

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Idebenon (Raxone[®])

Santhera Pharmaceuticals

Modul 3 A

*Behandlung von Sehstörungen bei Jugendlichen und
Erwachsenen mit LHON*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 30.09.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	12
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	19
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	22
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	23
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	24
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	28
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	31
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	31
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	33
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	34
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	35
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	37
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	38
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	39
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	40
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	40
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	40
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	45
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	45
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	47
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	50
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	50
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	50

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Antworten der an LHON-Erkrankten auf die einzelnen Fragen des VF-14	14
Tabelle 3-2: Prävalenzdaten zu LHON	19
Tabelle 3-3: Inzidenz der LHON	21
Tabelle 3-4: Erwartete Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der LHON in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre.....	22
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	23
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	23
Tabelle 3-7: Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie	24
Tabelle 3-8: Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation relevanter Publikationen.....	26
Tabelle 3-9: Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	27
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	32
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	33
Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	34
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	35
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	36
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	36
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	37
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	38
Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach Häufigkeit	44
Tabelle 3-19: Durchführung von Maßnahmen	47
Tabelle 3-20: Maßnahmen zur Risikominimierung	49

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Boxplot der VF-14 Ergebnisse	14
Abbildung 3-2: Flussdiagramm der Recherche zur Epidemiologie	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAP	Apothekenabgabepreis
ALG	Arbeitslosengeld
ATP	Adenosintriphosphat
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use/Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA
CYP	Cytochrom P450
d. h.	das heißt
DDD	Defined Daily Dose/Tagesdosis
DNA	Desoxyribonucleic acid/Desoxyribonukleinsäure
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
EC	European Commission/Europäische Kommission
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency/Europäische Arzneimittel-Agentur
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates
evtl.	eventuell
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GdB	Grad der Behinderung
GdS	Grad der Schädigungsfolgen
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Human Immunodeficiency Virus/Humanes Immundefizienz-Virus
IU	International Unit
k. A.	keine Angaben
Kfz-Steuer	Kraftfahrzeugsteuer
LHON	Lebersche hereditäre Optikusneuropathie
MdE	Minderung der Erwerbsfähigkeit

mg	Milligramm
mind.	mindestens
Mio.	Million
mtDNA	mitochondriale DNA
MT-ND	mitochondriale Gene
PASS	Post-Authorisation Safety Study
P-gp	P-Glykoprotein
RMP	Risiko Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
sog.	sogenannte
u. a.	unter anderem
VF	Visual Function/Visuelle Funktion
vgl.	vergleiche
z. B.	zum Beispiel

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Bei Idebenon (Raxone[®]) handelt es sich um ein Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Das Medikament hat am 15.02.2007 eine Orphan Designation für die genannte Indikation erhalten (EU/3/07/434) [1]. Der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) müssen nicht erbracht werden. Daher ist keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen [2, vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Es hat am 26.08.2015 ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2015-B-085) zur Frage der einzureichenden Daten stattgefunden [3]. Eine Festlegung der ZVT erfolgte aufgrund des Status von Idebenon als Orphan Drug nicht.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Santhera Pharmaceuticals hat Idebenon (Raxone[®]) für die Behandlung der Leberschen hereditären Optikusneuropathie (LHON) entwickelt und die Europäische Kommission hat eine Zulassung unter „außergewöhnlichen Umständen“ nach Artikel 14 (8) der Verordnung (EC) Nr. 726/2004 [4] am 08.09.2015 erteilt [5].

Da Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorgelegt werden müssen, sondern lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens nachzuweisen ist (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) [2]), wird für den klinischen Vergleich und die daraus resultierende Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Idebenon die Studienbasis aus dem Zulassungsverfahren herangezogen.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurde das SGB V sowie die Orphan Designation der Europäischen Kommission als Quellen verwendet. Weitere Recherchen entfallen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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.

1. EMA 2011. Public summary of opinion on orphan designation - Idebenone for the treatment of Leber's hereditary optic neuropathy.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses Stand: 16. April 2015* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf [Accessed 20.07.2015].
3. Gemeinsamer Bundesausschuss 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AMNutzenV Beratungsanforderung 2015-B-085 Idebenon zur Behandlung der Leberschen Hereditären Optikusneuropathie.
4. Europäische Kommission 2004. Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur.
5. Europäische Kommission 08.09.2015. Adoption of COMMISSION IMPLEMENTING DECISION granting, in exceptional circumstances, marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Raxone - idebenone", an orphan medicinal product for human use.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Einleitung

Die Lebersche hereditäre Optikusneuropathie gehört zu den genetisch bedingten Augenerkrankungen und betrifft speziell die Ganglienzellen der Netzhaut. LHON war die erste identifizierte, maternal vererbte Erkrankung, bei der Punktmutationen im Genom der Mitochondrien als Krankheitsursache beschrieben wurden [1; 2].

Die charakteristische Symptomatik besteht aus einer oft zunächst unilateralen, im Verlauf von Wochen bis Monaten bilateralen, vornehmlich das zentrale Gesichtsfeld betreffenden Visusminderung [3].

LHON kann bei beiden Geschlechtern vorkommen, Männer erkranken jedoch mit einer vierfach höheren Wahrscheinlichkeit als Frauen [4]. Das Erkrankungsalter liegt meist zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr [5]. In einer großen Fallserie trat der Beginn des Sehverlusts bei 95 % der Patienten vor dem 50. Lebensjahr ein [6].

Während einer aktiven Phase kommt es zu einem Verlust der Sehkraft, der meist unumkehrbar ist. Für die betroffenen Patienten bedeutet der rapide Verlust ihrer Sehfähigkeit eine hohe Beeinträchtigung der Lebensqualität. Eine faktische „Erblindung“ im Sinne der versorgungsrechtlichen Definition inklusive des Anspruchs auf Zahlung von Blindengeld durch die Verknüpfung von irreversibler Visusminderung und Zentralskotom ist möglich. Bei wenigen Patienten erholen sich die visuellen Fähigkeiten spontan. Dies ist am wahrscheinlichsten innerhalb des ersten Jahres nach der aktiven Phase [7].

Bisher konnte Patienten nur durch supportive Behandlungsmaßnahmen, wie z. B. Sehhilfen und Vermeidung von Risikofaktoren, geholfen werden [8]. Der Wirkstoff Idebenon ist daher die erste zugelassene Therapie in der Indikation LHON mit kurativem Ansatz.

Genetik der LHON

Ursache für die LHON sind mütterlicherseits vererbte, spezifische Punktmutationen in der mitochondrialen DNA (mtDNA). Mitochondrien sind kleine Zellorganellen und dienen als „Energiekraftwerke“ der Zelle. Sie besitzen ein eigenes Genom, welches erheblich anfälliger für Mutationen ist als die chromosomale DNA im Zellkern, weil der mtDNA die Histone und ein effektiver Reparaturapparat fehlen. Patienten mit LHON sind meist reinerbig für diese Mutationen, d. h. diese treten in all ihren Körperzellen auf. Dieser Zustand wird als

Homoplasie bezeichnet. Nur wenige Patienten weisen eine Heteroplasmie für die Mutationen auf, wobei der geringe Anteil mutierter DNA in nur wenigen Körperzellen zu Nachweisproblemen in der Diagnostik führen kann. [9; 10]

Bei der LHON sind die Gene MT-ND 1–6, die für Untereinheiten des Proteinkomplexes I der Atmungskette kodieren, von besonderer Relevanz. Bei über 90 % der Patienten kann eine der drei Punktmutationen 11778G>A (*MT-ND4*), 3460G>A (*MT-ND1*) oder 14484T>C (*MT-ND4*) nachgewiesen werden. Diese werden als primäre LHON-Mutationen bezeichnet, da die jeweilige mitochondriale Sequenzvariation hinreichend ist, um zur Erkrankung zu führen. Jedoch erkrankt nicht jeder Träger einer Mutation. Vielmehr ist die LHON durch eine inkomplette Penetranz gekennzeichnet, bei der ein Zusammenspiel von genetischen und umweltbedingten Faktoren vermutet wird. [10; 5; 8]

In einer großen Studie mit 3.000 Mutationsträgern der häufigsten drei Mutationen waren nur 38 % der Männer und 10 % der Frauen klinisch betroffen [4]. Für die Dominanz der Erkrankung beim männlichen Geschlecht gibt es verschiedene Hinweise. So wird eine X-Chromosom-gebundene Anfälligkeit vermutet, die konzentrisch mit der mitochondrialen Mutation zum Verlust der Sehkraft führt. Darüber hinaus können auch hormonelle Unterschiede zwischen den Geschlechtern einen Einfluss auf die Mutationsausprägung haben. [8]

Pathophysiologie der LHON

Die neurodegenerativen Veränderungen betreffen in der Netzhaut ausschließlich die retinalen Ganglienzellen. Die Erkrankung kann einseitig oder beidseitig beginnen. Häufiger ist der zunächst nur ein Auge betreffende Erkrankungsfall. Das zweite Auge folgt nach Tagen, Wochen oder Monaten, sehr selten erst nach Jahren. Für diese Veränderungen bei der LHON wurden verschiedene Theorien postuliert. Die genetische Disposition verursacht einen Defekt des Proteinkomplexes I der Atmungskette und führt so zu einer gestörten Energiegewinnung der Zelle. Zugleich wird der oxidative Stress erhöht, was zu einer Dysfunktion der retinalen Ganglienzellen und zur Apoptose führt. Da die retinalen Ganglienzellen einen hohen Energiebedarf aufweisen und den retinalen sowie den prälaminaeren Bereichen der Axone die Myelinschicht fehlt, reagieren diese Zellen besonders empfindlich auf einen bioenergetischen Defekt. Dies scheint bei der LHON zu der beobachteten selektiven Degeneration der retinalen Ganglienzellen im Auge und konsekutiv zu einer akuten, schmerzlosen Herabsetzung der Sehschärfe zu führen. Die Visusminderung ist final meist hochgradig und beidseitig. [11; 12; 9]

Der exakte Pathomechanismus der LHON konnte bisher nicht geklärt werden. Daten aus tierexperimentellen Studien legen nahe, dass erhöhter oxidativer Stress im Vergleich zur Verfügbarkeit von Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP) den bedeutenderen Faktor darstellt [13].

Klinische Aspekte

Akute Phase

Die Erkrankung beginnt meist auf einem Auge mit einer akuten, schmerzlosen Herabsetzung der Sehschärfe mit zentralem Gesichtsfeldausfall (zentrales Skotom), wobei in den meisten Fällen binnen weniger Wochen oder Monate auch das zweite Auge betroffen ist. Ein charakteristisches Zeichen in der akuten Phase ist ein zunehmendes zentrales oder zentrozökales Skotom. Während die Pupillenreaktion bei LHON-Patienten weitgehend unbeeinträchtigt bleibt, verschlechtert sich das Farbsehen. Diese Dyschromatopsie ist eher entlang der Rot-Grün-Achse zu beobachten, seltener entlang der Blau-Achse. [9]

Chronische Phase

Die zu Beginn feststellbare peripapilläre Mikroangiopathie verschwindet während des Krankheitsprozesses. Wochen oder wenige Monate nach dem Beginn der Visusherabsetzung lässt sich am Augenhintergrund eine zunächst zeitlich betonte, später jedoch generalisierte Papillenabblassung als Zeichen einer Optikusatrophie feststellen. [14]

Die Sehschärfe der betroffenen Augen nimmt in dieser Phase weiter ab und sinkt auf einen durchschnittlichen Endvisus unter 0,1 [5]. Zum Vergleich: Bei alten Menschen kann eine schwache Sehschärfe von 0,5 "normal" sein und nicht selten findet man Testpersonen mit einer hohen Sehschärfe bis 1,6 [15].

Prognose

In den meisten Fällen bleibt diese Sehschärfeherabsetzung für den Rest des Lebens bestehen. Insbesondere bei Mutationsträgern, die noch symptomfrei sind, kann die Vermeidung von Manifestationsfaktoren die Wahrscheinlichkeit, an der LHON zu erkranken, herabsetzen. Zu diesen Risikofaktoren gehören übermäßiger Alkohol- oder Tabakkonsum sowie Umweltgifte. Auch verschiedene Medikamente mit mitochondrialer oder ophthalmologischer Toxizität z. B. in den Indikationen HIV, Malaria, Krebs, Herzkreislauferkrankungen oder Epilepsie sollten gemieden werden. [3; 8; 16].

Nachdem eine Beeinträchtigung der Sehkraft begonnen hat, ist in Abhängigkeit von der vorliegenden Mutation in wenigen Fällen eine Visusverbesserung im Verlauf möglich. Dies ist im ersten Jahr nach der akuten Phase am wahrscheinlichsten. Sie tritt mit einer Chance von 37–71 % am häufigsten bei Patienten mit der Mutation 14484T>C und weniger häufig mit 15–25 % bei 3460G>A auf. Die Patienten mit der häufigsten Mutation 11778G>A haben bezüglich einer Visusverbesserung im Verlauf die ungünstigste Prognose mit spontanen Erholungsraten von 4–23 %. Eine Erholung des Visus auf Normalsicht ist selten und in der Literatur finden sich hierzu nur Einzelfallberichte. [5; 9; 17]

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen,

sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Erblindung und Folgen der Visusminderung

Die LHON führt zu einer schweren Sehbehinderung oder Erblindung – meist auf beiden Augen – in jungen Jahren oder im mittleren Lebensalter. Bei den meisten Patienten bestehen keine gravierenden Symptome über die Sehstörung hinaus, so dass die Lebenserwartung im Wesentlichen nicht verkürzt ist. Dies bedeutet ein Leben über viele Jahre oder sogar Jahrzehnte mit einer schwerwiegenden Behinderung, die alle Lebensbereiche beeinträchtigt.

