

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Idebenon (Raxone[®])

Santhera Pharmaceuticals

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.09.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT zum medizinischen Zusatznutzen .	13
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	15
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	19
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	20
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
(m)ITT	(modified) Intention-To-Treat Population
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use/Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA
CRR	Clinically Relevant Recovery/klinisch relevante Verbesserung
CRS	Case Record Survey/Fallstudienbefragung
d. h.	das heißt
EAP	Expanded-Access-Programm
EMA	European Medicines Agency/Europäische Arzneimittel-Agentur
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KI	Konfidenzintervall
LHON	Lebersche hereditäre Optikusneuropathie
logMAR	Minimum Angle of Resolution/Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens
mg	Milligramm
NAD(P)H	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NQO1	NAD(P)H:quinone oxidoreductase/NAD(P)H: Coenzym Q Oxidoreduktase
OFU	Observational Follow-Up/Beobachtungsstudie
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial/randomisierte kontrollierte Studie
RGC	Retinale Ganglienzelle
RR	Relatives Risiko
s.	siehe
SNT-II-003	RCT zur Zulassung, RHODOS-Studie
UE	Unerwünschtes Ereignis
VA	Visual Acuity, Sehschärfe
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Santhera Pharmaceuticals Holding AG
Anschrift:	Hammerstrasse 49 4410 Liestal Schweiz office@santhera.com

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Frank Weber
Position:	Head of Market Access Europe
Adresse:	Hammerstrasse 49 4410 Liestal Schweiz
Telefon:	+ 41 78 7900103
Fax:	+41 61 906 89 51
E-Mail:	Frank.weber@santhera.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Anschrift:	Marie-Curie-Straße 8 79539 Lörrach Deutschland E-Mail: office@santhera.com

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Idebenon
Handelsname:	Raxone[®]
ATC-Code:	N06BX13

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Der Wirkstoff Idebenon wird bei Jugendlichen und Erwachsenen zur Behandlung von Sehstörungen aufgrund der genetisch bedingten Erkrankung LHON (Lebersche hereditäre Optikusneuropathie) eingesetzt. Die Substanz ist ein ZNS-gängiges synthetisches Analogon des Ubichinon, welches bei der Energiegewinnung der Zelle in den Mitochondrien von Bedeutung ist.

Aufgrund der anti-oxidativen Eigenschaften von Idebenon wird angenommen, dass es Einfluss auf den Elektronentransfer in der mitochondrialen Atmungskette hat. Dabei wirkt Idebenon als Cofaktor für das zelluläre Enzym NAD(P)H: Coenzym Q Oxidoreduktase (NQO1). Idebenon kann Elektronen unter Umgehung des bei LHON-Patienten defekten Komplexes I der mitochondrialen Atmungskette direkt auf den Komplex III übertragen, was dem physiologischen Prozess entspricht. Dadurch wird die Energieversorgung in den retinalen Ganglienzellen wiederhergestellt. Basierend auf diesem Wirkmechanismus scheint Idebenon die lebensfähigen, aber inaktivierten retinalen Ganglienzellen reaktivieren zu können.

Es sind keine weiteren Arzneimittel für die Indikation LHON zugelassen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>Raxone[®] wird zur Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Leberscher Hereditärer Optikusneuropathie (LHON) (siehe Abschnitt 5.1) angewendet.</p> <p>Abschnitt 5.1: Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem, ATC-Code: N06BX13</p> <p>Idebenon, ein kurzkettiges Benzochinon, ist ein Antioxidans, von dem angenommen wird, dass es Elektronen direkt an den Komplex III der mitochondrialen Elektronentransportkette (Atmungskette) übertragen und somit Komplex I umgehen und die Gewinnung von zellulärer Energie (ATP) unter experimentellen Bedingungen eines Komplex-I-Defekts wiederherstellen kann. In ähnlicher Weise kann Idebenon bei LHON Elektronen direkt an den Komplex III der Elektronentransportkette übertragen und somit Komplex I, der von allen drei primären LHON verursachenden mtDNA-Mutationen betroffen ist, umgehen und die ATP-Gewinnung in den Zellen wiederherstellen.</p> <p>Möglicherweise kann Idebenon gemäß diesem biochemischen Wirkmechanismus lebensfähige, jedoch inaktive retinale Ganglienzellen (RGCs) bei Patienten mit LHON reaktivieren. Abhängig von der seit Einsetzen der Symptome verstrichenen Zeit und dem Anteil der bereits betroffenen RGCs kann Idebenon zur Wiederherstellung der Sehkraft bei Patienten mit Verlust der Sehfähigkeit beitragen.</p> <p>Die klinische Sicherheit und Wirksamkeit von Idebenon bei Patienten mit LHON wurde in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie mit dem Namen RHODOS untersucht.</p> <p>Insgesamt 85 LHON-Patienten im Alter von 14-66 Jahren mit</p>	08.09.2015	A

