daten wurden im Rahmen der medizinischen Routineversorgung erfasst.

Mit Erstbeschluss zu Idebenon hat der G-BA für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung die Vorlage der Studie PAROS gefordert. Die Daten zur Mortalität und Sicherheit der Studie PAROS werden im Beschluss dargestellt, während die Ergebnisse zur Morbidität aufgrund von methodischen Limitationen nicht abgebildet werden. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie PAROS konnten insgesamt keine zusätzlichen Informationen für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens geliefert werden, die über die vergleichenden Daten der RHODOS-Studie hinausgehen.

Ergebnisse der Studie RHODOS

Mortalität

In der Studie RHODOS wurden keine Todesfälle beobachtet.

Morbidität

Der pharmazeutische Unternehmer legt verschiedene Operationalisierungen zum Morbiditätsendpunkt Sehschärfe vor. Aus diesen können für die vorliegende Nutzenbewertung die folgenden Operationalisierungen zur Sehschärfe berücksichtigt werden:

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.

Weder die vorgelegten kontinuierlichen Auswertungen, noch die Responderanalysen zur Schwelle von ≥ 10 ETDRS-Buchstaben (Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR) zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen.

Veränderung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen

Die „Veränderung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen“ war definiert als die Sehschärfe des besten Auges zu Woche 24 im Vergleich zur Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn.

Weder die vorgelegten kontinuierlichen Auswertungen, noch die Responderanalysen zur Schwelle von ≥ 10 ETDRS-Buchstaben (Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR) zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen

Veränderung der Sehschärfe im besten Auge (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.

Zusätzlich liegen Responderanalysen für die kombinierte Auswertung als CRR 0,2 vor, operationalisiert als Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart (mindestens 1,6 logMAR) oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR (innerhalb von on-chart). Diese zeigen zwar einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, jedoch bleibt unklar, ob dabei als Komponenten die Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR in „Beste Verbesserung der Sehschärfe“ oder in „Beste Sehschärfe“ verwendet wurde.

Insgesamt ist es bezogen auf die Sehschärfeendpunkte fraglich, inwieweit die alleinige Erfassung der Sehschärfe (in einem Auge) im Anwendungsgebiet die Symptome der Erkrankung umfassend abbildet.

Farbkontrastempfindlichkeit

Bei diesem Endpunkt wurde die Farbkontrastempfindlichkeit für die Farben Rot-Grün (Protan) und Gelb-Blau (Tritan) erfasst. Die monozentrische Erhebung führt jedoch zu Einschränkungen in der Validität: Da Zentrum keinen Stratifizierungsfaktor der Randomisierung bildete, ist es unklar, inwiefern die Studienarme vollumfänglich vergleichbar waren. Die damit einhergehende Abweichung von der ITT-Population führt zu zusätzlichen Einschränkungen.

Zudem erschwert die Auswertung der Augen im Gegensatz zu einer Auswertung von Patientinnen und Patienten die Ergebnisinterpretation und erlaubt nur eingeschränkt

Aussagen zu patientenrelevanten Effekten. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung der Farbkontrastsensitivität bleibt unklar.

Es lagen insgesamt für die erneute Nutzenbewertung keine verwertbaren Daten zur Farbkontrastempfindlichkeit vor.

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.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Idebenon zur Behandlung von Sehstörungen bei Jugendlichen und Erwachsenen mit LHON liegen auf Basis der RCT RHODOS Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

Im Rahmen der Studie RHODOS sind keine Todesfälle aufgetreten.

In der Kategorie Morbidität wurde für die Endpunkte „Beste Verbesserung der Sehschärfe nach 24 Wochen“, „Veränderung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen“ sowie „Veränderung der Sehschärfe im besten Auge (zu Studienbeginn) nach 24 Wochen“ jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gezeigt.

Bezüglich der Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten vor.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Behandlungs- und Kontrollarm.

Die im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf zur Bewertung von Langzeiteffekten zusätzlich eingereichten Daten aus den einarmigen Studien PAROS und LEROS liefern keine zusätzlichen Informationen für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens, die über die vergleichenden Daten der RHODOS-Studie hinausgehen. In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ ist auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich. Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Idebenon zur Behandlung von Sehstörungen bei Jugendlichen und Erwachsenen mit LHON auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Für die für die Nutzenbewertung herangezogene RCT-Studie RHODOS wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt.

Aufgrund methodischer Limitationen und Einschränkungen der Studie RHODOS, die bereits Gegenstand der Erstbewertung waren, ist das Verzerrungspotential des Endpunktes

Sehschärfe jedoch unklar: So stellt der Ausschluss von drei Patientinnen und Patienten mit fehlerhaften Messwerten vor der Entblindung aus der Analyse 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 wird das Verzerrungspotential der Studien PAROS und LEROS aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels Raxone mit dem Wirkstoff Idebenon nach Ablauf der Befristung des Beschlusses vom 17. März 2016. Idebenon ist zugelassen zur Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie (LHON). Idebenon wurde als Orphan Drug unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen.

Für die Nutzenbewertung wurden für Jugendliche und Erwachsene mit Sehstörungen aufgrund von LHON die Studie RHODOS sowie die Daten der einarmigen Studien LEROS und PAROS berücksichtigt. Die Daten der einarmigen Studien PAROS und LEROS liefern keine zusätzlichen Informationen für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens, die über die vergleichenden Daten der Studie RHODOS hinausgehen. Der vorgelegte indirekte Vergleich konnte aufgrund von methodischen Limitationen nicht herangezogen werden.

Im Rahmen der Studie RHODOS wurden keine Todesfälle beobachtet. In der Kategorie Morbidität zeigen sich in den Endpunkten zur Sehschärfe keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bezüglich der Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten vor. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Behandlungs- und Kontrollarm.

In der Gesamtschau wird für Jugendliche und Erwachsene mit Sehstörungen aufgrund von LHON ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

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

Für die Untergrenze der abgebildeten Spanne legt der G-BA dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer hergeleiteten Patientenzahlen zugrunde. Die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Obergrenze der Spanne gewählte Prävalenz (3,22 Fälle pro 100 000 Einwohner) berücksichtigt nicht die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls (4,1 Fälle pro 100 000 Einwohner) und ist somit unterschätzt. Daher

werden dem Beschluss für die Obergrenze der Spanne die Patientenzahlen aus dem Beschluss vom 17. März 2016 zugrunde gelegt.

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: 15. August 2022):

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

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

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2022).

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

Behandlungsdauer:

In der Fachinformation von Idebenon 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 (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Idebenon	3 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Idebenon	150 mg	900 mg	6 x 150 mg	365	2 190 x 150 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Idebenon 150 mg	180 FTA	4 543,84 €	1,77 €	0,00 €	4 542,07 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Tabax: 15. August 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

Am 30. März 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Idebenon beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Juli 2022 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 22. Juli 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 8. August 2022 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 6. September 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. September 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juni 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	3. August 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. August 2022 31. August 2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. September 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken