



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Idebenon

Vom 15. September 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	11
4.	Verfahrensablauf.....	11
5.	Beschluss	13
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	24
B.	Bewertungsverfahren	31
1.	Bewertungsgrundlagen	31
2.	Bewertungsentscheidung.....	31
2.1	Nutzenbewertung	31
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	32
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	33
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	37
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	38
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	38
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	39
5.1	Stellungnahme der Chiesi GmbH	39
5.2	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.	78
5.3	Stellungnahme des Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	81

5.4	Stellungnahme der GenSight Biologics	84
D.	Anlagen	91
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	91

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 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-quantifizierbaren 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

1. 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.

2. 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				
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	Packungsg röße	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Idebenon 150 mg	180 FTA	4 543,84 €	1,77 €	0,00 €	4 542,07 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 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

5. Beschluss

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

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

Idebenon (Neubewertung nach Fristablauf: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie)

Vom 15. September 2022

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

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

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

Idebenon

Beschluss vom: 15. September 2022
In Kraft getreten am: 15. September 2022
BAnz AT 26.10.2022 B1

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. September 2015):

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

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Idebenon:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

² Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Juli 2022), sofern nicht anders indiziert.

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

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

Mortalität

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

Morbidität

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

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



Mortalität

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

Morbidität

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

Studie LEROS Endpunkt	Idebenon	
	N ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)	198	154 (77,8)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^k	198	27 (13,6)
Schwere unerwünschte Ereignisse	198	13 (6,6)
Unerwünschte Ereignisse mit Therapieabbruch	198	10 (5,1)
unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz ≥ 10 % nach MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	198	72 (36,4)
Nasopharyngitis	198	33 (16,7)

Studie LEROS Endpunkt	Idebenon	
	N ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	198	65 (32,8)
Erkrankungen des Nervensystems	198	53 (26,8)
Kopfschmerzen	198	37 (18,7)
Untersuchungen	198	53 (26,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	198	32 (16,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	198	29 (14,6)
Psychiatrische Erkrankungen	198	29 (14,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	198	25 (12,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	198	20 (10,1)

^a Post hoc ausgewertet.
^b Anteil vorhandener Werte zu gering im Vergleich zu ITT.
^c Alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten.
^d Alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden mit Mutationstyp (G11778A, G3460A und T14484C), die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten und mit mindestens einer Messung der Sehschärfe nach Baseline.
^e Angaben zum MMRM (mit Behandlungsgruppe, Geschlecht, Sehschärfe zu Studienbeginn und Mutation als Faktoren) aus dem Modul 4. Dort wurde die Mittelwertdifferenz im Vergleich zur historischen Kontrolle geschätzt.
^f Nur vorhandene Angaben dargestellt.
^g Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart (mindestens 1,6 logMAR) oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR bzw. 0,3 logMAR (innerhalb von on-chart).
^h Verschlechterung um ≥ 10 Buchstaben oder zu off-chart.
ⁱ Auswertung in der mITT-Population (N = 181).
^j Der höhere Anteil fehlender Werte im Vergleich zu CRR könnte durch den Ausschluss von Personen, die zu Baseline bereits off-chart lagen und damit keine Möglichkeit zur Verschlechterung hatten, begründet sein. Angaben dazu konnten jedoch nicht identifiziert werden.
^k Diese Angabe aus dem Studienbericht umfasst keine Todesfälle. Dies entspricht nicht der a priori festgelegten Operationalisierung. Im Verlauf der Studie LEROS trat ein Todesfall auf. Im Modul 4 sind die Angaben für schwere UE und SUE im Vergleich zu den hier präsentierten Angaben (aus dem Studienbericht) vertauscht: dort werden schwere UE für n = 27 und SUE für n = 13 berichtet.

Verwendete Abkürzungen:
CRR: klinisch relevante Verbesserung; CRW: klinisch relevante Verschlechterung; (m)ITT: (modified) Intention to treat; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Auflösungs winkels; LS: Least Squares; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

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

Mortalität

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

Morbidität

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

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

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

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

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

ca. 1400 – 3000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

Berlin, den 15. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 26. Oktober 2022
BAnz AT 26.10.2022 B1
Seite 1 von 7

Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 15. September 2022

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

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

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

Idebenon

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. September 2015):

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

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

- Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Idebenon:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle in der RHODOS-Studie auf. Aus den einarmigen Studien ergaben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Ereignisse.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

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



Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter beziehungsweise relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

Mortalität

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

Morbidität

Studie RHODOS Endpunkt	Idebenon			Placebo			Idebenon vs. Placebo
	N ^c	Baseline MW (SD)	Geschätzte Änderung ⁿ Woche 24 zu Baseline [95 %-KI]	N ^c	Baseline MW (SD)	Geschätzte Änderung ⁿ Woche 24 zu Baseline [95 %-KI]	Geschätzte Differenz ⁿ [95 %-KI]; p-Wert ^d

Sehschärfe (logMAR) – kontinuierlich

	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Beste Verbesserung der Sehschärfe ^e	55	k. A. ^f	30	k. A. ^f	–0,06 [–0,18; 0,06]; 0,34
Veränderung der besten Sehschärfe	55	k. A. ^f	30	k. A. ^f	–0,10 [–0,23; 0,03]; 0,14
Veränderung der Sehschärfe im besten Auge	55	k. A. ^f	30	k. A. ^f	–0,11 [–0,24; 0,03]; 0,12

Sehschärfe (logMAR) – Responderanalysen

CRR 0,2 ^{g, h}	53 ⁱ	16 (30,2)	28 ⁱ	2 (7,1)	4,23 [1,05; 17,08]; 0,023 ^j
„off-chart“ zu „on-chart“ th	53 ⁱ	7 (28,0)	28 ⁱ	0 (0,0)	8,08 [0,50; 131,24]; 0,07 ^j
≥ 0,2 logMAR in „Beste Verbesserung der Sehschärfe“ (entspricht ≥ 10 ETD RS-Buchstaben)	53 ^k	20 (37,7)	29 ^k	7 (24,1)	1,56 [0,75; 3,25]; 0,23 ^l
≥ 0,2 logMAR in „Beste Sehschärfe“ (entspricht ≥ 10 ETD RS-Buchstaben)	53 ^k	14 (26,4)	29 ^k	5 (17,2)	1,53 [0,61; 3,83]; 0,42 ^l
CRW ^m	53 ⁱ	2 (3,8)	28 ⁱ	2 (7,1)	k. A.

Farbkontrastempfindlichkeit

Es liegen keine verwertbaren Daten vor.



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

Studie RHODOS Endpunkt	Idebenon		Placebo		Idebenon vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^h
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	55	49 (89,1)	30	26 (86,7)	1,26 [0,33; 4,85]; 0,737 ⁱ
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	55	1 (1,8)	30	1 (3,3)	0,55 [0,04; 8,41]; 1,00 ^j
Schwere unerwünschte Ereignisse					
	55	2 (3,6)	30	0 (0,0)	2,77 [0,14; 55,84]; 0,54 ^k
Unerwünschte Ereignisse mit Therapieabbruch					
	55	1 (1,8)	30	0 (0,0)	1,66 [0,07; 39,55]; 1,00 ^l

- a Die Sicherheitspopulation umfasst alle randomisierten Patientinnen und Patienten.
- b Keine Einschätzung aufgrund fehlender Ereignisse möglich.
- c Analyse auf Basis aller randomisierten Personen. Zu Woche 24 lagen Werte im Idebenon-Arm von n = 52 und im Placebo-Arm von n = 27 vor.
- d MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate und Behandlungsgruppe, Krankheitsgeschichte, Mutationstyp, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren.
- e Primärer Endpunkt.
- f Angabe lediglich verfügbar für ITT-Population mit Ausschluss von drei Patientinnen und Patienten mit fehlerhaften oder fehlenden Werten.
- g Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart (mindestens 1,6 logMAR) oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR (innerhalb von on-chart). Es ist unklar, ob dabei als Komponenten die Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR in „Beste Verbesserung der Sehschärfe“ oder in „Beste Sehschärfe“ verwendet wurde.
- h Post hoc berechnet.
- i Auswertung lediglich verfügbar für mITT-Population, die im Vergleich zur ITT-Population eine weitere Person aus dem Placebo-Arm mit Spontanheilung ausschließt.
- j Exakter Test nach Fisher.
- k Auswertung auf Basis der ITT-Population (Ausschluss dreier Personen aufgrund von unzureichenden Sehschärfedaten zu Baseline oder Woche 24).
- l Exakter Test nach Fisher. A priori vorgesehen war ein stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test.
- m Verschlechterung um ≥ 10 Buchstaben oder zu off-chart.
- n Analyse gemäß MMRM (Observed cases: zu Woche 24 wurden zur jeweiligen Population für 6 Patienten Daten imputiert).

Verwendete Abkürzungen:

CRR: klinisch relevante Verbesserung; CRW: klinisch relevante Verschlechterung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Auflösungs winkels; (m)ITT: (modified) Intention to treat; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

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



Mortalität

Studie LEROS Endpunkt	Ideenon	
	N	Todesfälle n (%)
Gesamtmortalität	196	1 (0,5)

Morbidität

Studie LEROS Endpunkt	Ideenon				
	Baseline	Monat 6	Monat 12	Monat 18	Monat 24
	n (%) MW (SD) Median (min; max)				

Veränderung der besten Sehschärfe^a (Sicherheitspopulation, N = 198^c)

Studie LEROS Endpunkt	Baseline	Monat 6	Monat 12	Monat 18	Monat 24
Sehschärfe im besten Auge (logMAR)	196 (98,9) 1,15 (0,60) 1,32 (-0,14; 1,80)	171 (86,4) 1,17 (0,62) 1,38 (-0,20; 1,80)	151 (76,2) 1,11 (0,61) 1,28 (-0,20; 1,80)	141 (71,2) 1,05 (0,62) 1,22 (-0,16; 1,80)	125 (63,1) - ^b - ^b
Veränderung zu Baseline (logMAR)	/	71 (86,4) 0,00 (0,42) 0,00 (-1,20; 1,70)	151 (76,2) -0,06 (0,52) -0,06 (-1,74; 1,90)	141 (71,2) -0,12 (0,51) -0,08 (-1,78; 1,84)	- ^b

Veränderung innerhalb des besten Baseline-Auges^a (mITT-Population, N = 181^d)

Studie LEROS Endpunkt	Keine Angabe	Baseline	Monat 6	Monat 12	Monat 18	Monat 24
	Sehschärfe im besten Auge (logMAR)	Keine Angabe	166 (91,7) 1,26 (0,54) 1,41 (-0,12; 1,80)	147 (81,2) 1,27 (0,52) 1,42 (-0,12; 1,80)	k. A.	122 (67,4) - ^b - ^b
Veränderung zu Baseline (logMAR)	/	166 (91,7) -0,07 [-0,13; -0,01] (+3 Buch- staben) 0,0287	147 (81,2) -0,17 [-0,25; -0,09] (+8 Buch- staben) < 0,0001	k. A.	- ^b	

Studie LEROS Endpunkt	Ideenon	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)

Sehschärfe (logMAR) – Responderanalysen^f

Monat 6

CRR 0,2 ^g	166 ⁱ	41 (20,9)
CRR 0,3 ^g	166 ⁱ	29 (14,8)
Verbesserung ≥ 0,2 logMAR (entspricht ≥ 10 ETRS-Buchstaben)	166 ⁱ	37 (18,9)



Off-chart zu on-chart	166 ⁱ	14 (7,1)
CRW ^h	128 ^j	33 (16,8)
Monat 12		
CRR 0,2 ^g	147 ⁱ	58 (29,6)
CRR 0,3 ^g	147 ⁱ	45 (23,0)
Off-chart zu on-chart	147 ⁱ	18 (9,2)
CRW ^h	118 ^j	26 (13,3)
Monat 18		
Off-chart zu on-chart	141 ⁱ	20 (10,2)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie LEROS Endpunkt

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Studie LEROS Endpunkt	Ideenon	
	N ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)	198	154 (77,8)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ^k	198	27 (13,6)
Schwere unerwünschte Ereignisse	198	13 (6,6)
Unerwünschte Ereignisse mit Therapieabbruch	198	10 (5,1)
Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz ≥ 10 % nach MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	198	72 (36,4)
Nasopharyngitis	198	33 (16,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	198	65 (32,8)
Erkrankungen des Nervensystems	198	53 (26,8)
Kopfschmerzen	198	37 (18,7)
Untersuchungen	198	53 (26,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	198	32 (16,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	198	29 (14,6)
Psychiatrische Erkrankungen	198	29 (14,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	198	25 (12,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	198	20 (10,1)

- a Post hoc ausgewertet.
- b Anteil vorhandener Werte zu gering im Vergleich zu ITT.
- c Alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten.
- d Alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden mit Mutationstyp (G11778A, G3460A und T14484C), die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten und mit mindestens einer Messung der Sehschärfe nach Baseline.
- e Angaben zum MMRM (mit Behandlungsgruppe, Geschlecht, Sehschärfe zu Studienbeginn und Mutation als Faktoren) aus dem Modul 4. Dort wurde die Mittelwertdifferenz im Vergleich zur historischen Kontrolle geschätzt.
- f Nur vorhandene Angaben dargestellt.
- g Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart (mindestens 1,6 logMAR) oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR beziehungsweise 0,3 logMAR (innerhalb von on-chart).