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einer beliebigen der drei primären mtDNA-Mutationen (G11778A, G3460A oder T14484C) und einer Krankheitsdauer von maximal fünf Jahren wurden in die RHODOS-Studie aufgenommen. Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von 24 Wochen (sechs Monaten) entweder 900 mg Raxone® pro Tag oder Placebo. Raxone® wurde in drei täglichen Dosen zu je 300 mg zusammen mit den Mahlzeiten verabreicht.

Der primäre Endpunkt „beste Verbesserung der Sehschärfe („Visual Acuity“, VA)“ war definiert als das Ergebnis des Auges mit der deutlichsten Verbesserung der Sehschärfe vom Studienbeginn bis zu Woche 24, bestimmt anhand von ETDRS-Tafeln. Der wichtigste sekundäre Endpunkt „Veränderung der besten Sehschärfe“ wurde gemessen an der Veränderung der besten Sehschärfe entweder im linken oder im rechten Auge zwischen Studienbeginn und Woche 24 (Tabelle 1).

Tabelle 1: RHODOS: Beste Verbesserung der Sehschärfe und Veränderung der besten Sehschärfe vom Studienbeginn bis Woche 24

Endpunkt (ITT)	Raxone (N = 53)	Placebo (N = 29)
Primärer Endpunkt: Beste Verbesserung der Sehschärfe (Mittelwert ± Standardfehler; 95%-KI)	logMAR -0,135 ± 0,041	logMAR -0,071 ± 0,053
	logMAR -0,064, 3 Buchstaben (-0,184; 0,055) p = 0,291	
Wichtigster sekundärer Endpunkt Veränderung der besten Sehschärfe (Mittelwert ± Standardfehler; 95%-KI)	logMAR -0,035 ± 0,046	logMAR -0,085 ± 0,060
	logMAR -0,120, 6 Buchstaben (-0,255; 0,014) p = 0,078	

Analyse gemäß einem gemischten Modell mit wiederholten Messungen.

Ein Patient in der Placebo-Gruppe wurde zum Studienbeginn mit einer anhaltenden, spontanen Verbesserung der Sehkraft vorstellig. Der Ausschluss dieses Patienten brachte ähnliche Ergebnisse hervor wie in der ITT-Population; wie erwartet war der Unterschied zwischen dem Idebenon- und dem Placeboarm geringfügig größer.

Mittels einer vorab festgelegten Analyse im Rahmen der RHODOS-Studie wurde der Anteil der Patienten mit einer Sehschärfe von $\leq 0,5$ logMAR in einem Auge zu Studienbeginn bestimmt, bei denen sich die Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR verschlechterte. In dieser kleinen Patientenuntergruppe (n = 8) verschlechterte sich bei 0 von 6 Patienten in der Idebenon-Gruppe der Wert auf $\geq 1,0$ logMAR, während 2 von 2 Patienten in der Placebo-Gruppe eine solche Verschlechterung aufwiesen.

In einer im Anschluss an RHODOS durchgeführten Beobachtungsstudie mit einmaliger Studienvisite konnte anhand von Untersuchungen bei 58 Patienten, die im Durchschnitt 131 Wochen nach Absetzen der Behandlung durchgeführt wurden, gezeigt werden, dass die Wirkung von Raxone® möglicherweise aufrechterhalten werden kann.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Rahmen von RHODOS wurde eine Post-hoc-Responderanalyse durchgeführt, in der der Anteil von Patienten ermittelt wurde, bei denen in mindestens einem Auge gegenüber dem Studienbeginn eine klinisch relevante Verbesserung der Sehschärfe erreicht wurde, die entweder definiert wurde als: (1) Verbesserung der Sehschärfe vom Unvermögen, einen einzelnen Buchstaben zu lesen, zur Fähigkeit, mindestens 5 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel zu lesen, oder (2) Verbesserung der Sehschärfe um mindestens 10 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel. Die Ergebnisse werden in Tabelle 2 gezeigt und enthalten stützende Daten von 62 LHON-Patienten, die Raxone im Rahmen eines Programms für erweiterten Zugang („Expanded Access Programme“, EAP) erhielten, sowie von 94 unbehandelten Patienten in einer Fallstudienhebung („Case Record Survey“, CRS).