Besonders belastend für die Betroffenen ist das mit der Krankheit typischerweise einhergehende Zentralskotom auf beiden Augen. Dies bedeutet eine ganz oder weitgehend aufgehobene Sehfähigkeit in der Mitte des Gesichtsfeldes, in der beim gesunden Auge die größte Sehschärfe vorhanden ist. Bei einem Zentralskotom kann sich der Betroffene durch die erhaltenen Lichtempfindungen zwar noch grob in seiner Umgebung orientieren. Die für den Beruf und das tägliche Leben entscheidende Sehfähigkeit in der Mitte des Gesichtsfeldes ist jedoch so weit eingeschränkt, dass Arbeiten in der Nähe und Lesen kaum oder nicht mehr möglich ist.

Die Sehstörung wird durch die Minderung des Visus erfasst. Nach Angaben aus der Literatur besteht bei vielen Betroffenen langfristig ein Visus von $\leq 0,1$ [18; 19], was rechtlich als Sehbehinderung (Visus $> 0,05$ und $< 0,3$) definiert ist [20]. Bei vielen Patienten bestehen vorübergehend oder langfristig stärkere Einschränkungen der Sehfähigkeit, so dass eine hochgradige Sehbehinderung (Visus über $0,02$ und nicht mehr als $0,05$) oder sogar eine Blindheit (Visus nicht mehr als $0,02$) vorliegt [21].

Einschlägig sind die folgenden Definitionen:

„Blind ist ein behinderter Mensch, dem das Augenlicht vollständig fehlt. Als blind ist auch ein behinderter Mensch anzusehen, dessen Sehschärfe auf keinem Auge und auch nicht beidäugig mehr als $0,02$ ($1/50$) beträgt oder wenn andere Störungen des Sehvermögens von einem solchen Schweregrad vorliegen, dass sie dieser Beeinträchtigung der Sehschärfe gleichzustellen sind.“ [21]

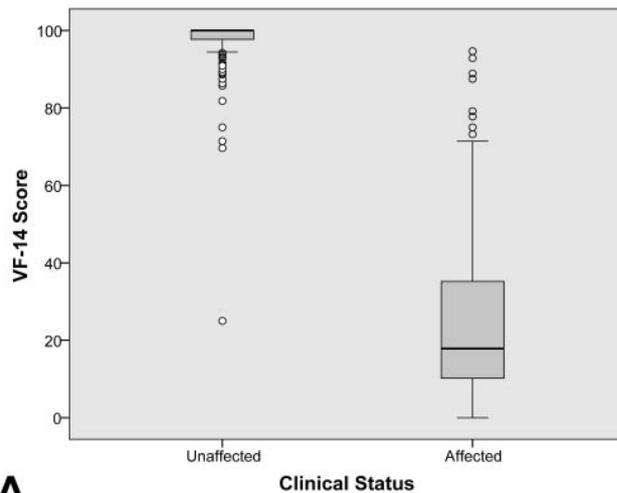
Eine dieser Beeinträchtigung der Sehschärfe gleichzustellende Störung des Sehvermögens liegt u. a. vor „bei großen Skotomen im zentralen Gesichtsfeldbereich, wenn die Sehschärfe nicht mehr als $0,1$ ($1/10$) beträgt und im 50° -Gesichtsfeld unterhalb des horizontalen Meridians mehr als die Hälfte ausgefallen ist“. [21, A6ee]

Nach diesen Richtlinien, die für die Begutachtung bindend sind, dürfte durch das Zusammentreffen von Visusminderung und Zentralskotom ein großer Teil der an LHON Erkrankten als blind gelten und Anspruch auf die Zahlung des Blindengeldes haben. Dies entspricht auch den Angaben in der Literatur [22]. Genaue Zahlen konnten hierzu nicht ermittelt werden.

In einer Studie von Kirkman *et al.* 2009 [22], die in Großbritannien, den Niederlanden und Deutschland durchgeführt wurde, wurden die Einschränkungen der Sehfähigkeit von LHON-Patienten bei verschiedenen Aktivitäten des täglichen und beruflichen Lebens mithilfe des

validierten Fragebogens VF-14 ermittelt. VF-14 steht hierbei für „visual function“. Es handelt sich um einen speziell für die Folgen von Augenerkrankungen entwickelten Fragebogen. Die Ergebnisse von 196 Erkrankten wurden mit denjenigen von Mutationsträgern (n = 206) verglichen, die jedoch klinisch nicht erkrankt waren. Auf einer Skala von 0 (schlechtester Wert) bis 100 (bester Wert) erzielten die LHON-Patienten einen Median von 25,1, die Vergleichsgruppe von 97,3. Die Verteilung der Werte geht aus dem nachstehend gezeigten Boxplot hervor. [22]

Abbildung 3-1: Boxplot der VF-14 Ergebnisse



Boxplot der VF-14-Scores, getrennt nach Erkrankten (rechts, affected) und nicht Erkrankten (links, unaffected). Die mittlere Linie stellt den Median des VF-14-Scores dar, die oberen und unteren Begrenzungen der Box die oberen bzw. unteren Quartile. Die vertikalen Linien geben das 95 %-Konfidenzintervall an. Die Kreise markieren Ausreißer. Quelle: [22]

Die Abbildung 3-1 zeigt, dass die meisten Erkrankten sich in einem niedrigen Bereich des VF-14-Scores befinden. Die meisten nicht Erkrankten hingegen liegen zwischen einem Score von etwa 90 und 100.