- h Verschlechterung um ≥ 10 Buchstaben oder zu off-chart.
- i Auswertung in der mITT-Population (N = 181).
- j Der höhere Anteil fehlender Werte im Vergleich zu CRR könnte durch den Ausschluss von Personen, die zu Baseline bereits off-chart lagen und damit keine Möglichkeit zur Verschlechterung hatten, begründet sein. Angaben dazu konnten jedoch nicht identifiziert werden.
- k Diese Angabe aus dem Studienbericht umfasst keine Todesfälle. Dies entspricht nicht der a priori festgelegten Operationalisierung. Im Verlauf der Studie LEROS trat ein Todesfall auf. Im Modul 4 sind die Angaben für schwere UE und SUE im Vergleich zu den hier präsentierten Angaben (aus dem Studienbericht) vertauscht: dort werden schwere UE für n = 27 und SUE für n = 13 berichtet.

Verwendete Abkürzungen:

CRR: klinisch relevante Verbesserung; CRW: klinisch relevante Verschlechterung; (m)ITT: (modified) Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Auflösungs winkels; LS: Least Squares; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

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

Mortalität

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

Morbidität

Studie PAROS Endpunkt	Idebnon
Sehschärfe	Es liegen keine verwertbaren Daten vor.
Gesichtsfeldbestimmung	Es liegen keine verwertbaren Daten vor.
Farbkontrastempfindlichkeit	Es liegen keine verwertbaren Daten vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie PAROS Endpunkt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Studie PAROS Endpunkt	Idebenon	
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)	224	130 (58,0)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ^b	224	26 (11,6)
Schwere unerwünschte Ereignisse ^b	224	12 (5,4)
Unerwünschte Ereignisse mit Therapieabbruch	224	34 (15,2)

Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz ≥ 10 % nach MedDRA-Systemorganklasse

Preferred Term

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	224	34 (15,2)
Arzneimittel unwirksam	224	27 (12,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	224	36 (16,1)
Untersuchungen	224	29 (12,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	224	24 (10,7)

a Alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten.

b Angaben aus Modul 4. Die Angaben im Studienbericht umfassen keine Todesfälle. Dies entspricht nicht der a priori festgelegten Operationalisierung (siehe Kapitel 2.3.4 Sicherheit). Im Verlauf der Studie PAROS trat ein Todesfall auf (siehe Kapitel 2.3.1 Mortalität), sodass die Angaben aus Modul 4 eine Person mehr umfassen als die Angaben aus dem Studienbericht.

Verwendete Abkürzungen:

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities



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

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

circa 1 400 bis 3 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

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

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

Berlin, den 15. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Idebenon zur Behandlung von Sehstörungen bei Jugendlichen und Erwachsenen 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 11 1. Halbs. 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 pharmazeutische Unternehmer hat am 30. März 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Idebenon eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. Juli 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; 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 (Neubewertung nach Fristablauf: Lebersche hereditärer Optikusneuropathie)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idebenon (Neubewertung nach Fristablauf: Lebersche hereditärer Optikusneuropathie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Idebenon
- **Handelsname:** Raxone
- **Therapeutisches Gebiet:** Lebersche hereditärer Optikusneuropathie (LHON) (Augenerkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Chiesi GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-04-01-D-807)

Modul 1

(PDF 260,44 kB)

Modul 2

(PDF 139,18 kB)

Modul 3

(PDF 608,80 kB)

Modul 4

(PDF 6,18 MB)

Modul 4A Anhang 4G

(PDF 39,88 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idebenon (Neubewertung nach Fristablauf: Lebersche hereditärer Optikusne

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 905,32 kB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 314,21 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2022
 - Mündliche Anhörung: 08.08.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.08.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 57,50 kB)

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 Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften 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 **22.07.2022** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Idebenon - 2022-04-01-D-807*). 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 am 08.08.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.08.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idebenon (Neubewertung nach Fristablauf: Lebersche hereditärer Optikusne
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.10.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. August 2022 um 12:45 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Chiesi GmbH	22.07.2022
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	19.07.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.07.2022
GenSight Biologics	22.07.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Chiesi GmbH						
Frau Dr. Jung	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Weiß	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Goertz	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Frau Flennert	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Herr Dr. Wilken	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Wolff	nein	ja	ja	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
GenSight Biologics						
Herr Dr. Schupp	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Loske	ja	ja	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Chiesi GmbH

Datum	22.07.2022
Stellungnahme zu	Idebenon/ Raxone®
Stellungnahme von	Chiesi GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Idebenon ist seit 2015 zur Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patient*innen mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie (LHON) zugelassen (Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH, 2020) und hat sich seitdem in der deutschen Versorgungsrealität etabliert. Das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis und der erhebliche klinische Nutzen von Idebenon werden auch im Rahmen der Zuerkennung und dem Fortbestand des Orphan-Drug-Status seit 2007 bei jährlicher Neubewertung durch die European Medicines Agency (EMA) belegt. LHON ist eine sehr seltene, erblich bedingte Mitochondriopathie, deren Ursache in Punktmutationen in der mitochondrialen Desoxyribonukleinsäure (DNA) bzw. der nukleären DNA liegt, welche die Funktion der mitochondrialen Atmungskette beeinträchtigen. Retinale Ganglienzellen gehen aufgrund mangelnder Energieversorgung und der Anreicherung reaktiver Sauerstoffspezies in der Zelle in einen inaktiven Zustand über (Priglinger et al., 2019; Stenton et al., 2021) .</p> <p>Bei Idebenon (Raxone®) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Demzufolge gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Rahmen der Erstbewertung für Idebenon in der Indikation LHON einen „nicht quantifizierbaren“ Zusatznutzen beschlossen und die Geltungsdauer des Beschlusses befristet. Der G-BA forderte zum Ablauf der Befristung die Vorlage aller von der EMA als Zulassungsaufgaben verlangten Daten sowie weitere Evidenz, die geeignet ist, Unsicherheiten zur Bestimmung</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand patientenrelevanter Endpunkte zu beheben (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016).</p> <p>Aufgrund des Ablaufs der Befristung wurde eine Neubewertung des Zusatznutzens von Idebenon erforderlich. Die Chiesi GmbH (im Folgenden Chiesi) nimmt zu folgenden Punkten der Nutzenbewertung des G-BA vom 01.07.2022 Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Sicherheit2. Methodik3. Ausgeschlossene Studien4. Ausmaß der Wirksamkeit in der Studie LEROS5. Fazit	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

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)
	1. Sicherheit	
S. 51 Z. 26	<p>1.1. Auswahl der UE von besonderem Interesse in der Studie LEROS</p> <p>Anmerkung des G-BA:</p> <p>In der Studie LEROS traten bei 36 Personen unerwünschte Ereignisse (UE) von besonderem Interesse auf. Im Studienbericht finden sich Fallnarrative dieser Ereignisse, jedoch keine tabellarische Darstellung von System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT). Eine abschließende Einschätzung zum Auftreten zu UE von besonderem Interesse ist für die Studie LEROS daher nicht möglich.</p> <p>Position von Chiesi:</p> <p>Laut Studienbericht zur Studie LEROS gelten „<i>abnormale Leberfunktionstests oder Hepatitis</i>“ und „<i>Anomalien des Blutbildes</i>“ als UE von speziellem Interesse und wichtige potenzielle Risiken für Idebenon. Diese wurden während der gesamten Studie engmaschig überwacht. Im Studienbericht zur Studie LEROS findet sich in</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tabelle 57 (S. 112) eine Übersicht über UE von besonderem Interesse, die in der globalen Safety-Datenbank eingegangen sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine Einschätzung der UE von besonderem Interesse ist möglich. Eine Übersicht über UE von besonderem Interesse, die in der globalen Safety-Datenbank eingegangen sind, findet sich im Studienbericht der LEROS (S. 112).</p>	
S. 42 Z. 2	<p>1.2. Schwere UE in der Studie PAROS</p> <p>Anmerkung des G-BA:</p> <p>12 Personen erlebten im Verlauf der Studie PAROS ein schweres UE. Es wurden keine Angaben identifiziert, auf welches SOC und PT sich diese Ereignisse verteilten.</p> <p>Position von Chiesi:</p> <p>Im Abschnitt 4.3.2.3.3.1.7 (Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen) erfolgte die Darstellung der schwerwiegenden UE (SUE) sowie der schweren UE nach SOC und PT gemäß den Anforderungen der Dossievorlage lediglich für Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aufgetreten sind. Eine komplette Auflistung der UE nach SOC und PT wurde allerdings ergänzend in Anhang 4-G aufgeführt (S. 2881-2891). Hinsichtlich der schweren UE wiesen zwei Patient*innen das PT „Arzneimittel unwirksam“ auf und je ein Patient*in das PT „Innenohrerkrankung“, „Katarakt“, „Anaphylaktischer Schock“, „Knöchelfraktur“, „Gelenkluxation“, „Chronische myeloische Leukämie“, „Prostatakarzinom Stadium IV“, „Epilepsie“, „Bewegungsstörung“, „Halluzination“, „Panikattacke“, „Lungenembolie“ und „Venenthrombose einer Extremität“ auf.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Darstellung erfolgte gemäß den Anforderungen der Dossievorlage. Eine komplette Auflistung der UE nach SOC und PT wurde ergänzend in Anhang 4-G aufgeführt.</p>	
S. 52 Z. 2	<p>1.3. UE in der Studie RHODOS</p> <p>Anmerkung des G-BA:</p> <p>Insgesamt wurden in der Studie RHODOS nur geringe Unterschiede im Auftreten von UE zwischen den Studienarmen festgestellt, die numerisch zuungunsten von Idebenon auftraten. Das Verzerrungspotential wurde in der Gesamtschau mit niedrig eingestuft. Es wurden nur wenige schwere UE und SUE beobachtet.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vor dem Hintergrund des fehlenden validen Vergleichs kann jedoch auch auf Basis der Studien LEROS und PAROS keine eine abschließende Einschätzung zur Sicherheit von Idebenon getroffen werden.</p> <p>Position von Chiesi:</p> <p>In der Studie RHODOS war die Gesamtrate der UE in beiden Behandlungsarmen nahezu identisch (Relatives Risiko (RR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 1,03 [0,87, 1,22]). Die Anzahl der schweren UE war sehr niedrig und der Unterschied nicht statistisch signifikant (RR (95%-KI): 2,77 [0,14; 55,84]). In beiden Studienarmen trat bei je 1 Patient*in mindestens ein SUE auf. Aufgrund der 2:1-Randomisierung (Idebenon:Placebo) zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Idebenon (RR (95%-KI): 0,55 [0,04; 8,41]). Die Zahl der Patient*innen mit einem UE, das zum Therapieabbruch geführt hat, war ebenfalls sehr niedrig und der Unterschied nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,66 [0,07; 39,55]). In der Studie RHODOS brach kein Patient*in die Behandlung wegen eines SUE ab.</p> <p>Die Ergebnisse sind entweder völlig ausgewogen (Gesamtrate UE) oder haben aufgrund sehr niedriger Ereigniszahlen keinerlei Aussagekraft.</p>	<p>RHODOS hinausgehen. Der vorgelegte indirekte Vergleich konnte aufgrund von methodischen Limitationen nicht herangezogen werden.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Behandlungs- und Kontrollarm.</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

