

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Idebenon (Raxone[®])

Santhera Pharmaceuticals

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.09.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	7
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	7
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Strukturformel von Idebenon.....	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
CRS	Case Record Survey/Fallstudienbefragung
d. h.	das heißt
DDD	Defined Daily Doses/Tagesdosen
DNA	Deoxyribonucleic acid/Desoxyribonukleinsäure
EAP	Expanded Access Programm
EMA	European Medicines Agency/Europäische Arzneimittel Agentur
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EU	Europäische Union
IFA	Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten
inkl.	inklusive
ITT	Intention-To-Treat
KI	Konfidenzintervall
LHON	Lebersche hereditäre Optikusneuropathie
logMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution/Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens
mg	Milligramm
mtDNA	mitochondriale DNA
NAD(P)H	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NQO1	NAD(P)H: quinone oxidoreductase/ NAD(P)H: Coenzym Q Oxidoreduktase
PZN	Pharmazentralnummer
RGC	Retinale Ganglienzelle
VA	Visual acuity/Sehschärfe
vgl.	vergleiche
WHOCC	World Health Organization Collaborating Centre/ Weltgesundheitsorganisation Kollaborationszentrum
ZNS	Zentrales Nervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11213578 (vorläufig)	EU/1/15/1020/001	150 mg	180 Stück

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

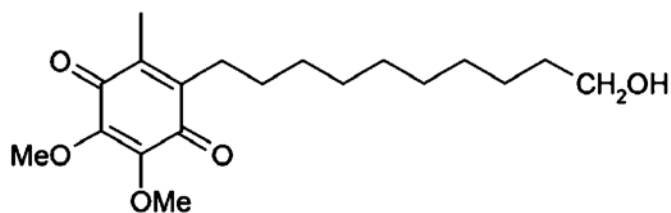
Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Behandlung der genetisch bedingten Sehstörungen durch die Lebersche hereditäre Optikusneuropathie (LHON) steht jugendlichen und erwachsenen Patienten nun das erste zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Idebenon zur Verfügung.

LHON gehört zu einer Gruppe von Erkrankungen, die ausschließlich mütterlicherseits vererbt werden. Die genetischen Mutationen betreffen dabei die Mitochondrien, kleine Zellorganellen, die für die Energiegewinnung verantwortlich sind. [1]

Der Wirkstoff Idebenon ist ein ZNS-gängiges synthetisches Analogon des Ubichinon, welches bei der Energiegewinnung der Zelle von Bedeutung ist. Idebenon als kurzkettiges Benzochinon (vgl. Abbildung 2-1) hat anti-oxidative Eigenschaften und es wird angenommen, dass es Einfluss auf den Elektronentransfer in der mitochondrialen Atmungskette hat [2].

Abbildung 2-1: Strukturformel von Idebenon



Die Atmungskette ist Teil des Energiestoffwechsels der Zellen. Sie ist in der inneren Membran der Mitochondrien lokalisiert und dient als Elektronentransportkette der Energiegewinnung, d. h. der Bildung von ATP (Adenosintriphosphat). Hierbei fließen Elektronen mit hohem Energiegehalt unter Beteiligung des Coenzym Q10 und Cytochrom c über ein System aus vier Proteinkomplexen (Komplexe I-IV). In mehreren Redox-Reaktionen geben die Elektronen dabei einen großen Teil ihrer Energie ab, die dann in Form von ATP durch oxydative Phosphorylierung gespeichert wird [3].

Patienten mit der Leberschen hereditären Optikusneuropathie weisen spezifische Punktmutationen im mitochondrialen Genom auf, die eine Störung des Komplex I der Atmungskette bedingen [4; 5]. Dadurch wird die zelluläre Energieproduktion reduziert und gleichzeitig der oxidative Stress erhöht. Da die retinalen Ganglienzellen einen hohen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Energiebedarf aufweisen und den retinalen und prälaminaeren Bereichen der Axone die Myelinschicht fehlt, scheinen diese Zellen besonders empfindlich auf einen bioenergetischen Defekt zu reagieren. Die genetischen Mutationen der mitochondrialen DNA führen bei der LHON zu einer selektiven Degeneration der retinalen Ganglienzellen im Auge und konsekutiv zu einer akuten, schmerzlosen Herabsetzung der Sehschärfe. Die Visusminderung ist final meist hochgradig und beidseitig [6; 5; 7].