Die LHON-Patienten weisen schlechtere Werte auf als alle bisher untersuchten Patientengruppen, wie z. B. Patienten mit altersabhängiger Makuladegeneration (mittlerer Wert 89) oder Katarakt (mittlerer Wert vor Operation 73, nach Operation 91). [22]

Besonders deutlich wird die Einschränkung durch die Behinderung, wenn man die Antworten auf die einzelnen Fragen des VF-14 betrachtet (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Antworten der an LHON-Erkrankten auf die einzelnen Fragen des VF-14

Items (Anzahl der Patienten)	Ausmaß der Schwierigkeiten (%)				
	keine	kleine	mittel- mäßige	große	unfähig zu tun
Kleingedrucktes lesen (196)	1,5	2,0	3,6	7,7	85,2
Zeitungen und Bücher lesen (196)	2,0	1,5	5,1	9,7	81,6

Items (Anzahl der Patienten)	Ausmaß der Schwierigkeiten (%)				
	keine	kleine	mittel- mäßige	große	unfähig zu tun
Checks schreiben und Formulare ausfüllen (192)	4,7	1,0	7,8	19,3	67,2
Schilder lesen (195)	2,1	3,1	8,7	21,0	65,1
Handarbeit ausführen (147)	3,4	5,4	15,0	29,3	46,9
Menschen erkennen (196)	3,6	4,6	8,2	38,8	44,9
Brettspiele spielen (131)	11,5	4,6	17,6	22,1	44,3
lange gedruckte Publikationen lesen (194)	10,8	7,7	7,7	36,6	37,1
Sport treiben (130)	23,8	5,4	15,4	21,5	33,8
Fernsehen schauen (194)	5,2	4,1	12,9	53,1	24,7
Stufen und Treppen erkennen (196)	9,2	12,2	20,4	37,8	20,4
Kochen (178)	23,0	16,9	27,0	21,3	11,8

Quelle: [22]

Demnach sind 85,2 % der Befragten – auch mit Lesebrille – nicht in der Lage, Kleingedrucktes zu lesen, 81,6 % nicht fähig, eine Zeitung oder ein Buch zu lesen. Ein Anteil von 77,8 % ist stark eingeschränkt beim Fernsehen oder dazu gänzlich unfähig. 46,9 % können keine Handarbeiten ausführen, weitere 29,3 % sind dabei stark eingeschränkt. Noch am geringsten ist die Einschränkung beim Kochen. Hierbei sind 21,3 % stark eingeschränkt, weitere 11,8 % der Befragten sind aufgrund ihrer Sehbehinderung hierzu gänzlich unfähig. [22]

Es ist offenkundig, dass eine derartige Sehbehinderung zu massiven Einschränkungen im Arbeitsleben führt. Durch die Behinderung, wie sie aus den Fragen zu Lesen und Handarbeit hervorgeht, kann ein großer Teil der Berufe nicht oder nur mit großen Einschränkungen ausgeübt werden. Traditionell als typische Blindenberufe geltende Tätigkeiten wie Telefonist oder Masseur stehen nur in eingeschränktem Ausmaß zur Verfügung und trotz technischer Entwicklung bleiben viele Berufe blinden Menschen unzugänglich. Schon der Weg zum Arbeitsplatz bereitet Probleme, wie die Ergebnisse beim VF-14 bei den Fragen zum Erkennen von Personen, Lesen von Schildern und Erkennen von Stufen und Treppen zeigen. Da die Sehbehinderung häufig schon im jugendlichen Alter eintritt, wird schon eine Ausbildung schwierig.

Angesichts dieser Einschränkungen wird es trotz allgemein guter körperlicher und geistiger Leistungsfähigkeit schwierig, den Lebensunterhalt zu bestreiten. Auch in relativ günstigen Fällen dürften erhebliche Einkommenseinbußen und ein deutlich vermindertes Lebens Einkommen die Folge sein.

Aus den mit dem VF-14 erfassten Einschränkungen gehen ebenso vielfältige Schwierigkeiten im Alltag (Einkaufen, Kochen, Hausarbeit), im Familien- und Privatleben sowie bei Freizeit, Reisen und Urlaub hervor. Durch die Erkrankung in jungen Jahren wird die

Familiengründung erschwert. All dies kann zu psychischen Belastungen und Depressionen führen. Das Erkrankungsrisiko für Kinder und Enkel bei der hereditären Erkrankung kann zusätzliche Sorgen hervorrufen.

Kosten für Sozialversicherung, Staat und Gesellschaft

Die von Sehbehinderung und Blindheit Betroffenen haben im deutschen Sozialversicherungsrecht eine Reihe von Ansprüchen auf Nachteilsausgleiche. Diese stellen wiederum Kosten für die Sozialversicherungen und die öffentliche Hand dar.

Der Rentenversicherung entstehen Kosten durch vorzeitige Berentung und der Krankenversicherung durch Diagnostik, Behandlung, Sehhilfen, Krankengeld und medizinische Rehabilitation. Möglicherweise entstehen auch für die Pflegeversicherung Ausgaben infolge der Blindheit und Sehbehinderung. Die Arbeitslosenversicherung zahlt Leistungen bei Arbeitslosigkeit (ALG I). Bei längerer Arbeitslosigkeit und Arbeitslosigkeit ohne ausreichende vorherige Einzahlungen werden die Kosten durch die öffentliche Hand übernommen (ALG II). Den verschiedenen Zweigen der Sozialversicherung entgehen Beiträge bei fehlender Berufstätigkeit und vermindertem Einkommen.

Die Sozialhilfeträger leisten Hilfe zum Lebensunterhalt, wenn die Betroffenen wegen der Schwere der Behinderung dem Arbeitsmarkt nicht zur Verfügung stehen. Ferner entstehen Kosten für die sog. Eingliederungshilfe für Behinderte und ggf. die sog. Blindenhilfe (letztere ist vom erwähnten Blindengeld zu unterscheiden).

Dem Arbeitgeber können Kosten für Sehhilfen, Arbeitsplatzgestaltung und Schulungsmaßnahmen entstehen. Möglicherweise sind Maßnahmen der beruflichen Rehabilitation angezeigt. Kostenträger sind die gesetzliche Rentenversicherung, die Bundesagentur für Arbeit sowie ggf. die Träger der Sozialhilfe.

Von besonderer Bedeutung ist das Blindengeld. Dieses erhalten blinde Menschen in Deutschland nach Landesrecht. Es gibt daher Unterschiede zwischen den Bundesländern in der Höhe des Blindengeldes und in dem administrativen Verfahren. In Bayern werden beispielsweise derzeit EUR 556 pro Monat gezahlt [23]. Die Grundsätze sind jedoch im Wesentlichen gleich. Blindengeld wird gezahlt, wenn in einem augenärztlichen Gutachten die Blindheit gemäß den „Versorgungsmedizinischen Grundsätzen“ festgestellt wurde. Die Zahlung erfolgt unabhängig von anderen Einkommensquellen.