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)
	<p>Die aus den Studien LEROS, PAROS, SNT-EAP-001 und Ishikawa berichteten Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit sind konsistent zum bisherigen Sicherheitsprofil von Idebenon, das der Fachinformation zugrunde liegt. Es sind keine weiteren auffälligen oder vermehrten Nebenwirkungen bei LHON-Patient*innen unter (längerer) Idebenon-Therapie aufgetreten (Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH, 2020). Die klinischen Auswirkungen dieser Risiken auf die LHON-Patient*innen werden im Verhältnis zur Schwere der Erkrankung als minimal und gut handhabbar angesehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In der Studie RHODOS zeigten sich nur geringe Unterschiede im Auftreten von UE zwischen den Studienarmen. Keiner dieser Unterschiede war statistisch signifikant. Aufgrund der sehr geringen Ereigniszahlen in beiden Behandlungsarmen ist die Aussagekraft der zugehörigen Analysen (schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch geführt haben) zudem sehr limitiert.</p> <p>Insgesamt bestätigen die Ergebnisse die gute Verträglichkeit einer Idebenon-Therapie über einen sehr langen Zeitraum.</p>	
	2. Methodik	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 49 Z. 23	<p>2.1. Schwellenwert von 1,0 logMAR im Responsekriterium der CRS</p> <p>Anmerkung des G-BA:</p> <p>Nicht ausreichend nachvollziehbar begründet wurde hingegen der Schwellenwert des Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens (logMAR) von 1,0 im Responsekriterium der Clinically Relevant Stabilization (CRS), sodass zugehörige Ergebnisse lediglich im Anhang dargestellt werden. Gleiches gilt für den Clinically Relevant Benefit (CRB), in welchen CRS als Komponente eingeht.</p> <p>Position von Chiesi:</p> <p>Im deutschem Versorgungskontext liegt die Grenze zur hochgradigen Sehbehinderung gemäß Versorgungsmedizin-Verordnung bei einem Visus von 0,05 (1,3 logMAR) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2008). Der gleiche Wert gilt international als Grenze zur Blindheit (World Health Organization (WHO), 2019). Der in den Studien gewählte Schwellenwert mit einem Visus von 0,1 (1,0 logMAR) entspricht einem Visus, der einer Halbierung des minimalen aufgelösten Sehwinkels gegenüber der in Deutschland gültigen Grenze zur</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Endpunkte „Clinically Relevant Stabilization (CRS)“ und „Clinically Relevant Benefit (CRB)“ wurden nur in der Studie LEROS erhoben.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hochgradigen Sehbehinderung entspricht. Ein Visus von 0,1 (1,0 logMAR) stellt gemäß der WHO eine hochgradige Sehbehinderung dar (World Health Organization (WHO), 2019) und entspricht in vielen Ländern einer Blindheit im Sinne des Gesetzes (Klopstock et al., 2011), so auch gemäß § 404.1581. Code of Federal Regulations in den USA.</p> <p>Insbesondere vor dem Hintergrund der progressiven Symptomatik der LHON-Erkrankung in Form einer Verschlechterung der Sehschärfe bei unbehandelten Patient*innen ist das Erreichen einer CRS von großer Bedeutung, da selbst eine Stabilisierung des Visus mit sich nicht verschlechternder klinischer Symptomatik als Therapieerfolg und Nutzen gegenüber rein supportiven Maßnahmen gewertet werden kann. So zeigt sich in der historischen Kontrollgruppe eine Verschlechterung der Sehschärfe von 1,01 logMAR im Mittel zu Studienbeginn bis 1,60 logMAR im Mittel zu Nadir. Bei Patient*innen, bei denen durch eine Behandlung mit Idebenon eine CRS erreicht werden kann, wird eine Blindheit bzw. hochgradige Sehbehinderung im Sinne der Versorgungsmedizin-Verordnung verhindert.</p> <p>Im Anhang dieser Stellungnahme (<i>Abbildung 1</i>) ist zudem eine detailliertere Aufschlüsselung der Patient*innen mit einer Sehschärfe von mindestens 1,0 logMAR, die den Normal-Sehschärfebereich erfasst, abgelegt. Der Anteil wird zusätzlich in</p>	

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Schritte besser als 1,0 – 0,5 logMAR (0,1 – 0,32 Dezimal), besser als 0,5 – 0,2 logMAR (0,32 – 0,63 Dezimal) und besser als 0,2 logMAR unterteilt.</p> <p>Der Endpunkt CRB fasst die patientenrelevanten Endpunkte CRR und CRS zusammen und ist somit ebenfalls patientenrelevant.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Endpunkte CRS und CRB sind zur Bewertung heranzuziehen.</p>	
S. 49 Z. 33	<p>2.2. Off-chart-Endpunkt</p> <p>Anmerkung des G-BA:</p> <p>Personen, die zu Studienbeginn bereits off-chart lagen und demzufolge keine weitere Verschlechterung erreichen konnten, wurden in diesem Responsekriterium folglich nicht betrachtet. Für die Nutzenbewertung wäre daher die Auswertung einer Komponente „Off-chart zu Studienbeginn und keine Verbesserung auf on-chart“ für eine vollumfängliche Betrachtung wünschenswert gewesen.</p> <p>Position von Chiesi:</p> <p>Ein Endpunkt „Off-chart zu Studienbeginn und keine Verbesserung auf on-chart“ entspräche exakt dem Komplement des prozentualen</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

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)
	<p>Anteils des Endpunktes „Off-chart zu Studienbeginn und Verbesserung auf on-chart“, welcher in den Studien dargestellt wurde. Eine weitere Auswertung würde demzufolge keinen Informationsgewinn liefern.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine Änderung. Analysen zur Response von „Off-chart zu Studienbeginn und keine Verbesserung auf on-chart“ haben keinen zusätzlichen Informationsgewinn.</p>	
S. 49 Z. 37	<p>2.3. Analyse für beide Augen</p> <p>Anmerkung des G-BA:</p> <p>Grundsätzlich wären für alle Responderanalysen Sensitivitätsanalysen zur Response in beiden Augen hilfreich gewesen, da in den dargestellten Analysen eine Response in einem Auge vorliegen musste.</p> <p>Position von Chiesi:</p> <p>In allen vorliegenden Studien wurden die Endpunkte auf Patient*innen- sowie Augenebene durchgeführt. Ein Patient*in wurde hierbei jeweils als Responder gewertet, wenn mindestens</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

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)								
	<p>ein Auge des Patienten die Bedingung des Endpunktes erfüllt hat. Durch die Anzahl an Patient*innen mit Ereignis und die Anzahl an Augen mit Ereignis lässt sich mittels einfacher Gleichung die Anzahl an Patient*innen mit Ereignis in beiden Augen bzw. die Anzahl an Patient*innen, die mit zwei Augen in die Analyse eingehen, herleiten (Anzahl Patient*innen mit Ereignis in beiden Augen = Anzahl an Augen mit Ereignis – Anzahl an Patient*innen mit Ereignis in mindestens einem Auge), siehe Beispiel unten zu CRR (0,2) der Studie LEROS zu Monat 12. Zusätzliche Analysen zur Response in beiden Augen hätten folglich keinen zusätzlichen Informationsgewinn.</p> <table border="1" data-bbox="291 965 1164 1385"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 965 1003 1125">Endpunkt</th> <th data-bbox="1003 965 1164 1125">Idebenon n/N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="291 1125 1003 1209">CRR (0,2): Anteil an Patient*innen mit Verbesserung der Sehschärfe in mindestens einem Auge</td> <td data-bbox="1003 1125 1164 1209">58/147 (39,5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1209 1003 1300">CRR (0,2): Anteil an Augen mit Verbesserung der Sehschärfe</td> <td data-bbox="1003 1209 1164 1300">94/285 (33,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1300 1003 1385">CRR (0,2): Anteil an Patient*innen mit Verbesserung der Sehschärfe in beiden Augen</td> <td data-bbox="1003 1300 1164 1385">36/138 (26,1)</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Idebenon n/N (%)	CRR (0,2): Anteil an Patient*innen mit Verbesserung der Sehschärfe in mindestens einem Auge	58/147 (39,5)	CRR (0,2): Anteil an Augen mit Verbesserung der Sehschärfe	94/285 (33,0)	CRR (0,2): Anteil an Patient*innen mit Verbesserung der Sehschärfe in beiden Augen	36/138 (26,1)	
Endpunkt	Idebenon n/N (%)									
CRR (0,2): Anteil an Patient*innen mit Verbesserung der Sehschärfe in mindestens einem Auge	58/147 (39,5)									
CRR (0,2): Anteil an Augen mit Verbesserung der Sehschärfe	94/285 (33,0)									
CRR (0,2): Anteil an Patient*innen mit Verbesserung der Sehschärfe in beiden Augen	36/138 (26,1)									

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

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)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine Änderung. Analysen zur Response in beiden Augen haben keinen zusätzlichen Informationsgewinn.</p>	
S.28 Z. 19	<p>2.4. MMRM unklar</p> <p>Anmerkung des G-BA:</p> <p>Für die Auswertungen der Studien PAROS und LEROS wurden a priori lediglich deskriptive Darstellungen vorgesehen. Die Variablenselektion für die post hoc-Auswertungen mittels Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM) wurde nicht begründet. Eine ergebnisgesteuerte Auswahl kann daher nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Position von Chiesi:</p> <p>Sowohl für die Studie PAROS als auch für die einarmige Studie LEROS (Anhang 4-G, S. 491-695) wurden hinsichtlich der kontinuierlichen Endpunkte keine MMRM verwendet. Neben den Studien RHODOS und RHODOS-OFU wurde ausschließlich in den post-hoc Auswertungen der mit Idebenon-behandelten</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

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)
	<p>Patient*innen der Studie LEROS gegenüber der historischen Kontrollgruppe ein MMRM herangezogen, die abgesehen vom Faktor „Sehschärfe zu Studienbeginn“ die identischen Faktoren im Modell berücksichtigt wie in der Studie RHODOS.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine ergebnisgesteuerte Auswahl der Variablenselektion kann ausgeschlossen werden. Die Ergebnisdarstellung mittels MMRM kann als valide angesehen werden.</p>	
S.46 Z. 1	<p>2.5. Unterschiede zum statistischen Analyseplan (SAP) der Studie RHODOS</p> <p>Anmerkung des G-BA:</p> <p>Nicht nachvollziehbar ist die Abweichung vom durchgeführten Testverfahren (exakter Test nach Fischer) im Vergleich zum bereits post hoc überarbeiteten SAP (stratifizierter Mantel-Haenszel-Test).</p> <p>Position von Chiesi:</p> <p>Der exakte Test nach Fisher wurde anstelle des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests verwendet, da die Anzahl an Ereignissen der kategorialen Endpunkte sehr klein war. In einigen der Analysen</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>traten weder in der Idebenon- noch in der Placebo-Gruppe Ereignisse auf. Der exakte Test nach Fisher ist eine robustere Methode zur Bewertung von Daten mit kleinen Häufigkeiten und wurde daher anstelle des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests verwendet. Ein stratifizierter Test wäre darüber hinaus aufgrund der Nullzellen bei manchen Endpunkten nicht möglich gewesen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung. Die verwendeten statistischen Modelle sind adäquat.</p>	
<p>S. 7, Z. 17, Z. 25 S. 16, Z. 23, Z. 37 S. 17, Z. 18</p>	<p>3. Ausgeschlossene Studien</p> <p>Anmerkung des G-BA:</p> <p>SNT-EAP-001: Mit den Studien PAROS und LEROS liegen Studien in einer größeren Stichprobe mit prospektiver Datenerhebung vor. [...]</p> <p>SNT-CRS-002: Mangelnde Datenqualität aufgrund der retrospektiven Datenerhebung.</p> <p>Position von Chiesi:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In seinem Beschluss zur Erstbewertung von Idebenon forderte der G-BA zum Ablauf der Befristung die Vorlage aller von der EMA als Zulassungsaufgaben geforderten Daten sowie weitere Evidenz, die geeignet ist, Unsicherheiten zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand patientenrelevanter Endpunkte zu beheben (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016). Bei der von der EMA geforderten Evidenz (European Medicines Agency (EMA), 2015) handelt es sich um die Studien LEROS mit einem zusammengelegten Datensatz aus den Studien SNT-IR-006 und SNT-CRS-002 als historische Kontrollgruppe, PAROS sowie die Fortführung des Expanded-Access-Programms (EAP) SNT-EAP-001.</p> <p>LHON ist eine seltene Erkrankung, und aus medizinischen Gründen ist die Durchführung weiterer randomisierter Studien nicht möglich. Daher ist es für die Nutzenbewertung notwendig, die gesamte verfügbare Evidenz zu berücksichtigen.</p> <p>Aufgrund der sehr langen Behandlungsdauer von bis zu 70 Monaten (mittlere Behandlungsdauer 25,8 Monate) und der regelmäßig erhobenen patientenrelevanten Endpunkte stellt das EAP eine bedeutende und relevante Datenquelle im Rahmen der klinischen Versorgungspraxis dar.</p> <p>Die im EAP erfassten Daten geben Aufschluss zur empfohlenen Behandlungsdauer und der Größe eines zu erwartenden</p>	<p>kombinierter Datensatz aus den retrospektiven Fallserien SNT-CRS-002 und SNT-IR-006 genutzt wurde.</p> <p>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.</p> <p>Die Studien RHODOS-OFU, SNT-EAP-001, Ishikawa 2021 konnten aus methodischen Gründen nicht herangezogen werden. Auch der prospektive indirekte Vergleich ohne Brückenkomparator (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.</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieeffektes. Die auf diesen Daten beruhenden Schlussfolgerungen zu den Langzeiteffekten einer Idebenon-Behandlung wurden nicht nur als praxisrelevant von behandelnden Ärzten eingeschätzt, sondern sind mittlerweile auch im Versorgungsalltag integriert.</p> <p>Die Studie EAP als eine einarmige Studie mit regelmäßigen Studienvisiten und vordefinierten, patientenrelevanten Endpunkten ermöglicht eine sichere Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit bei einer langfristigen Therapie mit Idebenon.</p> <p>Mit dem SNT-CRS-002 steht darüber hinaus eine Fallberichtsammlung zur Verfügung, mit der weitere klinische Daten über den natürlichen Verlauf der LHON-Erkrankung und über den damit einhergehenden Verlust der Sehschärfe bei Patient*innen mit genetisch bestätigter LHON-Diagnose erstmalig in diesem Umfang erfasst werden. Diese Fallberichtsammlung liefert Daten sowohl zu Patient*innen im subakut/dynamischen als auch im chronischen Stadium und gibt somit relevante Einblicke in die Dynamik der Erkrankung nicht nur zu patientenrelevanten Endpunkten sondern auch zu unbehandelten Patient*innen im Rahmen der Langzeitbetrachtung. Die daraus abgeleiteten Informationen liefern</p>	

