



# **Mündliche Anhörung**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Idebenon (D-807)**

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

**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 Sehschärfestimmung 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