Die von LHON Betroffenen haben einen Anspruch auf Anerkennung als Schwerbehinderte. Dies ist geregelt im SGB IX. Wichtige Begriffe sind der Grad der Schädigungsfolgen (GdS) und Grad der Behinderung (GdB). In manchen Fällen wird noch der ältere Begriff MdE (Minderung der Erwerbsfähigkeit) verwendet. Numerisch sind diese Werte identisch. Sie bilden auf einer Skala von 0 (keine Behinderung) bis 100 (maximale Behinderung) in Zehnerschritten die durch die Behinderung hervorgerufenen Einschränkungen ab. Bedeutsam für Patienten mit LHON ist die sog. MdE-Tabelle der DOG (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft). Beispielsweise ergibt ein Visus auf beiden Augen von 0,1 eine MdE von 70, ein Visus auf beiden Augen von 0,02 eine MdE von 100. Die Werte für die verschiedenen

möglichen Kombinationen können der Tabelle entnommen werden. [24, B4 Sehorgan, B4.3 MdE-Tabelle]

Eine Schwerbehinderung liegt bei einem GdB von wenigstens 50 vor. Ab dieser Schwelle wird auch ein Schwerbehindertenausweis vergeben. Können Betroffene mit einem GdB von mind. 30 einen geeigneten Arbeitsplatz ohne Gleichstellung nicht erlangen oder behalten, können sie einem Schwerbehinderten gleichgestellt werden (§2 SGB IX).

Der Schwerbehindertenausweis enthält sogenannte Merkzeichen. Im Zusammenhang mit LHON sind die folgenden Merkzeichen von Bedeutung: Bl (blind), H (hilflos), B (Begleitperson), G (Erhebliche Beeinträchtigung der Bewegungsfähigkeit im Straßenverkehr). Die Bedingungen für das Merkzeichen G sind bei Sehbehinderungen mit einem GdB von wenigstens 70 erfüllt [24, D1f]. Damit dürfte dies für die meisten an LHON Erkrankten zutreffen. Bei Blindheit und hochgradiger Sehbehinderung ist Hilflosigkeit anzunehmen [24, A4e, A7d]. Wenn die Merkzeichen Bl und H vergeben werden, haben die Betroffenen Anspruch auf Befreiung von der Kfz-Steuer und unentgeltliche Beförderung im öffentlichen Personenverkehr, letzteres evtl. auch für Begleitpersonen. Die Berechtigung für eine ständige Begleitung ist anzunehmen bei Blinden und Sehbehinderten mit dem Merkzeichen G [24, D3c, D1a]. Die genannten Bestimmungen führen zu Einnahmeausfällen bei der Steuer und bei den Verkehrsbetrieben.

Vielfältige Talente der Betroffenen können infolge der schweren Sehbehinderung nicht voll entfaltet werden. Dies ist nicht nur für die betroffenen Individuen von Bedeutung, sondern auch für die Gesellschaft insgesamt durch verminderte Produktivität im materiellen, aber auch ideellen Sinne.

Therapeutische Möglichkeiten

Der medizinische Bedarf wird augenblicklich durch die wie geschildert 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. Bekannte Manifestationsfaktoren sollten insbesondere bei noch symptomfreien Mutationsträgern minimiert werden, vor allem das Vermeiden von Rauchen [22], Drogen- und exzessivem Alkoholkonsum, wenn möglich Vermeidung bestimmter Medikamente, die in Einzelfällen als Manifestationsfaktoren verantwortlich gemacht wurden. Dies sind z. B. bestimmte Antibiotika, hochdosierte Barbiturate und antiretrovirale Medikamente, die die mitochondriale Funktion beeinträchtigen können [3].

Bislang steht keine kurative Behandlung zur Verfügung, die die LHON verhindern oder rückgängig machen kann.

Idebenon wurde als Arzneimittel für seltene Leiden nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000 ausgewiesen, da der Investor nachweisen konnte, dass

- a) das Arzneimittel für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines Leidens bestimmt ist, das lebensbedrohend ist oder eine chronische Invalidität nach sich zieht

und von dem zum Zeitpunkt der Antragstellung in der Gemeinschaft nicht mehr als fünf von zehntausend Personen betroffen sind,

oder

das Arzneimittel für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines lebensbedrohenden Leidens, eines zu schwerer Invalidität führenden oder eines schweren und chronischen Leidens in der Gemeinschaft bestimmt ist und dass das Inverkehrbringen des Arzneimittels in der Gemeinschaft ohne Anreize vermutlich nicht genügend Gewinn bringen würde, um die notwendigen Investitionen zu rechtfertigen,

und

- b) in der Gemeinschaft noch keine zufriedenstellende Methode für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen wurde oder dass das betreffende Arzneimittel - sofern eine solche Methode besteht - für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichem Nutzen sein wird.

Quelle: [25]

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. Diese Zulassung kann erteilt werden, wenn es prinzipiell unmöglich ist, z. B. wegen der Seltenheit der Erkrankung, die für eine volle Zulassung geforderten Studiendaten vorzulegen. Es findet als zusätzliche Überwachungsmaßnahme eine jährliche Überprüfung der Zulassung statt [26].

Es werden dringend neue, zugelassene Wirkstoffe benötigt, die den therapeutischen Bedarf für LHON-Patienten decken. Diese Versorgungslücke wird durch Idebenon, dem ersten zugelassenen Wirkstoff in der Indikation LHON, gedeckt. Idebenon wird eingesetzt bei drohender Beeinträchtigung im nicht betroffenen oder weniger stark betroffenen Auge von Patienten mit einseitiger Visusminderung und ist geeignet, bei Patienten mit hochgradiger, beidseitiger LHON eine Erholung des Visus zu erreichen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Es wurde eine systematische Literaturrecherche der letzten 4 Jahre (2012-2015) zur Identifikation epidemiologischer Kenngrößen durchgeführt. In dieser konnten keine Primärerhebungen zu Prävalenz- und Inzidenzdaten von LHON in Deutschland identifiziert werden. Daher wurde auf eine 2012 publizierte Metaanalyse von Mascialino *et al.* zur Prävalenz der LHON zurückgegriffen. Die Metaanalyse selbst war durch die geringe Anzahl an Studien (5) und einen hohen Cochrane Q-Wert aufgrund der Heterogenität stark limitiert. Die dort identifizierten Studien werden hier einzeln betrachtet, um eine Prävalenzspanne zu generieren.

Prävalenz der LHON

Als europäische Durchschnittsprävalenz wurde nach Orphanet (Stand: 07/2015) eine Häufigkeit von 4,3/100.000 Personen geschätzt [27]. Aus Mascialino *et al.* 2012 [28] wurden vier Studien identifiziert, die Angaben zur Prävalenz der LHON enthalten und sich zur Abschätzung der Prävalenz der LHON in Deutschland eignen (Tabelle 3-2). Die ausgewählten Studien stammen aus Finnland [29], den Niederlanden [30] und England [31; 32]. Angaben zur jährlichen Prävalenz schwanken je nach Studie zwischen 1,87 und 3,22 (pro 100.000 Personen). Das Geschlechterverhältnis zwischen Männern und Frauen lag je nach Studie zwischen 3,32:1 und 5,37:1 [31; 30].