Tabelle 2: Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der Sehschärfe 6 Monate nach Studienbeginn

RHODOS (ITT)	RHODOS Raxone (N = 53)	RHODOS Placebo (N = 29)
Responder (N, %)	16 (30,2 %)	3 (10,3 %)
EAP und CRS	EAP-Raxone (N = 62)	CRS-unbehandelt (N = 94)
Responder (N, %)	19 (30,6 %)	18 (19,1 %)

Im EAP erhöhte sich die Anzahl der Responder mit der Behandlungsdauer, von 19 von 62 Patienten (30,6 %) nach 6 Monaten auf 17 von 47 Patienten (36,2 %) nach 12 Monaten.

Kinder und Jugendliche

Im Rahmen von klinischen Studien zur Friedreich-Ataxie erhielten 32 Patienten im Alter von 8 bis 11 Jahren und 91 Patienten zwischen 12 und 17 Jahren bis zu 42 Monate lang Idebenon in einer Dosierung von ≥ 900 mg/Tag.

Im Rahmen der RHODOS-Studie und des EAP bei Patienten mit LHON erhielten insgesamt 3 Patienten im Alter von 9 bis 11 Jahren und 27 Patienten zwischen 12 und 17 Jahren bis zu 33 Monate lang Idebenon in einer Dosierung von 900 mg/Tag.

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.

a: Angabe „A“ bis „Z“.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Lebersche hereditäre Optikusneuropathie (LHON)	Placebo gemäß Zulassungsstudien

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Idebenon wird bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit LHON zur Behandlung von Sehstörungen angewendet. Seit dem 15.02.2007 ist Idebenon mit einer Orphan Drug Designation als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden durch die European Medicines Agency (EMA) ausgewiesen (European Medicines Agency, 2011).

Gemäß § 35a (1) S.10 SGB V gilt der Zusatznutzen für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, durch die Zulassung bereits als belegt. Gemäß § 12 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ist das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die eine Zusatznutzen besteht, im Rahmen des Dossiers nachzuweisen. Die Bewertung erfolgt auf Basis der Zulassungsunterlagen und zulassungsrelevanten Studien.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Idebenon zur Behandlung von LHON sind in einem RCT (SNT-II-003 ‚RHODOS‘) gegenüber Placebo über einen Zeitraum von 6 Monaten untersucht worden. Es wurden sowohl im Zulassungsverfahren der EMA als auch bei der vorliegenden Dossier-Erstellung die Follow-Up-Untersuchung des RCT (SNT-II-003-OFU) sowie Daten aus einem Expanded-Access-Programm (SNT-EAP-001) und einem Case Record Survey (CRS, SNT-IR-006) zur Bewertung hinzugezogen.

Für alle Sehschärfe-Endpunkte der Studie SNT-II-003 konnte ein numerischer Vorteil von Idebenon gegenüber Placebo gezeigt werden (s. Tabelle 1-8). Es wurde zusätzlich die mITT-Population ausgewertet, die sich um einen aus der Placebo-Gruppe als „natural history confounder“ ausgeschlossenen Patienten von der ITT unterschied.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT zum medizinischen Zusatznutzen