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wichtige Erkenntnisse zum einen zu Patient*innen mit einer spontanen Verbesserung aber vor allem auch zu der Frage, in welchem Stadium, welche krankheitsmodifizierende Wirkung relevant zum Tragen kommt.</p> <p>Diese Einblicke in den natürlichen Verlauf der LHON mit der Erhebung der Daten der natürlichen Kontrollgruppe ergeben erst das umfängliche klinische Bild und liefern wertvolle Erkenntnisse für den Behandlungsalltag und für das Studiendesign. So ergibt sich aus dem starken Abfall des Visus in den ersten Monaten die Notwendigkeit eines frühzeitigen Versorgungs- und Behandlungsbeginns. Der hohe Anteil an Patient*innen, die zu Blindheit oder schwerer Sehbehinderung fortschreiten, unterstreicht die Validität der in den Studien gewählten Schwellenwerte.</p> <p>Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse aus Modul 4, dass sich unbehandelte Patient*innen um mindestens 2 Zeilen bzw. 0,2 logMAR über 24 Monate hinweg verschlechtern. In der 6-monatigen Beobachtung verschlechtern sich 61,8% der Patient*innen. Im Mittel erreichen unbehandelte Patient*innen einen Endvisus von 1,6 logMAR bzw. 0,025 Dezimal.</p> <p>Insbesondere vor dem Hintergrund der Seltenheit der LHON-Erkrankung und der damit erschwerten Generierung von Daten</p>	

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>liefern die beiden Studien wichtige Erkenntnisse, die eine sichere Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit bei einer langfristigen Therapie mit Idebenon ermöglichen.</p> <p>Das Heranziehen dieser Evidenz entspricht den Anforderungen aus der Erstbewertung, in der die Vorlage dieser Studien als Befristungsaufgabe vom G-BA explizit gefordert wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse der Studien SNT-EAP-001 sowie der SNT-CRS-002 sind für die Bestimmung des Zusatznutzens unentbehrlich und somit in die Bewertung einzuschließen.</p>	
	<p>4. Ausmaß der Wirksamkeit in der Studie LEROS</p>	
<p>S. 50 Z. 23</p>	<p>4.1. Verbesserung der Sehschärfe in der Langzeittherapie</p> <p>Anmerkung des G-BA:</p> <p>Inwiefern sich die Zunahme der Sehschärfe in der Studie LEROS in beiden kontinuierlichen Auswertungen allein daraus erklären lassen könnte, dass Personen mit Verbesserungen tendenziell eher in der Studie verblieben und somit allein aufgrund einer Verzerrung durch fehlende Werte zustande kommen könnte, ist offen. Eine</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ähnliche Diskussion zu einem solchen Verzerrungspotenzial findet sich im Studienbericht der Fallserie SNT-IR-006, welche im indirekten Vergleich Eingang fand.</p> <p>Position von Chiesi:</p> <p>Bezugnehmend auf die erwähnte diskutierte Annahme im Studienbericht der Fallserie SNT-IR-006 ist anzumerken, dass diese retrospektiven Fallberichtsammlung auf im Klinikalltag erfasste Daten zurückgreift. Es stellt sich somit die Frage, ob die Motivation von Patient*innen mit schlecht-bleibender Sehschärfe ohne Behandlungsoption außerhalb einer klinischen Studie regelmäßig über einen langen Zeitraum ihren Arzt zu besuchen, gleichzusetzen ist mit der Motivation von behandelten Patient*innen, die an einer offenen Interventionsstudie teilnehmen.</p> <p>Betrachtet man zudem die kontinuierlichen Analysen zur Sehschärfe näher und fokussiert sich nur auf die Patient*innen mit Verbesserung der Sehschärfe, so zeigen die Responderanalysen, dass zu Monat 6 Idebenon-behandelte Patient*innen der LEROS mit CRR durchschnittlich eine Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn von $-0,36 \pm 0,24$ logMAR (MW \pm SD) zeigten. Dies entspricht einer Verbesserung der Sehschärfe von im Mittel 3 bis zu 6 Zeilen. Zu Monat 24 zeigten Patient*innen mit CRR eine Veränderung von $-0,47 \pm 0,44$ logMAR (MW \pm SD), was einer</p>	<p>Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens geliefert werden, die über die vergleichenden Daten der RHODOS-Studie hinausgehen.</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verbesserung der Sehschärfe von im Mittel 4 bis zu 9 Zeilen entspricht (Chiesi GmbH, 2022a). Konsistent zu den Ergebnissen aus der Studie EAP bestätigen diese Daten eine größere Verbesserung der Sehschärfe unter Langzeittherapie mit Idebenon. Dies spiegelt sich schließlich auch in der kontinuierlichen Zunahme der Sehschärfe über die Zeit in der Gesamtpopulation wider.</p> <p>Zusätzlich nimmt der Anteil an Respondern über den betrachteten Zeitraum zu. Auch wenn die Gesamtpopulation zum Zeitpunkt 24 Monate in der ITT und mITT abnimmt, so zeigen die Ereigniszeitanalysen (Zeit bis CRR) (s. Anhang 4-G, S. 597, S. 611), dass innerhalb der Responder-Population bei einem Teil der Patient*innen erst nach 24-monatiger Behandlung eine CRR erreicht wurde. Diese Erkenntnis wurde auch aus den Zeit-bis-CRR Analysen des EAP gewonnen und wird durch die LEROS-Daten erneut gestützt.</p> <p>Zusammen zeigen diese Analysen, dass sowohl der Anteil der Responder als auch die Sehschärfe über den Zeitverlauf tatsächlich zunimmt, und nicht das Ergebnis einer von sinkenden Patientenzahlen getriebenen Verzerrung ist.</p>	

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 49 Z. 26	<p>4.2. Ergebnisse der zusammengesetzten Endpunkte</p> <p>Anmerkung des G-BA:</p> <p>Die mehrfache Verschachtelung von Komponenten erschwert in der Gesamtschau die Übersichtlichkeit der Responderanalysen und in der Konsequenz auch die Ergebnisinterpretation. Erschwerend wirkt in diesem Zusammenhang zudem, dass Angaben zu Ergebnissen der Komponenten häufig fehlten und lediglich für die zusammengesetzten Endpunkte verfügbar waren.</p> <p>Position von Chiesi:</p> <p>Die angemerken fehlenden Daten zu den Komponenten im Dossier werden hier nachgereicht und finden sich für mITT und ITT Population der Studie LEROS im Anhang dieser Stellungnahme in <i>Tabelle 1</i>. Die Daten unterstützen somit weiter die Ergebnisinterpretation der zusammengesetzten Endpunkte zu den verschiedenen Zeitpunkten der Langzeitstudie bis 24 Monate.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 50 Z. 38	<p>4.3. Mögliche Spontanverbesserungen</p> <p>Anmerkung des G-BA:</p> <p>Dabei muss der hohe Anteil fehlender Werte beachtet werden. Aufgrund eines fehlenden validen Vergleichs ist in Anbetracht des heterogenen Erkrankungsbilds und vor dem Hintergrund möglicher Spontanregressionen keine Aussagen aus der Studie LEROS zum Ausmaß der Wirksamkeit von Idebenon möglich.</p> <p>Position von Chiesi:</p> <p>Aufgrund des Fehlens einer publizierten Studie über eine relevante Fallzahlgröße von unbehandelten LHON-Patient*innen kann nur wenig über spontane Verbesserung gesagt werden bzw. kann man lediglich von Tendenzen sprechen. Wie oben erwähnt, liefert die eingereichte Studie SNT-CRS-002 die bestmögliche Evidenz zum natürlichen Krankheitsverlauf der LHON. Darüber hinaus ist eine Einschätzung zur spontanen Verbesserung auf Grundlage der vorhandenen Literatur möglich.</p> <p>Wie in Modul 3 beschrieben ist aus der Literatur bekannt, dass sich LHON Patient*innen nach einem deutlichen Abfall der Sehschärfe über einen gewissen Zeitraum wieder auf eine bessere Sehschärfe verbessern können. Aus den aus der Literatur bekannten Fallsammlungen sind jedoch nur Tendenzen zum Zeitpunkt und</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p> <p>Auch der prospektive indirekte Vergleich ohne Brückenkomparator (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.</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ausmaß der spontanen Verbesserung ableitbar und keine genaueren Angaben verfügbar. Das Erkrankungsbild der LHON zeigt eine Heterogenität, die im Zusammenhang mit Alter, Dauer der Erkrankung und Mutation beschrieben ist. Darüber hinaus wird beobachtet, dass sich aus dem heterogenen Erkrankungsbild prognostische Faktoren (Alter Krankheitsverlauf und Mutation) für eine Spontanverbesserung ergeben. Entgegen dem ist unter bestimmten Voraussetzungen (Alter, Krankheitsverlauf, Mutation) eine Spontanverbesserung unwahrscheinlich.</p> <p>Die Studie LEROS konnte zeigen, dass eine Verbesserung der Sehschärfe unter Idebenon-Therapie in jedem Alter, zu jedem Krankheitsstadium und unabhängig der zugrundeliegenden betrachteten Mutation beobachtet wurde. Die Wirksamkeit Idebenons liegt somit in der Unabhängigkeit bestimmter Faktoren und darin, dass sich unter Idebenon-Therapie bei LHON-Patient*innen schon zum frühesten Beobachtungszeitraum eine krankheitsmodifizierende Wirkung zeigt.</p> <p>Das bedeutet, dass für das progressive Stadium die Sehschärfe stabilisiert werden kann und für das Stadium des Endvisus, eine Verbesserung angeregt wird. Eben dies, eine Verbesserung oder Stabilisierung, zeigten in der Studie LEROS nach 24 Monaten Idebenon-Therapie 58,2 % der Gesamtpopulation.</p>	

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Wirksamkeit von Idebenon kann anhand der vorgelegten Daten in der Studie LEROS trotz des heterogenen Erkrankungsbilds und einem unbekanntem Anteil einer möglichen spontanen Verbesserung abgeleitet werden.</p>	
S. 35-36	<p>4.4. Anteil fehlender Werte: mITT-Werte und ITT-Werte</p> <p>Anmerkung des G-BA:</p> <p>Dabei wertete der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich Ergebnisse für Personen mit vorhandenen Werten in der modifizierten ITT (mITT)-Population aus. Für die hier präsentierte Darstellung wurden für die Endpunkte CRR 0,2 und CRR 0,3 Responderanteile im Verhältnis zur ITT-Population gesetzt. Angaben zu der Teilkomponenten Verbesserung um $\geq 0,3$ logMAR, Verschlechterung um ≥ 10 Buchstaben und Verschlechterung $< 1,6$ logMAR zu off-chart konnten für keinen Auswertungszeitpunkt identifiziert werden. Angaben für das Responsekriterium Clinically Relevant Worsening (CRW) konnten im Vergleich zu CRR nur für einen geringeren Anteil der Studienpopulation identifiziert werden (Monat 6: N = 128; Monat 12: N = 118, Monat 24: N = 101; siehe auch <i>Tabelle 1</i> im Anhang dieser Stellungnahme). Da Personen, die bereits zu Studienbeginn eine Sehschärfe im Off-Chart-Bereich</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aufwiesen, keine Möglichkeit einer weiteren Verschlechterung hatten, ist es möglich, dass diese Personen von der Analysepopulation abgezogen wurden. Entsprechende Angaben wurden jedoch nicht identifiziert. Die Ergebnisse werden trotz der hohen Anteile fehlender Werte präsentiert. In der Auswertung zu Monat 24 liegt jedoch auch bei CRR der Anteil fehlender Werte bei 37,8 %, sodass diese Ergebnisse nicht präsentiert werden.</p> <p>Position von Chiesi:</p> <p>Von den 58 Patient*innen, die die Studie LEROS vorzeitig abgebrochen haben, brachen lediglich 8 Patient*innen die Studie aufgrund eines UE ab. 23 Patient*innen haben ihre Einverständniserklärung zurückgezogen, bei 10 Patient*innen wurde nach Studienbeginn festgestellt, dass keine LHON-spezifische Mutation in der mitochondrialen DNA vorliegt, 6 Patient*innen waren Lost-to-follow-up und 11 Patient*innen brachen die Studie aus anderen Gründen ab.</p> <p>Eine Imputation der fehlenden Werte hat (für die Studie LEROS gegenüber der historischen Kontrollgruppe) nicht stattgefunden. Da über das Matching-Verfahren Patient*innen ausgewählt wurden, die in bestimmten Zeiträumen (6 Monate, 12 Monate, 18 Monate und 24 Monate) Sehschärfe-Beobachtungen aufweisen</p>	

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

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)
	<p>mussten, entspräche eine Imputation von fehlenden Werten nicht dem Studiendesign. Dies müsste dementsprechend auch bei der Anzahl an eingeschlossenen Patient*innen in der Analyse berücksichtigt werden. Durch den Einschluss aller Patient*innen in die Analysen, die in der Studie teilgenommen haben, ohne Berücksichtigung dessen, ob zu den jeweiligen Zeitpunkten Werte vorliegen, wird so der jeweilige Anteil an Patient*innen mit Ereignis (in unbekanntem Ausmaß) unterschätzt. Eine weitere Unterschätzung des wahren Effektes ergibt sich daraus, dass für die Anzahl an eingeschlossenen Patient*innen in die Analysen die ITT-Population vom G-BA herangezogen wurde, während die Anzahl an Respondern anhand der mITT-Population erfolgte (ITT: 196 Patient*innen; mITT: 181 Patient*innen; siehe <i>Tabelle 1</i> im Anhang dieser Stellungnahme).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisdarstellung der Sehschärfeendpunkte der Studie LEROS wird über alle vorliegenden Zeitpunkte als valide erachtet. Durch die konservative Herangehensweise des G-BA findet eine Unterschätzung des wahren Effekts der Behandlung mit Idebenon statt.</p>	