Tabelle 3-2: Prävalenzdaten zu LHON

Quelle	Land/ Region	Anzahl Patienten mit LHON	Popu- lation	Jährliche Prävalenz (pro 100.000)	95% KI (pro 100.000)	Bezugs- jahr	Alters- gruppen
Orphanet 2015	Europa/ weltweit	k.A.	k.A.	4,3	k.A.	k.A.	k.A.
Schaefer <i>et al.</i> 2008	Nord- england	48	1.535.800	3,13	2,4-4,1	2001	> 16 und < 60 (Frauen)/ 65 (Männer)
Puomila <i>et al.</i> 2007	Finnland	108	5.236.611	2,06	1,80-2.40	2004	≥ 5 Jahre
Spruijt <i>et al.</i> 2006 ^a	Nieder- lande	222	11.890.000	(A) 1,87	k.A.	1963	keine Alterseinschränkung
		k.A.	k.A.	(B) 1,89	k.A.	1963	
		k.A.	k.A.	(C) 2,56	k.A.	1963	

Quelle	Land/ Region	Anzahl Patienten mit LHON	Popu- lation	Jährliche Prävalenz (pro 100.000)	95% KI (pro 100.000)	Bezugs- jahr	Alters- gruppen
Man <i>et al.</i> 2003	Nord- England	70	2.173.800	3,22	2,47-3,97	1998	< 65 Jahre

KI = Konfidenzintervall; LHON = Lebersche hereditäre Optikusneuropathie; k.A. = keine Angaben

^a Es wurden 3 Prävalenzen angegeben: A= symptomatische noch lebende LHON-Patienten (222); B = komplette symptomatische LHON Population (1:53.000); und C = adjustierter Wert (1:39.000) (siehe Text für Details)

Die Übertragbarkeit der Studien auf Deutschland ist gegeben durch folgende Voraussetzungen:

1. In allen Studien wurden männliche und weibliche Patienten eingeschlossen.
2. Als Anzahl der Patienten mit LHON wurden alle Patienten definiert, die Symptome der Erkrankung aufwiesen (nicht nur die Träger einer der drei primären LHON-Mutationen).
3. In allen Studien wurden ähnliche Krankheitsdefinitionen verwendet.

In Bezug auf das Alter der untersuchten Populationen decken die vier Primärerhebungen die deutsche Zielpopulation gut ab. Das Erkrankungsalter liegt meist zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr [5] und der Beginn des Sehverlusts tritt bei 95 % der Patienten vor dem 50. Lebensjahr ein [6].

Im Vergleich zu den anderen Studien, zeigt die Studie von Spruijt *et al.* 2006 hingegen deutliche Limitationen bei der Übertragbarkeit der Daten. Diese Studie wurde daher bei der Angabe der Patienten in der Zielpopulation ausgeschlossen, weil die Prävalenzangabe nicht nachvollziehbar erhoben wurde. Weil nur LHON-Patienten mit einer Familiengeschichte der Erkrankung in die Studie eingeschlossen wurden, schlussfolgern die Autoren, dass eine Prävalenz von 1:53.000 höchstwahrscheinlich eine Unterschätzung sei. Allerdings haben ca. 50 % der Patienten mit Mutation an Nukleotidposition 11778 und ca. 30 % der Patienten mit Mutation an Position 3460 keine familiäre Vorgeschichte. Aus diesem Grund führten die Autoren eine Adjustierung durch und berechneten somit eine Prävalenz von 1:39.000. Diese Adjustierung wurde nicht näher beschrieben und bleibt daher nicht nachvollziehbar. [30]

Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Prävalenz für LHON in Deutschland zwischen 2,06 und 4,30 pro 100.000 Personen liegt. Bei 81.083.600 Einwohnern zum 30.09.2014 [33] ergibt sich daraus eine theoretische absolute Prävalenz von 1.670 - 3.487 Patienten. 2014 waren in Deutschland insgesamt ca. 70.290.000 Personen gesetzlich krankenversichert [34]. Somit liegt der Anteil der GKV-Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung bei rund 86,69 %. Unter Berücksichtigung dieses GKV-Anteils gibt es 1.448 - 3.022 GKV-versicherte LHON-Patienten in Deutschland.

Inzidenz der LHON

Es konnten keine aussagekräftigen Schätzungen für die Inzidenz der LHON in Deutschland identifiziert werden. Das Erkrankungsalter liegt meist zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr [5]. Somit liegt der mittlere Erkrankungsbeginn bei 25 Jahren. Da der Anteil an Männern deutlich höher ist als der Frauenanteil unter den Erkrankten und die beiden Geschlechter sich in der durchschnittlichen Lebenserwartung unterscheiden, wird die Inzidenz hier getrennt

ermittelt. Bei einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 82,7 Jahren für Frauen und 77,7 für Männer [35] ergibt sich eine durchschnittliche Behandlungsdauer von ca. 57,7 Jahren für Frauen und 52,7 Jahren für Männer. Basierend auf der Annahme einer Prävalenz von LHON in Deutschland von 2,06 bis 4,30 pro 100.000 Personen und einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von neudiagnostizierten LHON Patienten von ca. 57,7 Jahren für Frauen und 52,7 Jahren für Männer, wird die Inzidenz wie folgt berechnet:

Frauen

$$\frac{2,06}{57,7} = 0,035 \text{ pro } 100.000 \text{ Personen (untere Grenze)}$$

$$\frac{4,3}{57,7} = 0,075 \text{ pro } 100.000 \text{ Personen (obere Grenze)}$$

Männer

$$\frac{2,06}{52,7} = 0,039 \text{ pro } 100.000 \text{ Personen (untere Grenze)}$$

$$\frac{4,3}{52,7} = 0,082 \text{ pro } 100.000 \text{ Personen (obere Grenze)}$$

Tabelle 3-3: Inzidenz der LHON

	Männer	Frauen
Alter bei Krankheitsbeginn [Jahre]	25	
Lebenserwartung [Jahre]	77,7	82,7
Durchschnittliche Behandlungsdauer [Jahre]	52,7	57,7
Prävalenz untere Grenze [pro 100 000]	2,06	
Prävalenz obere Grenze [pro 100 000]	4,3	
Inzidenz untere Grenze [pro 100 000]	0,039	0,035
Inzidenz obere Grenze [pro 100 000]	0,082	0,075
Quelle: Eigene Berechnungen		

Für die Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr kann bei Frauen von 0,35 – 0,75 Fällen und bei Männern von 0,39 – 0,82 Fällen pro 1 Million Personen ausgegangen werden. Daraus ergibt sich eine Inzidenzspanne von 0,35 – 0,82 Fällen pro 1 Mio. Personen. Für Deutschland mit 81,1 Mio. Einwohnern ergibt sich eine Anzahl von 28 – 67 LHON-Neuerkrankungen pro Jahr.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Aufgrund der genetischen Ursachen der LHON wird eine wesentliche Veränderung der Inzidenz und Prävalenz nicht angenommen.