Endpunkt	Ergebnis ITT-Population p-Wert RR [95 % KI]	Ergebnis mITT-Population p-Wert RR [95 % KI]
Beste Verbesserung der Sehschärfe nach 24 Wochen	p-Wert: 0,291	p-Wert: 0,0862
Veränderung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen	p-Wert: 0,078	p-Wert: 0,0152
Veränderung der Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn gemessen in Woche 24	p-Wert: 0,061	p-Wert: 0,0126
Veränderung der Sehschärfe aller Augen nach 24 Wochen	p-Wert: 0,026	p-Wert: 0,0014
Anteil von Patienten/Augen mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR		
Anteil Patienten mit Verbesserung in „Beste Verbesserung der Sehschärfe“	p-Wert: 0,231 0,53 [0,19, 1,45]	p-Wert: 0,2104 0,45 [0,16, 1,30]
Verbesserung in „Beste Sehschärfe“	p-Wert: 0,420 0,58 [0,19, 1,82]	p-Wert: 0,2685 0,46 [0,14, 1,58]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnis ITT- Population p-Wert RR [95 % KI]	Ergebnis mITT- Population p-Wert RR [95 % KI]
Verbesserung der Sehschärfe für alle Augen	p-Wert: 0,131 0,53 [0,24, 1,18]	p-Wert: 0,0522 0,42 [0,18, 1,00]
Anteil Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR nach 24 Wochen	p-Wert: 0,036 0,02 [0,00, 1,01]	p-Wert: 0,036 0,02 [0,00, 1,01]
Anteil Patienten mit CRR vom Studienbeginn nach 24 Wochen		p-Wert: 0,0234 0,18 [0,04, 0,84]
Anteil Patienten mit CRR vom Nadir nach 24 Wochen		p-Wert: 0,0321 0,23 [0,06, 0,88]
Responderanalyse Patienten "off-chart" zu Studienbeginn (ITT und mITT identisch)	p-Wert: 0,0722 0,09 [0,00, 1,74]	p-Wert: 0,0722 0,09 [0,00, 1,74]
Responderanalyse Augen "off-chart" zu Studienbeginn (ITT und mITT identisch)	p-Wert: 0,0078 0,07 [0,00, 1,18]	p-Wert: 0,0078 0,07 [0,00, 1,18]
Farbkontrastsensitivität Veränderung von Studienbeginn bis Woche 24		
Protan	p-Wert: 0,0200	
Tritan	p-Wert: 0,0019	

Idebenon weist ein gutes Sicherheitsprofil auf und ist für LHON-Patienten gut verträglich. In der Safety-Population hatten 49/85 (89,1 %) Idebenon- und 26/85 (86,7 %) Placebo-Patienten ein unerwünschtes Ereignis (UE). Die Rate der UE, schwerwiegenden UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Die Ergebnisse des RCT wurden im Zulassungsverfahren durch Ergebnisse und Daten aus dem EAP und dem CRS ergänzt. Dabei wurde ein größerer Anteil an Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung bzw. ein kleinerer Anteil mit Verschlechterung der Sehschärfe unter den Idebenon-behandelten gegenüber den unbehandelten Patienten gefunden. Über alle Studien hinweg und für alle untersuchten Endpunkte konnte ein Vorteil für Patienten mit Idebenon-Behandlung gegenüber unbehandelten Patienten gezeigt werden.

Das Ausmaß ist aufgrund der geringen Fallzahl im Sinne der Arzneimittelnutzenbewertung aus Sicht von Santhera Pharmaceuticals nicht eindeutig quantifizierbar.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Lebersche hereditäre Optikusneuropathie (LHON)	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Idebenon zeigt in der Gesamtschau der Ergebnisse gegenüber Placebo einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Seit dem 08.09.2015 ist Idebenon durch die EU-Kommission europaweit zugelassen. Der Wirkstoff hat eine Zulassung unter „außergewöhnlichen Umständen“ nach Artikel 14 (8) der Regulation (EC) Nr. 276/2004 erhalten. Unter Berücksichtigung der Gesamtheit der verfügbaren Daten ist der CHMP der Ansicht, dass Daten über die klinische Wirksamkeit von Idebenon unter normalen Anwendungsbedingungen nicht vorgelegt werden können. Speziell wegen der Seltenheit von LHON ist es laut EMA nicht möglich, umfassende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit aus randomisierten Studien unter Einhaltung der anerkannten Prinzipien der ethischen Medizin beizubringen.

Da Idebenon als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen ist, bilden die verfügbaren Informationen aus der randomisierten Zulassungsstudie sowie dem EAP und der Fallstudienbefragung CRS die Basis der Bewertung. Mit der zulassungsrelevanten Studie SNT-II-003 liegt insgesamt nur eine Studie der Evidenzstufe Ib vor. Die weiteren für die Zulassung berücksichtigten Untersuchungen sind als Evidenzstufe III und IV zu klassifizieren.