Es wird angenommen, dass Idebenon als Cofaktor für das zelluläre Enzym Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NAD(P)H): Coenzym Q Oxidoreduktase (NQO1) wirkt. 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. [8] Basierend auf diesem Wirkmechanismus scheint Idebenon die lebensfähigen, aber inaktivierten retinalen Ganglienzellen reaktivieren zu können. In Abhängigkeit von der Krankheitsdauer und der Anzahl der betroffenen retinalen Ganglienzellen kann Idebenon die Wiederherstellung der Sehkraft in Patienten mit LHON begünstigen. [6; 9]

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es gibt keine weiteren in Deutschland zugelassenen Arzneimittel in der Indikation.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja/nein)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a
Raxone[®] wird zur Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Leberscher Hereditärer Optikusneuropathie (siehe Abschnitt 5.1) angewendet. Abschnitt 5.1: Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem, ATC-Code: N06BX13 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. 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. Die klinische Sicherheit und Wirksamkeit von Idebenon bei Patienten mit LHON wurde in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie mit dem Namen RHODOS untersucht.	ja	28.08.2015	A

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja/nein)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a											
Insgesamt 85 LHON-Patienten im Alter von 14-66 Jahren mit einer beliebigen der drei primären mtDNA-Mutationen (11778G>A, 3460G>A oder 14484T>C 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 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (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 <table><tr><th>Endpunkt (ITT)</th><th>Raxone (N = 53)</th><th>Placebo (N = 29)</th></tr><tr><td rowspan="2">Primärer Endpunkt: Beste Verbesserung der Sehschärfe (Mittelwert ± Standardfehler; 95%-KI)</td><td>logMAR -0,135 ± 0,041</td><td>logMAR -0,071 ± 0,053</td></tr><tr><td colspan="2">logMAR -0,064, 3 Buchstaben (-0,184; 0,055) p=0,291</td></tr><tr><td>Wichtigster sekundärer</td><td>logMAR -0,035 ± 0,046</td><td>logMAR -0,085 ± 0,060</td></tr></table>	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	logMAR -0,035 ± 0,046	logMAR -0,085 ± 0,060			
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	logMAR -0,035 ± 0,046	logMAR -0,085 ± 0,060												

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)		Orphan (ja/nein)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a
Endpunkt Veränderung der besten Sehschärfe (Mittelwert ± Standardfehler; 95%-KI)	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 Studienvsiste 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. 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				

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja/nein)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a												
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 Fallstudienenerhebung („Case Record Survey“, CRS). Tabelle 2: Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der Sehschärfe 6 Monate nach Studienbeginn <table><tr><th>RHODOS (ITT)</th><th>RHODOS Raxone (N = 53)</th><th>RHODOS Placebo (N = 29)</th></tr><tr><td>Responder (N, %)</td><td>16 (30,2 %)</td><td>3 (10,3 %)</td></tr><tr><td>EAP und CRS</td><td>EAP-Raxone (N = 62)</td><td>CRS-unbehandelt (N = 94)</td></tr><tr><td>Responder (N, %)</td><td>19 (30,6 %)</td><td>18 (19,1 %)</td></tr></table> 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. <u>Kinder und Jugendliche</u> 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	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 %)			
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 %)													

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja/nein)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a
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 (EMA) wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.			
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen wurden der Fachinformation von Raxone[®] entnommen [9].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Biochemische Grundlagen wurden dem Buch Biochemie und Pathobiochemie [3] entnommen. Informationen das Arzneimittel betreffend stammen aus der Fachinformation zu Raxone® [9]. Der in Tabelle 2-1 angegebene ATC Code ist der von der WHOCC zugewiesene ATC/DDD Code. Die Pharmazentralnummer wurde von der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) vergeben. Weitere herangezogene Quellen wurden durch eine Handrecherche in der Datenbank Medline identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- Wallace, D. C., Singh, G., Lott, M. T., Hodge, J. A., Schurr, T. G., Lezza, A. M., Elsas, L. J., 2nd & Nikoskelainen, E. K. 1988. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science*, 242, 1427-30.
- Gallenmuller, C. & Klopstock, T. 2014. [Leber's hereditary optic neuropathy - phenotype, genetics, therapeutic options]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 231, 216-21.
- Löffler, Georg & Petrides, Petro E 2014. *Biochemie und Pathobiochemie*, Springer-Verlag.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - Kapitel Degenerative Erkrankungen, Mitochondriale Erkrankungen.

5. Leo-Kottler, B. & Wissinger, B. 2011. [Leber's hereditary optic neuropathy]. *Ophthalmologe*, 108, 1179-92; quiz 1193-4.
6. Klopstock, T., Yu-Wai-Man, P., Dimitriadis, K., Rouleau, J., Heck, S., Bailie, M., Atawan, A., Chattopadhyay, S., Schubert, M., Garip, A., Kernt, M., Petraki, D., Rummey, C., Leinonen, M., Metz, G., Griffiths, P. G., Meier, T. & Chinnery, P. F. 2011. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*, 134, 2677-86.
7. Fraser, J. A., Bioussé, V. & Newman, N. J. 2010. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol*, 55, 299-334.
8. Haefeli, R. H., Erb, M., Gemperli, A. C., Robay, D., Courdier Fröh, I., Anklin, C., Dallmann, R. & Gueven, N. 2011. NQO1-dependent redox cycling of idebenone: effects on cellular redox potential and energy levels. *PLoS One*, 6, e17963.
9. Santhera Pharmaceuticals 2015. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Stand: 08.09.2015