Tabelle 3-4: Erwartete Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der LHON in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre

Jahr	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Prävalenz [pro 100 000]	2,06 – 4,3					
Inzidenz [pro 100 000]	0,35 – 0,82					
Quelle: Eigene Berechnungen						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Idebenon (Raxone [®])	Untere Grenze: 1.670 Obere Grenze: 3.487	Untere Grenze: 1.448 Obere Grenze: 3.022

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-52 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Angaben zur Zielpopulation ergeben sich aus dem aktuellen Orphanet Report Series [27] als Quelle mit der höchsten und von Puomila *et al.* 2007 [29] mit der niedrigsten Prävalenz sowie auf Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand 2014 [33]. Insgesamt befinden sich 1.448 – 3.022 LHON-Patienten in der Zielpopulation (Tabelle 3-5).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Idebenon (Raxone [®])	Raxone [®] wird zur Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Leberscher Hereditärer Optikusneuropathie (LHON) angewendet.	Nicht quantifizierbar	Untere Grenze: 1.448 Obere Grenze: 3.022

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Definition der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Identifizierung epidemiologisch relevanter Studien wurde am 17.07.2015 eine systematische Literaturrecherche in der Literaturdatenbank MEDLINE durchgeführt (Tabelle 3-7). Anschließend wurden die so gefundenen Publikationen mit Hilfe der in Tabelle 3-8 definierten Kriterien ein- bzw. ausgeschlossen (vgl. Abbildung 3-1 und Tabelle 3-9). Aufgrund der im Jahr 20102 publizierten Meta-Analyse über die Prävalenz der LHON in Europa [28], wurde nur nach Studien gesucht, die ab dem Jahr 2012 publiziert worden sind.

Tabelle 3-7: Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	PubMed
Datum der Suche	17.07.2015
Zeitsegment	ab 01.01.2012 bis 17.07.2015

Suchfilter	kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"Optic Atrophy, Hereditary, Leber"[Mesh]	691
#2	"Leber Hereditary Optic Atrophy"[tiab]	3
#3	"Leber Hereditary Optic Neuropathy"[tiab]	388
#4	"Leber Optic Atrophy"[tiab]	4
#5	"Leber's Disease"[tiab]	119
#6	"Leber's Hereditary Optic Neuropathy"[tiab]	725
#7	"Leber's Optic Atrophy"[tiab]	61
#8	"Leber's Optic Neuropathy"[tiab]	55
#9	"Leber Optic Neuropathy"[tiab]	11
#10	"Hereditary Optic Neuroretinopathy"[tiab]	30
#11	"Leber's Hereditary Optic Atrophy"[tiab]	33
#12	"LHON"[tiab]	749
#13	"Mitochondrial Diseases/epidemiology"[Mesh]	384
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	1926
#15	"Epidemiology"[Mesh]	22058
#16	epidemiolog*[tiab]	280401
#17	prevalenc*[tiab]	426320
#18	incidenc*[tiab]	563560
#19	regist*[tiab]	233147
#20	cohort-stud*[tiab]	103296
#21	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	1411438
#22	#14 AND #21	197
#23	Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2015/12/31; Humans; English; German	39

Tabelle 3-8: Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation relevanter Publikationen

Kurzbezeichnung	Ausschlusskriterium
A1	Fokus auf eine andere Indikation als LHON
A2	Treffer ist keine Primärerhebung
A3	Minimum von 20 Erkrankten ist nicht erreicht
A4	Verwendete Diagnosestandards sind nicht mit Deutschland vergleichbar
A5	Es werden nur Mutationsträger angegeben, nicht die Prävalenz der Erkrankten