Aus diesen geht ein konsistenter Trend zur Verbesserung der Sehfähigkeit bzw. Vermeidung der Erblindung bei Patienten unter Behandlung mit Idebenon hervor. Diese Tatsache wurde durch die EMA als klinisch relevanter Vorteil bei der Behandlung der LHON-Erkrankung erachtet. Nach Einschätzung der EMA ist derzeit keine Therapie zugelassen, die den Verlust der Sehkraft bei betroffenen LHON-Patienten verhindern oder rückgängig machen könnte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für alle Sehschärfe-Endpunkte der randomisierten Zulassungsstudie SNT-II-003 konnte ein Vorteil von Idebenon gegenüber Placebo gezeigt werden (s. auch Tabelle 1-8). In der mITT-Population konnte für den wichtigsten sekundären Endpunkt „Veränderung der besten Sehschärfe vom Studienbeginn bis Woche 24“ ein signifikanter Unterschied zugunsten der Idebenon-Gruppe beobachtet werden. Die *post-hoc* Analysen in der mITT-Population bezüglich des Anteils der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (CRR) vom Studienbeginn oder vom Nadir der Sehschärfe bis Woche 24 konnten ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil für die Idebenon-Gruppe im Gegensatz zu Placebo belegen. Zusätzlich wurde beobachtet, dass in der Studie SNT-II-003 allen Patienten unter Idebenon eine Erblindung erspart blieb, d. h. keine Verschlechterung der Sehschärfe auf über 1,0 logMAR erfolgte. Dieser signifikante Unterschied zu Placebo stellt einen wesentlichen Vorteil dar.

Ein Vergleich der verschiedenen Untersuchungen (SNT-II-003, EAP und CRS) hinsichtlich der Ergebnisse für Idebenon-behandelte Patienten gegenüber Patienten ohne Idebenon-Behandlung bestätigt die in der randomisierten Zulassungsstudie beobachteten Effekte. Alle Daten deuten darauf hin, dass mehr Patienten unter Idebenon eine CRR erreichen, verglichen mit Placebo- bzw. unbehandelten Patienten mit spontaner CRR. Auch wurden über alle Studien hinweg unter Idebenon-Behandlung weniger Patienten beobachtet, die als blind eingestuft wurden (logMAR-Wert unter 1,0) oder die eine Sehschärfe „off-chart“ aufwiesen, verglichen mit unbehandelten Patienten.

Die zusätzliche Evidenz aus dem EAP und dem CSR bestätigt, dass der in der pivotalen Studie beobachtete, positive Effekt von Idebenon konsistent ist. Daher, und auch unter Beachtung des günstigen Sicherheitsprofils von Idebenon, zeigt sich aus Sicht der EMA ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für den Wirkstoff Idebenon.

Die Sehschärfe-Daten des EAP deuten außerdem darauf hin, dass LHON-Patienten den klinisch relevanten Vorteil aus der Idebenon-Behandlung auch über die 6-monatige Behandlung hinaus erzielen können. Darüber hinaus geht aus der Follow-Up Untersuchung der randomisierten Studie SNT-II-003 hervor, dass die Gruppe von Patienten, die bezüglich der Sehschärfe einen Vorteil durch Idebenon erlangte, diesen auch nach einer Zeit von ca. 30 Monaten ohne Therapie noch aufwies.

In der Gesamtheit der Daten findet sich positiver Effekt für Patienten unter Idebenon-Behandlung, dessen Ausmaß sich jedoch aufgrund der limitierten Evidenz nicht in die Kategorien gering bis erheblich einstufen lässt.

Vor dem Hintergrund des patienten-relevanten medizinischen Nutzens des Wirkstoffs Idebenon in der Indikation LHON lässt sich ein ‚nicht quantifizierbarer‘ Zusatznutzen ableiten.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation sind jugendliche und erwachsene Patienten mit Sehschwäche infolge Leberscher hereditärer Optikusneuropathie gemäß Fachinformation.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die LHON führt zu einer schweren Sehbehinderung oder Erblindung – meist auf beiden Augen – in jungen Jahren oder im mittleren Lebensalter. Dies bedeutet ein Leben über viele Jahre oder sogar Jahrzehnte mit einer schwerwiegenden Behinderung, die alle Lebensbereiche beeinträchtigt. Es ist offenkundig, dass eine derartige Sehbehinderung zu massiven Einschränkungen im Alltag und Arbeitsleben führt.