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 50 Z. 38	<p>4.5. Fehlende Werte und Anerkennung der Langzeitdaten</p> <p>Anmerkung des G-BA:</p> <p>Dabei muss der hohe Anteil fehlender Werte beachtet werden. Aufgrund eines fehlenden validen Vergleichs ist in Anbetracht des heterogenen Erkrankungsbilds und vor dem Hintergrund möglicher Spontanregressionen keine Aussagen aus der Studie LEROS zum Ausmaß der Wirksamkeit von Idebenon möglich.</p> <p>Position von Chiesi:</p> <p>Der G-BA hat in den dargestellten Tabellen (Tabelle 20 und Tabelle 21) der Nutzenbewertung die Ergebnisse zu den 24 Monatsdaten aus der LEROS nicht berücksichtigt mit der Begründung, dass der Anteil der fehlenden Daten zu hoch ist. Zur vollständigen Berechnung der fehlenden Werte legt Chiesi die Anzahl der Patient*innen zu Studienbeginn für die verschiedenen Endpunkte vor. Eine vollumfängliche Übersicht zu den Werten wird im Anhang dieser Stellungnahme (<i>Tabelle 1</i> sowie <i>Tabelle 2</i>) nachgereicht.</p> <p>Bezüglich der Analysen, die den Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung der Sehschärfe (CRW) betrachten, wurden lediglich Augen eingeschlossen, die zu Studienbeginn on-chart waren, sodass sich hier eine ITT: 141 Patient*innen; mITT: 128</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patient*innen ergibt. Entsprechend der aktuellen Fassung der allgemeinen Methodik 6.1 des IQWiG (IQWiG, 2022) wurde in keinem Beobachtungszeitraum die Grenze 30% fehlender Werte überschritten, sodass der Endpunkt CRW auch für Monat 24 mit den Werten 21/103 (20,4%) bzw. 21/101 (20,8%) (siehe <i>Tabelle 1</i> im Anhang dieser Stellungnahme) zur Bewertung berücksichtigt werden sollte.</p> <p>Bezüglich der Analysen, die den Anteil an Patient*innen mit einer Stabilisierung der Sehschärfe bei 1,0 logMAR (CRS) betrachten, wurden lediglich Augen eingeschlossen, die zu Studienbeginn und zum Beobachtungszeitraum eine Sehschärfe von mindestens 1,0 logMAR hatten, sodass sich hier eine ITT: 63 Patient*innen; mITT: 54 Patient*innen ergibt. Entsprechend der aktuellen Fassung der allgemeinen Methodik 6.1 des IQWiG (IQWiG, 2022) wurde in keinem Beobachtungszeitraum die Grenze 30% fehlender Werte der mITT überschritten, sodass der Endpunkt CRS für die mITT auch bis zu Monat 24 mit dem Wert 30/39 (76,9%) und für die ITT bis zu Monat 12 mit dem Wert 37/47 (78,7%) (siehe <i>Tabelle 1</i> im Anhang dieser Stellungnahme) zur Bewertung berücksichtigt werden sollte.</p> <p>Zusätzlich zeigen die Ereigniszeitanalysen (siehe Anhang 4G – S. 597, S. 611), dass ein Teil der Patient*innen der Responder-Population der ITT sogar erst nach 24-monatiger Idebenon-</p>	

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie eine CRR erreicht. Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen des EAP werden somit bestätigt.</p> <p>Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der daraus resultierenden geringen Patientenzahl ist die Generierung von Daten insgesamt nur eingeschränkt möglich. Um wertvolle Erkenntnisse auch über die Langzeitbehandlung zu erlangen, ist die Berücksichtigung aller vorliegenden Zeitpunkte ein sachgerechtes und unabdingbares Vorgehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisdarstellung der Sehschärfeendpunkte der Studie LEROS wird über alle vorliegenden Zeitpunkte als valide erachtet. Durch die konservative Herangehensweise findet eine Unterschätzung des wahren Effekts der Behandlung mit Idebenon statt.</p>	
	<p>5. Fazit</p> <p>Die Gesamtschau der Ergebnisse zeigt, dass durch die Behandlung mit Idebenon die Sehschärfe der LHON-Patient*innen deutlich verbessert werden kann und dass die Behandlung mit Idebenon über einen sehr langen Zeitraum wirksam und gut verträglich ist. Die Behandlung mit Idebenon kann zu einer erheblichen Verbesserung der allgemeinen Lebenssituation von Patient*innen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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</p>

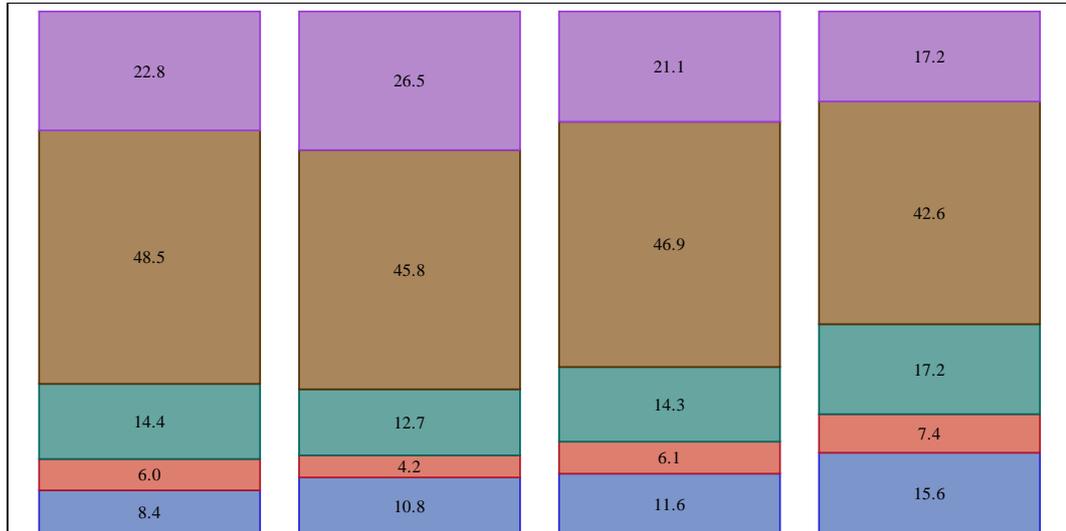
Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit LHON führen. Dies bedeutet, dass sie beispielsweise die Fähigkeiten zu lesen, einen Beruf auszuüben, am Straßenverkehr teilzunehmen oder Freizeitaktivitäten zu unternehmen, erhalten oder wiedererlangen können. Insgesamt unterstützen die Ergebnisse die krankheitsmodifizierende Wirkung von Idebenon auf den natürlichen Verlauf von LHON.</p>	<p>Zusatznutzens, die über die vergleichenden Daten der Studie RHODOS hinausgehen. Der vorgelegte indirekte Vergleich konnte aufgrund von methodischen Limitationen nicht herangezogen werden.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Anhang:

Abbildung 1: Sehschärfen-Kategorien (beste Sehschärfe, Patient), Studie LEROS

Output 1 VA Blindness Category in Leros MITT
Patients (best eye)
Raxone



Note: Includes both chronic (onset >1 year before BL) and acute (onset <=1 year before BL) eyes/patients.
Program: VA-cat.sas - Generated: 10JUN2022 9:38:19 AM

Tabelle 1: Responderanalysen zur Sehschärfe; Studie LEROS

(entspricht Tabelle 20, S. 36/37 der Nutzenbewertung)

Studie LEROS Responderanalysen zur Sehschärfe		Idebenon (ITT) ¹⁾ N = 196		Idebenon (mITT) ²⁾ N = 181	
		Personen mit Ereignis n/N ³⁾ (%)	Fehlende Werte ⁴⁾ n/N (%)	Personen mit Ereignis n/N ³⁾ (%)	Fehlende Werte ⁴⁾ n/N (%)
Monat 6					
CRR 0,2 (Komponenten 1 und 2)	Komponente 1: Verbesserung ≥ 0,2logMAR	43/171 (25,1%)	25/196 (12,8%)	41/166 (24,7%)	15/181 (8,3%)
		43/43 (100,0%)		41/41 (100%)	
	Komponente 2: Off-chart zu ≤ 1,6logMAR	13/43 (30,2%)		12/41 (29,3%)	
		13/31 (41,9%)		12/29 (41,4%)	
CRR 0,3 (Komponenten 2 und 3)	Komponente 3: Verbesserung ≥ 0,3logMAR	26/31 (83,9%)		25/29 (86,2%)	
		31/171 (18,1%)		29/166 (17,5%)	
CRW (Komponenten 4 und 5)	Komponente 4: Verschlechterung um ≥ 10 Buchstaben	33/132 (25,0%)	9/141 (6,4%)	33/128 (25,8%)	0/128 (0%)
		33/33 (100,0%)		33/33 (100%)	
Komponente 5: ≤ 1,6 logMAR zu off-chart	16/33 (48,5%)		16/33 (48,5%)		
	Off-chart zu ≤ 1,6logMAR	13/56 (23,2%)	7/63 (11,1%)	12/55 (21,8%)	4/59 (6,8%)
CRS		42/53 (79,2%)	10/63 (15,9%)	40/51 (78,4%)	3/54 (5,6%)
CRB 0,2 (Komponen- ten 1, 2 und 6)	Komponente 1: Verbesserung ≥ 0,2 logMAR	72/171 (42,1%)	25/196 (12,8%)	68/166 (41,0%)	15/181 (8,3%)
		43/72 (59,7%)		41/68 (60,3%)	
		13/72 (18,1%)		12/68 (17,6%)	
		42/72 (58,3%)		40/68 (58,8%)	
CRB 0,3 (Komponen- ten 3, 2 und 6)	Komponente 3: Verbesserung ≥ 0,3 logMAR	66/171 (38,6%)	25/196 (12,8%)	62/166 (37,3%)	15/181 (8,3%)
		26/66 (39,4%)		25/62 (40,3%)	
		13/66 (19,7%)		12/62 (19,4%)	
		42/66 (63,6%)		40/62 (64,5%)	

Studie LEROS Responderanalysen zur Sehschärfe		Idebenon (ITT) ¹⁾ N = 196		Idebenon (mITT) ²⁾ N = 181	
		Personen mit Ereignis n/N ³⁾ (%)	Fehlende Werte ⁴⁾ n/N (%)	Personen mit Ereignis n/N ³⁾ (%)	Fehlende Werte ⁴⁾ n/N (%)
Monat 12					
CRR 0,2 (Komponenten 1 und 2)		60/151 (39,7%)	45/196 (22,9%)	58/147 (39,5%)	34/181 (18,8%)
	Komponente 1: Verbesserung $\geq 0,2$ logMAR	60/60 (100,0%)		58/58 (100%)	
	Komponente 2: Off-chart zu $\leq 1,6$ logMAR	18/60 (30,0%)		17/58 (29,3%)	
		18/47 (38,3%)		17/45 (37,8%)	
CRR 0,3 (Komponenten 2 und 3) ³⁾	Komponente 3: Verbesserung $\geq 0,3$ logMAR	47/47 (100,0%)		45/45 (100%)	
		47/151 (31,1%)		45/147 (30,6%)	
CRW (Komponenten 4 und 5)	Komponente 4: Verschlechterung um ≥ 10 Buchstaben	26/121 (21,5%)	20/141 (14,2%)	26/118 (22,0%)	10/128 (7,8%)
	Komponente 5: $\leq 1,6$ logMAR zu off-chart	16/26 (61,5%)		16/26 (61,5%)	
Off-chart zu $\leq 1,6$ logMAR		18/45 (40,0%)	18/63 (28,6%)	17/44 (38,6%)	15/59 (25,4%)
CRS		37/47 (78,7%)	16/63 (25,4%)	35/45 (77,8%)	9/54 (16,7%)
CRB 0,2 (Komponen- ten 1, 2 und 6)		78/151 (51,7%)	25/196 (12,8%)	75/147 (51,0%)	34/181 (18,8%)
	Komponente 1: Verbesserung $\geq 0,2$ logMAR	60/78 (76,9%)		58/75 (77,3%)	
	Komponente 2: Off- chart zu $\leq 1,6$ logMAR	18/78 (23,1%)		17/75 (22,7%)	
	Komponente 6: CRS	37/78 (47,4%)		35/75 (46,7%)	
CRB 0,3 (Komponen- ten 3, 2 und 6)		72/151 (47,7%)	25/196 (12,8%)	69/147(46,9%)	34/181 (18,8%)
	Komponente 3: Verbesserung $\geq 0,3$ logMAR	47/72 (65,3%)		45/69 (65,2%)	
	Komponente 2: Off- chart zu $\leq 1,6$ logMAR	18/72 (25,0%)		17/69 (24,6%)	
	Komponente 6: CRS	37/72 (51,4%)		35/69 (50,7%)	
Monat 18					
CRR 0,2 (Komponenten 1 und 2)		57/141 (40,4%)	55/196 (28,1%)	56/138 (40,58%)	43/181 (23,8%)
	Komponente 1: Verbesserung $\geq 0,2$ logMAR	57/57 (100,0%)		56/56 (100%)	