Der medizinische Bedarf wird augenblicklich durch die hohe Belastung der LHON-Patienten sowie durch das Fehlen einer speziell für die LHON zugelassenen Behandlungsoption charakterisiert. In erster Linie zielte die Versorgung der Patienten bisher auf die Prävention und symptomatische Behandlung typischer Komplikationen ab.

Bislang steht keine kurative Behandlung zur Verfügung, die die LHON verhindern oder rückgängig machen kann. Es werden dringend neue, zugelassene Wirkstoffe benötigt, die den therapeutischen Bedarf der LHON-Patienten decken. Diese Versorgungslücke wird durch Idebenon, den ersten zugelassenen Wirkstoff in der Indikation LHON, gedeckt. Vor diesem Hintergrund hat Idebenon eine Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen nach Artikel 14 (8) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates erteilt bekommen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Lebersche hereditäre Optikusneuropathie (LHON)	Untere Grenze: 1.448 Obere Grenze: 3.022

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Lebersche hereditäre Optikusneuropathie (LHON)	Jugendliche und erwachsene Patienten mit Sehschwäche infolge Leberscher hereditärer Optikusneuropathie	Nicht quantifizierbar	Untere Grenze: 1.448 Obere Grenze: 3.022

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Lebersche hereditäre Optikusneuropathie (LHON)	99.097,50 €	143.493.180,00 €- 299.472.645,00 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
143.493.180,00 €- 299.472.645,00 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
	Lebersche hereditäre Optikusneuropathie (LHON)	Jugendliche und erwachsene Patienten mit Sehschwäche infolge Leberscher hereditärer Optikusneuropathie	99.097,50 €	143.493.180,00 €- 299.472.645,00 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
143.493.180,00 €- 299.472.645,00 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Idebenon-Therapie mit dem Arzneimittel Raxone[®] sollte durch einen in der Behandlung von LHON erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden und die Patienten gemäß lokaler klinischer Praxis regelmäßig überwacht werden.

Die empfohlene Dosis beträgt 900 mg Idebenon pro Tag (300 mg, dreimal täglich). Raxone[®] Filmtabletten sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt werden. Die Tabletten dürfen nicht zerteilt oder gekaut werden. Raxone[®] sollte zusammen mit Nahrung eingenommen werden, da durch Nahrung die Bioverfügbarkeit von Idebenon erhöht wird.

Es sind keine spezifischen Dosisanpassungen für die Behandlung von LHON bei älteren Patienten erforderlich.

Es wurden keine Untersuchungen bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen durchgeführt, daher ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten (siehe besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Raxone[®] bei LHON-Patienten unter zwölf Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 und 5.2 der Fachinformation beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Als Gegenanzeige gilt eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Die Metaboliten von Idebenon weisen eine Färbung auf und können zu Chromurie, also zu einer rötlich-braunen Verfärbung des Urins, führen. Es ist Vorsicht geboten, um sicherzustellen, dass durch die Chromurie keine auf andere Gründe zurückzuführenden farblichen Veränderungen (z. B. Erkrankungen der Nieren oder des Blutes) verschleiert werden.

Raxone[®] enthält Lactose. Patienten mit den seltenen hereditären Erkrankungen Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Raxone[®] nicht einnehmen.

Die Sicherheit von Idebenon bei schwangeren Frauen ist nicht erwiesen. Raxone[®] sollte daher bei schwangeren Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter, bei denen eine Schwangerschaft wahrscheinlich ist, nur angewendet werden, wenn davon ausgegangen wird, dass der Nutzen der therapeutischen Wirkung gegenüber potenziellen Risiken überwiegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Durch Studien an Ratten wurde gezeigt, dass Idebenon in die Muttermilch übergeht. Daher muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung abzusetzen ist.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Idebenon sind leichte bis mittelschwere Diarrhö, Nasopharyngitis, Husten und Rückenschmerzen.

Ausführlichere Informationen sind der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.