Studie LEROS Responderanalysen zur Sehschärfe		Idebenon (ITT) ¹⁾ N = 196		Idebenon (mITT) ²⁾ N = 181		
		Personen mit Ereignis n/N ³⁾ (%)	Fehlende Werte ⁴⁾ n/N (%)	Personen mit Ereignis n/N ³⁾ (%)	Fehlende Werte ⁴⁾ n/N (%)	
CRR 0,3 (Komponenten 2 und 3) ³⁾	Komponente 2: Off-chart zu $\leq 1,6\log\text{MAR}$	18/57 (31,6%)		17/56 (30,4%)		
		18/49 (36,7%)		17/48 (35,4%)		
	Komponente 3: Verbesserung $\geq 0,3\log\text{MAR}$	47/49 (95,9%)		46/48 (95,8%)		
		49/151 (34,8%)		48/138 (34,78%)		
CRW (Komponenten 4 und 5)	Komponente 4: Verschlechterung um ≥ 10 Buchstaben	23/114 (20,2%)	27/141 (19,1%)	23/112 (20,54%)	16/128 (12,5%)	
		23/23 (100,0%)		23/23 (100%)		
	Komponente 5: $\leq 1,6$ $\log\text{MAR}$ zu off-chart	9/23 (39,1%)		9/23 (39,1%)		
Off-chart zu $\leq 1,6\log\text{MAR}$		18/43 (41,9%)	20/63 (31,7%)	17/42 (40,48%)	17/59 (28,8%)	
CRS		35/43 (81,4%)	20/63 (31,7%)	34/42 (80,95%)	12/54 (22,2%)	
CRB 0,2 (Komponen- ten 1, 2 und 6)		75/ 141 53,2%)	55/196 (28,0%)	73/138 (52,90%)	43/181 (23,8%)	
		Komponente 1: Verbesserung $\geq 0,2$ $\log\text{MAR}$		57/75 (76,0%)		56/73 (76,7%)
		Komponente 2: Off- chart zu $\leq 1,6\log\text{MAR}$		18/75 (24,0%)		17/73 (23,3%)
		Komponente 6: CRS		35/75 (46,7%)		34/73 (46,6%)
CRB 0,3 (Komponenten 3, 2 und 6)	Komponente 3: Verbesserung $\geq 0,3$ $\log\text{MAR}$	70/141 (49,6%)	55/196 (28,0%)	68/138 (49,28%)	43/181 (23,8%)	
		47/70 (67,1%)		46/68 (67,7%)		
	Komponente 2: Off- chart zu $\leq 1,6\log\text{MAR}$	18/70 (25,7%)		17/68 (25,0%)		
	Komponente 6: CRS	35/70 (50,0%)		34/68 (50,0%)		
Monat 24						
CRR 0,2 (Komponenten 1 und 2)	Komponente 1: Verbesserung $\geq 0,2\log\text{MAR}$	59/125 (47,2%)	71/196 (36,2%)	58/122 (47,5%)	59/181 (32,6%)	
		59 (100,0%)		58/58 (100%)		
CRR 0,3 (Komponenten 2 und 3) ³⁾	Komponente 2: Off-chart zu $\leq 1,6\log\text{MAR}$	17/59 (28,8%)		16/58 (27,6%)		
		17/47 (36,2%)	16/46 (34,8%)			
	Komponente 3: Verbesserung $\geq 0,3\log\text{MAR}$	46/47 (97,9%)		45/45 (97,8%)		

Studie LEROS Responderanalysen zur Sehschärfe		Idebenon (ITT) ¹⁾ N = 196		Idebenon (mITT) ²⁾ N = 181	
		Personen mit Ereignis n/N ³⁾ (%)	Fehlende Werte ⁴⁾ n/N (%)	Personen mit Ereignis n/N ³⁾ (%)	Fehlende Werte ⁴⁾ n/N (%)
		47/125 (37,6%)		46/122 (37,7%)	
CRW (Komponenten 4 und 5)		21/103 (20,4%)	38/141 (27,0%)	21/101 (20,8%)	27/128 (21,1%)
	Komponente 4: Verschlechterung um ≥ 10 Buchstaben	21/21 (100,0%)		21/21 (100%)	
	Komponente 5: $\leq 1,6$ logMAR zu off-chart	10/21 (47,6%)		10/21 (47,6%)	
Off-chart zu $\leq 1,6$ logMAR		17/34 (50%)	29/63 (46,0%)	16/33 (48,5%)	26/59 (44,1%)
CRS		31/40 (77,5%)	23/63 (36,5%)	30/39 (76,9%)	15/54 (27,8%)
CRB 0,2 (Komponenten 1, 2 und 6)		73/125 (58,4%)	71/196 (36,2%)	71/122 (58,2%)	59/181 (32,6%)
	Komponente 1: Verbesserung $\geq 0,2$ logMAR	59/73 (80,8%)		58/71 (81,7%)	
	Komponente 2: Off- chart zu $\leq 1,6$ logMAR	17/73 (23,3%)		16/71 (22,5%)	
	Komponente 6: CRS	31/73 (42,5%)		30/71 (42,3%)	
CRB 0,3 (Komponenten 3, 2 und 6)		68/125 (54,4%)	71/196 (36,2%)	66/122(54,1%)	59/181 (32,6%)
	Komponente 3: Verbesserung $\geq 0,3$ logMAR	46/68 (67,6%)		45/66 (54,1%)	
	Komponente 2: Off- chart zu $\leq 1,6$ logMAR	17/68 (25,0%)		16/66 (24,2%)	
	Komponente 6: CRS	31/68 (45,6%)		30/66 (45,5%)	

¹⁾ Alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden mit mindestens einer Messung nach Baseline.
²⁾ Alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden mit Mutationstyp (G11778A, G3460A und T14484C), die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten und mit mindestens einer Messung der Sehschärfe nach Baseline.
³⁾ Analysepopulation zum jeweiligen Endpunkt/Zeitpunkt.
⁴⁾ Berechnet als Differenz der Analysepopulation zur ITT/mITT-Population zu Studienbeginn.

Anmerkung: Für off-Chart Patient*innen wurde der Wert 1,8logMAR imputiert, Das Ereignis von off- zu mind. 1,6logMAR on-chart entspricht damit einer Verbesserung um 0,2logMAR, Der Anteil an Patient*innen der Komponente 1 (Verbesserung $\geq 0,2$ logMAR) entspricht folglich 100% des Endpunktes CRR 0,2.

Tabelle 2: Veränderung der besten Sehschärfe; Studie LEROS

(entspricht Tabelle 21, S. 38 der Nutzenbewertung)

Studie LEROS Veränderung der besten Sehschärfe	Idebenon (ITT) ¹⁾ N = 196	Idebenon (mITT) ²⁾ N = 181
<i>Sehschärfe im besten Auge zu Baseline (logMAR)³⁾</i> n (%) Mittelwert (SD) Median (min; max)	196 (100) 1,15 (0,60) 1,32 (-0,14; 1,80)	Keine Angabe für die Gesamt mITT
<i>Sehschärfe im besten Auge zu Monat 6 (logMAR)³⁾</i> n (%) Mittelwert (SD) Median (min; max)	171 (87,2) 1,17 (0,62) 1,38 (-0,20; 1,80)	<i>Baseline 6 Monate</i> 166 (84,7) 1,18 (0,59) 1,36 (-0,12 - 1,80)
<i>Veränderung von Monat 6 zu Baseline (logMAR)</i> n (%) Mittelwert (SD) Median (min; max)	171 (87,2) 0,00 (0,42) 0,00 (-1,20; 1,70)	166 (84,7) 0,01 (0,41) 0,00 (-1,00 - 1,70)
<i>Sehschärfe im besten Auge zu Monat 12 (logMAR)³⁾</i> n (%) Mittelwert (SD) Median (min; max)	151 (77,0) 1,11 (0,61) 1,28 (-0,20; 1,80)	<i>Baseline 12 Monate</i> 147 (81,2) 1,17 (0,58) 1,34 (-0,12 - 1,80)
<i>Veränderung von Monat 12 zu Baseline (logMAR)</i> n (%) Mittelwert (SD) Median (min; max)	151 (77,0) -0,06 (0,52) -0,06 (-1,74; 1,90)	147 (81,2) -0,05 (0,52) -0,06 (-1,74 - 1,90)
<i>Sehschärfe im besten Auge zu Monat 18 (logMAR)³⁾</i> n (%) Mittelwert (SD) Median (min; max)	141 (71,9) 1,05 (0,62) 1,22 (-0,16; 1,80)	<i>Baseline 18 Monate</i> 138 (76,2) 1,17 (0,57) 1,32 (-0,12 - 1,80)
<i>Veränderung von Monat 18 zu Baseline (logMAR)</i> n (%) Mittelwert (SD) Median (min; max)	141 (71,9) -0,12 (0,51) -0,08 (-1,78; 1,84)	138 (76,2) -0,11 (0,51) -0,09 (-1,78 - 1,84)
<i>Sehschärfe im besten Auge zu Monat 24 (logMAR)³⁾</i> n (%) Mittelwert (SD) Median (min; max)	125 (63,8) 1,01 (0,64) 1,14 (-0,18 - 1,80)	<i>Baseline 24 Monate</i> 122 (67,4) 1,14 (0,57) 1,30 (-0,12 - 1,80)
<i>Veränderung von Monat 24 zu Baseline (logMAR)</i> n (%) Mittelwert (SD) Median (min; max)	125 (63,8) -0,13 (0,58) -0,08 (-1,78 - 1,84)	122 (67,4) -0,12 (0,57) -0,08 (-1,78 - 1,84)

¹⁾ Alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden mit mindestens einer Messung nach Baseline.
²⁾ Alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden mit Mutationstyp (G11778A, G3460A und T14484C), die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten und mit mindestens einer Messung der Sehschärfe nach Baseline.
³⁾ Für die mITT ist der Baseline-Wert der besten Sehschärfe zum jeweiligen Monat gezeigt (siehe Anhang-4G, S, 108, 110, 112).

Anmerkung: Werte der mITT Monat 18, siehe Chiesi GmbH, 2022.

Quelle: (Chiesi GmbH, 2022b)

Literaturverzeichnis

1. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. 2008. Verordnung zur Durchführung des § 1 Abs. 1 und 3, des § 30 Abs. 1 und des § 35 Abs. 1 des Bundesversorgungsgesetzes (Versorgungsmedizin-Verordnung - VersMedV). Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/versmedv/BJNR241200008.html> [Zugriff am: 17.01.2022]
2. Chiesi GmbH. 2022a. LEROS_mITT_CRR_Responderanalysen.
3. Chiesi GmbH. 2022b. LEROS_mITT_Beste Sehschärfe_Monat 18.
4. European Medicines Agency (EMA). 2015. Assessment Report Raxone. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/raxone-epar-public-assessment-report_en.pdf [Zugriff am: 09.12.2020]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016. Tragende Gründe zum 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3663/2016-03-17_AM-RL-XII_Idebenon_D-191_TrG.pdf [Zugriff am: 02.03.2021]
6. IQWiG. 2022. Allgemeine Methoden Version 6.1. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf> [Zugriff am: 03.03.2022]
7. Klopstock, T., Yu-Wai-Man, P., Dimitriadis, K., Rouleau, J., Heck, S., Bailie, M., et al 2011. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*, 134(Pt 9), 2677-86.
8. Priglinger, C., Klopstock, T., Rudolph, G. & Priglinger, S. G. 2019. Leber'sche hereditäre Optikusneuropathie. *Klin Monbl Augenheilkd*, 236(11), 1271-82.
9. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH 2020. Fachinformation Raxone® 150 mg Filmtabletten, Stand August 2020.
10. Stenton, S. L., Sheremet, N. L., Catarino, C. B., Andreeva, N. A., Assouline, Z., Barboni, P., et al 2021. Impaired complex I repair causes recessive Leber's hereditary optic neuropathy. *J Clin Invest*, 131(6).
11. World Health Organization (WHO). 2019. World report on vision. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1257940/retrieve> [Zugriff am: 07.07.2022]

5.2 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	19. Juli 2022
Stellungnahme zu	Idebenon (Raxone®)
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erstbewertung und Befristung</p> <p>Idebenon (Raxone®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, das seit 2015 zugelassen ist und sich seitdem als Therapieoption zur Behandlung von Patient*innen mit Leberscher hereditärer Optikus-Neuropathie (LHON) etabliert hat. Im Rahmen der Erstbewertung hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für Idebenon einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beschlossen und die Geltungsdauer des Beschlusses (Vorgangsnummer 2015-10-01-D-191) befristet. Der G-BA begründete seine Befristung mit der Erfüllung der mit der Zulassung verbundenen Auflagen. Diese beinhalteten, dass klinische Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels Idebenon vorlegt werden und zudem ein Register eingerichtet werden soll, um primär Daten zur Langzeitsicherheit zu erfassen (s. EPAR zu Raxone®, Seite 80).</p> <p>Trotz der Seltenheit der Erkrankung und den Schwierigkeiten bei der Durchführung klinischer Prüfungen zur Evidenzgenerierung hat der pharmazeutische Unternehmer die Beauftragung vollumfänglich erfüllt und die geforderten Studien, deren Design bereits zum Zeitpunkt der Befristung bekannt waren, fristgerecht eingereicht und ausführlich dargestellt.</p> <p>Die historische Kontrollgruppe zur Studie LEROS, ein zusammengelegter Datensatz aus den Studien SNT-IR-006 und SNT-CRS-002, fand im Rahmen der Nutzenbewertung keine Berücksichtigung, obwohl diese explizit im EPAR genannt ist und der G-BA die Befristung des Beschlusses auf diesen Bericht begründet hat.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vor dem Hintergrund der Seltenheit der LHON-Erkrankung und der Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses ist es sachgemäß im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung die gesamte verfügbare Evidenz zu berücksichtigen.	

5.3 Stellungnahme des Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.07.2022
Stellungnahme zu	Idebenon (Raxone)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juli 2022 eine Nutzenbewertung zu Idebnon (Raxone) von Chiesi GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Idebnon ist zugelassen zur Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patient:innen mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie (LHON). Die Zulassung wurde unter außergewöhnlichen Umständen (exceptional circumstances) erteilt. In der ersten Bewertung im Jahr 2016 stuft der G-BA den Zusatznutzen als nicht quantifizierbar ein. Der Beschluss wurde befristet, um weitere Daten (auch aus dem laut EMA-Vorgaben einzurichtenden Register) einzubeziehen. In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse der Zulassungsstudie sieht die G-BA-Geschäftsstelle positive Effekte beim Morbiditätsendpunkt CRR 0,2. Der Hersteller beansprucht im Dossier weiterhin einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte (z.B. Farbkontrastempfindlichkeit) nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz insgesamt der in der</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei dem Endpunkt Farbkontrastempfindlichkeit 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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen.</p>	<p>einhergehende Abweichung von der ITT-Population führt zu zusätzlichen Einschränkungen.</p> <p>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.</p> <p>Es lagen insgesamt für die erneute Nutzenbewertung keine verwertbaren Daten zur Farbkontrastempfindlichkeit vor.</p>

5.4 Stellungnahme der GenSight Biologics

Datum	22. Juli 2022
Stellungnahme zu	Idebenon (Raxone®)
Stellungnahme von	<i>GenSight Biologics</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GenSight Biologics

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für den Wirkstoff Idebenon (Handelsname: Raxone®) wurden die Nutzenbewertung des Gemeinsames Bundesausschusses (G-BA) sowie die Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 01.07.2022 veröffentlicht.</p> <p>Es handelt sich hierbei um eine Neubewertung nach Fristablauf in der folgenden zugelassenen Indikation von Idebenon: „Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Leberscher Hereditärer Optikusneuropathie (LHON)“ [1].</p> <p>Der Stellungnehmer GenSight Biologics befindet sich derzeit im zentralen europäischen Zulassungsverfahren für ein Arzneimittel zur Behandlung von LHON und ist somit unmittelbar als pharmazeutisches Unternehmen von o. g. Nutzenbewertung für Idebenon betroffen.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GenSight Biologics

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)
Nutzen bewert ung G-BA S. 19, Z. 23 f.; S. 21, Z. 19 ff.	<p>Endpunkt „Sehschärfe“: <i>„Aufgrund der unzureichenden Operationalisierung können die Ergebnisse aus der Studie PAROS hingegen nicht berücksichtigt werden. [...] Die Operationalisierung der Studie PAROS wird als unzureichend bewertet. Da die Erhebungen im Rahmen der klinischen Regelversorgung stattfanden, kann nicht von einer ausreichend ähnlichen Testsituation ausgegangen werden. Die Ergebnisse werden daher für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.“</i></p> <p>Die idente Aussage wurde ebenfalls für die Endpunkte „Gesichtsfeldbestimmung“ (S. 22, Z. 21 f. sowie Z. 32 ff.) und „Farbkontrastempfindlichkeit“ (S. 23, Z. 7 f. sowie Z. 33 ff.)</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Bei der Studie PAROS handelt es sich um eine registerbasierte, nicht-interventionelle Post-Authorization Safety Study (PASS), in deren Rahmen nicht nur die Langzeitsicherheit von Idebenon bei LHON-Patienten, sondern auch die Langzeitwirksamkeit im Rahmen der klinischen Regelversorgung erhoben wurde. Die Studie PAROS ist Bestandteil der Zulassungsaufgaben der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) [2].</p> <p>Bei verauflagten nicht-interventionellen Unbedenklichkeitsstudien ist das entsprechende Studienprotokoll gemäß § 63g Abs. 1 Nr. 2</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: GenSight Biologics

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Arzneimittelgesetz (AMG) mit dem Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz abzustimmen [3]. Da es sich bei der Studie PAROS um eine derartige Studie handelt, ist davon auszugehen, dass das Studienprotokoll mit dem entsprechenden Gremium der EMA abgestimmt wurde. Neben der Erhebung von Daten zur Langzeitsicherheit als primärem Endpunkt war in der Studie PAROS als sekundärer Endpunkt auch die Erhebung von Daten zur Langzeitwirksamkeit vorgesehen, d. h., auch die Art der Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte war entsprechend Bestandteil der Abstimmung mit der EMA.</p> <p>Da Ziel der Studie PAROS explizit die Erhebung von Daten unter den Bedingungen der klinischen Routineversorgung war, obliegt die Auswahl der konkreten Erhebungsinstrumente naturgemäß dem behandelnden Arzt. Die Behandlung und Betreuung von Patienten mit LHON erfolgt bezüglich ihrer Erkrankung direkt durch Ophthalmologen, d. h. Fachärzte mit entsprechend vorhandenen und etablierten Untersuchungsmöglichkeiten für eine adäquate Überwachung von für LHON-Patienten relevanten Endpunkten wie z. B. der Sehschärfe. Aus Sicht von GenSight ist daher davon auszugehen, dass die Patienten in der Studie PAROS jeweils ähnlichen Testsituationen ausgesetzt waren, da die Betreuung der Patienten durch entsprechend ausgebildete Fachärzte erfolgte.</p>	<p>werden, die über die vergleichenden Daten der RHODOS-Studie hinausgehen.</p>

Stellungnehmer: GenSight Biologics

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es stellt sich die Frage, inwiefern die Aussage, dass Erhebungen im Rahmen der klinischen Regelversorgung eine unzureichende Operationalisierung aufweisen, auch auf andere Fälle registerbasierter Studien oder von Anwendungsbeobachtungen zu übertragen ist. In Abgrenzung zu der Definition des Begriffs „klinische Prüfung“ gemäß Verordnung (EU) Nr. 536/2014 zu klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln werden im Rahmen von nicht-interventionellen Studien keine diagnostischen oder Überwachungsverfahren angewendet, die über die normale klinische Praxis hinausgehen [4].</p> <p>GenSight ist der Ansicht, dass es in der Natur nicht-interventioneller Studien liegt, dass Bewertungs- und Untersuchungsmethoden verwendet werden, die der klinischen Regelversorgung entsprechen. Kommen Daten aus nicht-interventionellen Studien als prinzipiell bewertungsrelevant in Frage, so ist der hier vorgebrachte Punkt der nicht vergleichbaren Testsituation nicht als ausschlaggebend für eine unzureichende Operationalisierung zu werten, da dies dem Charakter einer nicht-interventionellen Studie entspricht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie PAROS im Rahmen der Nutzenbewertung, da aus Sicht von GenSight im Rahmen der</p>	

Stellungnehmer: GenSight Biologics

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)
	klinischen Regelversorgung durch entsprechende Fachärzte erhobene Daten eine hinreichende Vergleichbarkeit hinsichtlich der vorliegenden Testsituation aufweisen.	

Literaturverzeichnis

1. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH 2020. Fachinformation Raxone® 150 mg Filmtabletten. Stand: August 2020.
2. European Medicines Agency (EMA) 2015. Assessment report: Raxone (international non-proprietary name: idebenone). Procedure no. EMEA/H/C/003834/0000.
3. Bundesministerium der Justiz (BMJ) 2022. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). Zuletzt geändert durch Artikel 14 des Gesetzes vom 24. Juni 2022 (BGBl. I S. 959).
4. Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union 2014. Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Idebenon

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. August 2022

von 13.19 Uhr bis 13.42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Chiesi GmbH**:

Frau Dr. Jung

Herr Weiß

Herr Dr. Goertz

Frau Flennert

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GenSight Biologics**:

Herr Schupp

Frau Loske

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Drau Dr. Wolff

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:19 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zunächst einmal Entschuldigung an die externen Teilnehmer, wir sind etwas in Verzug und deshalb eine gute halbe Stunde zu spät. Wir sind in der Anhörung Idebenon, Lebersche Hereditäre Optikusneuropathie. Wir haben als Basis des heutigen Stellungnahmeverfahrens, zu dem wir die mündliche Anhörung haben, die Dossierbewertung des G-BA vom 1. Juli dieses Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Chiesi GmbH, als weiterer pharmazeutischer Unternehmer GenSight Biologics und als Verbände der vfa und der BPI.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für Chiesi GmbH müssten anwesend sein Frau Dr. Jung, Herr Weiß, Herr Dr. Goertz und Frau Flennert, für GenSight Biologics Herr Schupp und Frau Loske, für den BPI Herr Dr. Wilken und Frau Dr. Wolff sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort zur Einführung. Wir sind hier in der Neubewertung nach Fristablauf. Danach treten wir in die Frage-und-Antwortrunde ein. Wer macht das für den pU? – Herr Weiß, bitte. Sie haben das Wort.

Herr Weiß (Chiesi): Danke schön. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst einmal vielen Dank, dass wir heute Stellung nehmen können. Ebenfalls bedanken wir uns für die gegebene Fristverlängerung, um weitere Daten zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Idebenon bei LHON generieren zu können.

Zu Beginn möchte ich gern unser Team von Chiesi vorstellen. Heute dabei sind Frau Dr. Jung, die den medizinischen Bereich der LHON bei Chiesi abdeckt, Frau Flennert ist zuständig für den Bereich Market Access und federführend für die Dossiererstellung sowie Herr Dr. Goertz der Firma AMS, der als Biostatistiker am Dossier beteiligt war. Mein Name ist Phillipp Weiß. Ich bin der Leiter der Abteilung Market Access bei Chiesi.

Bei der LHON handelt es sich um eine seltene Augenerkrankung, die zunächst auf einem Auge, später auf beiden Augen zu einem Verlust der Sehschärfe bis hin zur Erblindung führt. Diese Erkrankung trifft dabei insbesondere junge Menschen, die mitten im Leben stehen. Der schwere Sehverlust spiegelt sich auch in den von uns eingereichten Daten wider, in denen circa 80 Prozent der Patientinnen und Patienten unter mindestens einer schweren Sehbeeinträchtigung leiden. Seit der Erstzulassung des Produktes 2015 steht mit Idebenon bis heute die einzige zugelassene und wirksame medikamentöse Therapie für LHON zur Verfügung. Somit ist Idebenon seit nunmehr sieben Jahren auf dem deutschen Markt verfügbar und wird von den Ärzten erfolgreich eingesetzt.

Die EMA erteilte die Zulassung für Idebenon unter der Auflage, zur Generierung von Langzeitdaten das laufende Expanded Access Program fortzusetzen und eine historisch kontrollierte interventionelle Langzeitstudie durchzuführen. Als historische Kontrolle sollte dazu das bestehende Case Record Survey weitergeführt werden. Zudem wurde die Durchführung einer nicht-interventionellen registerbasierten Unbedenklichkeitsstudie als Zulassungsaufgabe festgelegt.

Im Rahmen der Erstbewertung hat der G-BA für Idebenon einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen vergeben. Der G-BA forderte zum Ablauf der Befristung die Vorlage aller von der EMA als Zulassungsaufgabe verlangten Daten. Chiesi hat mit dem Dossier die vom G-BA geforderten Daten zusammen mit der randomisierten Zulassungsstudie RHODOS vorgelegt. Die Ergebnisse bestätigen dabei die frühzeitige krankheitsmodifizierende Wirkung von Idebenon unabhängig von individuellen Faktoren aus der Zulassungsstudie RHODOS. Bei Betrachtung der Daten zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Idebenon werden

diese Effekte in Form eines zunehmenden Anteils an Patientinnen und Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung bzw. Stabilisierung bestätigt. Darüber hinaus nimmt der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung über die 24 Monate weiterhin ab.

In Anbetracht des progredienten Krankheitsverlaufs der LHON ist die Konsistenz dieser klinischen Effekte bemerkenswert und als Beleg einer langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Idebenon anzusehen. Insgesamt bestätigt sich durch die langfristige Idebenon-Therapie eine patientenrelevante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes. Dabei begrüßen wir, dass der G-BA die genannten Effekte in seiner Bewertung ebenfalls berücksichtigt hat. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Weiß, für diese Einführung. – Ich eröffne die Fragerunde. Wer hat Fragen oder Anmerkungen? – Frau Teupen, Patientenvertretung, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir haben eine Frage zu dem Fragebogen, den Sie für die Lebensqualität verwendet haben, den visual function index VF-14. Es gibt in der Nutzenbewertung Kritik an der unklaren Validität, weil er für Kataraktoperationen entwickelt wurde. In der Bewertung war unklar, ob die Patienten mit starken Sehbeeinträchtigungen beim Ausfüllen des Fragebogens Schwierigkeiten hatten. Können Sie als pU etwas dazu sagen, wie das umgesetzt wurde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das? – Frau Flennert, bitte.

Frau Flennert (Chiesi): Vielen Dank für Ihre Frage. Wie Sie richtig gesagt haben, haben wir in der RHODOS-Studie mit dem VF-14 die Lebensqualität erhoben. Generell ist es schwierig. Für die LHON-Erkrankung, eine sehr seltene Erkrankung, gibt es leider keinen validierten Lebensqualitätsfragebogen. Wir sind wie Sie der Auffassung, dass die direkte Erfassung der Lebensqualität unmittelbar patientenrelevant ist. Aber es gibt diese validierten Instrumente für die seltene Erkrankung der LHON nicht.

Darüber hinaus ist es schwierig, mit allgemeinen generischen Instrumenten die Lebensqualität zu erfassen, worunter auch der VF-14 fällt. Es wurde in der RHODOS-Studie damals trotzdem erhoben. Wir sind uns, wie gesagt, der Einschränkungen dieses Instrumentes bewusst. Es gibt leider kein validiertes Instrument, das man dafür nutzen könnte. Es entspricht den allgemeinen Anforderungen des G-BA, ein validiertes Instrument zu nutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Flennert. – Frau Teupen, ist die Frage beantwortet?

Frau Teupen: Nicht so richtig. Das war eher eine Nebenbemerkung. Es ging um die Frage der konkreten Umsetzung, dass gesagt wird, es fehlen Angaben zur konkreten Erhebung. So ist es denkbar, dass Studienteilnehmer mit starken Sehbeeinträchtigungen Schwierigkeiten beim Ausfüllen des Fragebogens haben. Meine Frage war: War das so? Wie wird das umgesetzt?

Frau Dr. Jung (Chiesi): Ich würde gern darauf antworten und zu meiner Kollegin ergänzen. Das ist im ersten Verfahren gewesen. Wir haben die Studien im ersten Verfahren nicht selber durchgeführt. Da der durchführende Studienarzt der damaligen Zeit heute hier nicht anwesend ist, können wir leider nicht konkret auf Ihre Frage antworten, wie das durchgeführt wurde. Ich kann nur auf das Erstverfahren verweisen, ob da vielleicht mehr Informationen vorhanden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da hatten wir, glaube ich, auch nichts, Frau Teupen, wenn ich das richtig in Erinnerung habe. Dann bleibt das offen. Weitere Fragen bitte. – Frau Kallenbach von der FB-Med.

Frau Misevic-Kallenbach: Danke schön. – Ich würde gern zur Sehschärfe fragen. Sie haben eine Reihe verschiedene Endpunkte aus der Erhebung gebildet, unter anderem die beste Verbesserung der Sehschärfe, die Veränderung der besten Sehschärfe und die Veränderung der Sehschärfe des besten Auges. Die Erhebung erfolgt jeweils getrennt für die Augen. Warum haben Sie sich gegen eine zusätzliche Erhebung der beidäugigen Sehschärfe entschieden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kallenbach. Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Jung, bitte.

Frau Dr. Jung (Chiesi): Frau Misevic-Kallenbach, vielen Dank. Das ist an der Stelle eine gute Frage. Ich denke, Sie wollen darauf hinaus, warum wir das binokulare Sehen nicht erfasst haben. Es ist so, dass man sich daran orientiert hat, wie es in der Praxis in den Studien durchgeführt wird. Die Studien sind nicht nur in Deutschland erhoben worden, sondern weltweit, sodass man sich darauf konzentriert hat, dass man ein Auge nimmt, wie es auch in der Praxis durchgeführt wird.

Zusätzlich möchte ich gern ergänzen, dass LHON, wie Sie es vielleicht gelesen haben, einen sehr heterogenen Verlauf hat. Es ist so, dass beide Augen nicht gleichzeitig erkranken, dass das Auge sehr verzögert erkranken kann und man zum Beispiel die Situation hat, dass ein Auge nicht und das andere Auge schon erkrankt. Wenn man binokulares Sehen misst, kann man nicht erfassen, ob das zweite Auge eventuell in dem Sinn von der Therapie profitiert, dass es sich nicht verschlechtert. Oder ein anderes extremes Beispiel: Wenn ein Auge erblindet ist, keine Buchstaben mehr erkennen kann, vielleicht sogar schlechter als Handbewegungen hat, das andere Auge aber noch gut funktioniert, so würden beide Augen die gesamte Sehverschlechterung schlechter machen, als sie tatsächlich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Jung. – Frau Kallenbach, ist die Frage beantwortet? Nicht so ganz?

Frau Misevic-Kallenbach: Doch, die ist beantwortet. Dürfte ich noch eine weitere Frage stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Misevic-Kallenbach: Danke schön. – Die Frage geht in eine ähnliche Richtung. Wir konnten aus verschiedenen Gründen in der Nutzenbewertung keine Daten zum Gesichtsfeld berücksichtigen. In der Studie LEROS haben Sie den Endpunkt nicht erhoben. Da das Gesichtsfeld ein zentrales Symptom ist, haben wir uns gefragt: Warum?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Jung, machen Sie das wieder?

Frau Dr. Jung (Chiesi): Richtig. – Es ist gut, dass wir heute über das Gesichtsfeld sprechen können. Wir sind auch der Meinung, wie sich der G-BA in der Nutzenbewertung positioniert hat. Wir sagen: Operationalisierung an sich hat keine Validität, weil sie als standardisierte Methode nicht so gut verbreitet ist, wie man es zum Beispiel von der ETDRS-Tafel in der Sehschärfebestimmung weiß oder es auch so veröffentlicht ist. Wir wissen außerdem von anderen international erfahrenen Ärzten, dass sich aus dem Gesichtsfeld, selbst wenn man es erhebt und ermittelt, auch wenn das zentral das Syndrom der LHON-Erkrankten bestimmt, keine hilfreichen Antworten ergeben, wenn man diesen Parameter erfasst.

Vielleicht noch einen letzten Punkt dazu: Die Auflage war, mit einer historischen Kontrollgruppe die Fristaufgabe zu beantworten. In der historischen Kontrollgruppe war es nicht möglich, ein Gesichtsfeld, eine standardisierte bzw. wo alles miteinander abgeglichen ist, zu erheben. Das waren die Gründe, warum wir das Gesichtsfeld nicht mitgenommen haben, weil wir nicht sehen, dass es uns einen Mehrwert in der Auflage geben könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Jung. – Frau Kallenbach, okay? – Ja, keine weiteren Fragen von Frau Kallenbach. Gibt es weitere Fragen? – Herr Gehrig, Patientenvertretung, bitte, dann Frau Kunz, GKV.

Herr Gehrig: Vielen Dank. – Schönen guten Tag! Gibt es Hinweise auf ein optimales Zeitfenster, innerhalb dessen nach Symptombeginn eine Behandlung begonnen werden sollte bzw. bei deren Überschreiten ein Behandlungsbeginn möglicherweise keinen Sinn mehr macht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Gehrig. – Bitte schön, Frau Jung.

Frau Dr. Jung (Chiesi): Herr Gehrig, das ist eine tolle Frage. Da hier leider keine Ärzte vertreten sind, versuche ich einmal, das wiederzugeben, was wir von den Ärzten wissen. Ein Patient kann zu jeder Zeit behandelt werden. Die Daten, die wir dazu in den letzten sieben Jahren erhoben haben, zeigen deutlich, dass es die Stärke von Idebenon ist, dass es eine frühzeitige krankheitsmodifizierende Wirkung hat. Wir haben mit der LEROS-Studie Daten, die über sechs Monate hinausgehen, in denen wir sehen, dass Patienten, die länger als sechs Monate, länger als ein Jahr und auch bis zu fünf Jahren erkrankt sind, weiterhin von der Therapie profitieren.

Ich möchte noch auf Fallberichte von Professor Pemp hinweisen, der Patienten untersucht, die weitaus länger als fünf Jahre erkrankt sind. Es gibt Beispiele von 15, 35 Jahren. In der von uns eingereichten PAROS-Studie sind Patienten, die schon fast 50 Jahre an LHON erkrankt sind. Im speziellen Fall von Professor Pemp's Studien profitieren auch da Patienten mit einer Visusverbesserung unter der Idebenon-Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Jung. – Herr Gehrig, ist die Frage beantwortet oder Nachfrage?

Herr Gehrig: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zur Studie PAROS. In der heißt es, dass Idebenon in Dosis und Dauer nach Ermessen des klinischen Personals administriert wurde. Meine Frage gilt der Dosierung. Gab es Abweichungen von der Fachinformation, oder wurde das fachinformationskonform dosiert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das? – Frau Flennert, bitte.

Frau Flennert (Chiesi): Es gibt keine Dosisanpassungen in der PAROS. Das war keine richtige Studie in dem Sinne. Aber gemäß Fachinformation ist das auch nicht vorgesehen. In der Regel wurden in der PAROS die Patienten mit 900 Milligramm pro Tagesdosis behandelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Flennert. – Frau Kunz, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Kunz: Nicht so wirklich. Sie haben gesagt: In der Regel wurden die mit 900 Milligramm pro Tag dosiert. Daraus verstehe ich jetzt, dass nicht alle mit der Dosierung dosiert wurden. Ist das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Flennert.

Frau Dr. Jung (Chiesi): Ich würde gern zu meiner Kollegin, Frau Flennert, ergänzen, wenn das okay ist. – Frau Kunz, um Ihre Frage zu beantworten: Idebenon wird in der Dosierung nicht angepasst. Es ist allgemein nicht vorgesehen, dass in der normalen Behandlung mit der Idebenon-Therapie die Dosierung angepasst wird, also anders angepasst wird, als es mit 900 Milligramm vorgegeben ist. Das kann ich dazu noch ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz?

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Dann habe ich wahrscheinlich meine Frage nicht richtig gestellt. Mir ging es nicht um Anpassungen. Mir ging es darum, ob die Patienten 900 Milligramm am Tag erhalten haben, wie es in der Fachinformation vorgegeben ist, oder nicht.

Frau Dr. Jung (Chiesi): Da das eine Anwendungsbeobachtung ist, liegen uns dazu die Daten nicht vor, ob Patienten vielleicht einmal eine Packung ausgelassen haben oder ob sie eine Tablette am Tag ausgelassen haben, wenn das an der Stelle Ihre Frage ist. Vorgesehen ist, dass die Patienten 900 Milligramm pro Tag einnehmen müssen. Es ist eine Anwendungsbeobachtung. Das heißt, der Patient ist für sich selbst verantwortlich, wie er das macht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz?

Frau Dr. Kunz: Okay. Vielen Dank. Ich denke, wir werden nicht zu einer Antwort finden. Mir ging es darum, dass es hieß, es wird nach Ermessen des klinischen Personals auf die Dosierung administriert. Ich gehe jetzt davon aus, dass sich das klinische Personal in Bezug auf die Dosierung an die Fachinformation gehalten hat.

Frau Dr. Jung (Chiesi): Davon gehe ich auch aus, genau, richtig. Auf dem Level gehe ich davon auch aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Frau Kunz, Nachfrage oder andere Frage?

Frau Dr. Kunz: Ich habe keine weitere Frage. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? Keine? – Dann war das kurz. Aber die Dossierbewertung ist eigentlich klar. Ich habe keine weiteren Fragen mehr. – Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Möglichkeit, zusammenzufassen, was aus Ihrer Sicht zu sagen ist. Herr Weiß, ich vermute, Sie machen das. Wie gesagt, Sie haben eingangs die Dossierbewertung erwähnt und mehr oder weniger Bezug nehmend darauf reagiert. Bitte schön.

Herr Weiß (Chiesi): Danke schön. – Ich danke für die Fragen, für die Diskussion und hoffe, dass wir mit unserer Stellungnahme und der heutigen Anhörung dazu beigetragen haben, die offenen und gestellten Fragen zu klären und das Verständnis für Idebenon noch einmal zu erhöhen.

Wir fassen zusammen, dass Chiesi im Dossier die vom G-BA als Befristungsaufgabe geforderten Daten vorgelegt hat, die zusammen mit der Studie RHODOS die bestverfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen. Die Gesamtschau der Ergebnisse zeigt, dass durch die Behandlung mit Idebenon eine frühe krankheitsmodifizierende Wirkung unabhängig von individuellen Faktoren erreicht werden kann. Eine Langzeittherapie mit Idebenon, das heißt über die sechs Monate hinaus, führt zu einer deutlichen Verbesserung der Sehschärfe der LHON-Patientinnen und Patienten und ist darüber hinaus über einen sehr langen Zeitraum gut verträglich. Die verfügbare Evidenz in ihrer Gesamtheit sowie der dargestellte Nutzen eines eigenständigen Lebens, in dem Patientinnen und Patienten mit Idebenon ihren Alltag beruflich wie privat wieder zunehmend selbstständig bestreiten, sollte daher zur Nutzenbewertung herangezogen werden. – Ich sage vielen Dank und wünsche noch einen schönen Nachmittag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Der schöne Nachmittag wird sich in engen Grenzen halten, weil wir noch fünf Anhörungen machen. Danke, dass das so konzentriert abgelaufen ist, dass die Fragen so präzise gestellt und beantwortet wurden. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden selbstverständlich zu wägen haben, was hier besprochen worden ist. Ich wünsche Ihnen auch einen schönen Resttag und beende diese Anhörung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13:42 Uhr