Abbildung 3-2: Flussdiagramm der Recherche zur Epidemiologie

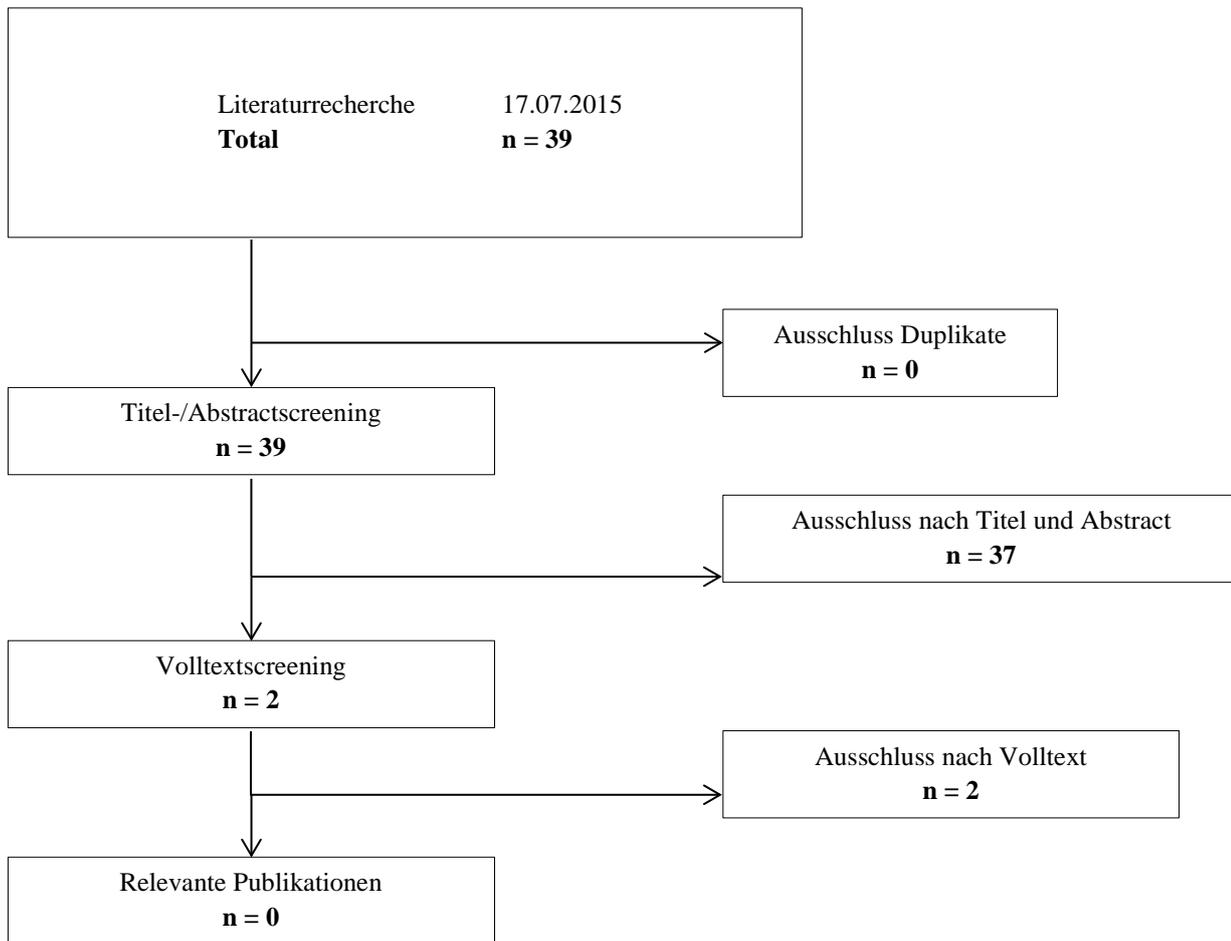


Tabelle 3-9: Im Volltext ausgeschlossene Publikationen

Publikation	Ausschlussgrund
Korkiamaki, P., Kervinen, M., Karjalainen, K., Majamaa, K., Uusimaa, J. & Remes, A. M. 2013. Prevalence of the primary LHON mutations in Northern Finland associated with bilateral optic atrophy and tobacco-alcohol amblyopia. Acta Ophthalmol, 91, 630-4. [36]	A5
Jancic, J., Dejanovic, I., Samardzic, J., Radovanovic, S., Pepic, A., Kosanovic-Jakovic, N., Cetkovic, M. & Kostic, V. 2014. Leber hereditary optic neuropathy in the population of Serbia. Eur J Paediatr Neurol, 18, 354-9. [37]	A3 und A4

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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.

1. Wallace, D. C. 1970. A new manifestation of Leber's disease and a new explanation for the agency responsible for its unusual pattern of inheritance. *Brain*, 93, 121-32.
2. 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.
3. Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - Kapitel Degenerative Erkrankungen, Mitochondriale Erkrankungen.
4. Hudson, G., Carelli, V., Spruijt, L., Gerards, M., Mowbray, C., Achilli, A., Pyle, A., Elson, J., Howell, N., La Morgia, C., Valentino, M. L., Huoponen, K., Savontaus, M. L., Nikoskelainen, E., Sadun, A. A., Salomao, S. R., Belfort, R., Jr., Griffiths, P., Man, P. Y., de Coo, R. F., Horvath, R., Zeviani, M., Smeets, H. J., Torroni, A. & Chinnery, P. F. 2007. Clinical expression of Leber hereditary optic neuropathy is affected by the mitochondrial DNA-haplogroup background. *Am J Hum Genet*, 81, 228-33.
5. Gallenmuller, C. & Klopstock, T. 2014. [Leber's hereditary optic neuropathy - phenotype, genetics, therapeutic options]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 231, 216-21.
6. Harding, A. E., Sweeney, M. G., Govan, G. G. & Riordan-Eva, P. 1995. Pedigree analysis in Leber hereditary optic neuropathy families with a pathogenic mtDNA mutation. *Am J Hum Genet*, 57, 77-86.
7. Newman, N. J. 2005. Hereditary optic neuropathies: from the mitochondria to the optic nerve. *Am J Ophthalmol*, 140, 517-23.
8. Meyerson, C., Van Stavern, G. & McClelland, C. 2015. Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives. *Clin Ophthalmol*, 9, 1165-76.
9. Leo-Kottler, B. & Wissinger, B. 2011. [Leber's hereditary optic neuropathy]. *Ophthalmologe*, 108, 1179-92; quiz 1193-4.
10. Löffler, Georg & Petrides, Petro E 2014. *Biochemie und Pathobiochemie*, Springer-Verlag.
11. Fraser, J. A., Biousse, V. & Newman, N. J. 2010. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol*, 55, 299-334.
12. 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.
13. Lin, C. S., Sharpley, M. S., Fan, W., Waymire, K. G., Sadun, A. A., Carelli, V., Ross-Cisneros, F. N., Baciou, P., Sung, E., McManus, M. J., Pan, B. X., Gil, D. W., Macgregor, G. R. & Wallace, D. C. 2012. Mouse mtDNA mutant model of Leber hereditary optic neuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109, 20065-70.
14. Huoponen, K. 2001. Leber hereditary optic neuropathy: clinical and molecular genetic findings. *Neurogenetics*, 3, 119-25.
15. Grehn, Franz 2008. *Augenheilkunde*, Springer-Verlag.

16. International Foundation for Optic Nerve Disease. 2015. *Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON)* [Online]. Available: <http://www.ifond.org/lhon.php3> [Accessed 17.08.2015].
17. European Medicines Agency 2015. CHMP Assessment Report - Raxone® EMA/CHMP/70879/2015.
18. Metz G., Coppard N., Petraki D., Meier T., Klopstock T.2, 3, Sahel J. 2014. A Case Report Survey (CRS) on the Natural History of Visual Acuity in Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON).
19. Riordan-Eva, P., Sanders, M. D., Govan, G. G., Sweeney, M. G., Da Costa, J. & Harding, A. E. 1995. The clinical features of Leber's hereditary optic neuropathy defined by the presence of a pathogenic mitochondrial DNA mutation. *Brain*, 118 (Pt 2), 319-37.
20. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. 2011. Leitlinie Nr. 7 - Versorgung von Sehbehinderten und Blinden.
21. Bundesministeriums 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). Herausgeber: Bundesministerium für Arbeit und Soziales, Referat Information, Publikation, Redaktion, 53107 Bonn, Stand: Januar 2009.
22. Kirkman, M. A., Korsten, A., Leonhardt, M., Dimitriadis, K., De Coo, I. F., Klopstock, T., Griffiths, P. G., Hudson, G., Chinnery, P. F. & Yu-Wai-Man, P. 2009. Quality of life in patients with leber hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50, 3112-5.
23. Zentrum Bayern Familie und Soziales. 2015. *Bayerisches Blindengeld* [Online]. Available: <http://www.zbfs.bayern.de/menschen-behinderung/blindengeld/> [Accessed 23.07.2015].
24. Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz. 2008. *Anlage zu § 2 der Versorgungsmedizin-Verordnung vom 10. Dezember 2008, Anlage „Versorgungsmedizinische Grundsätze“, zuletzt geändert durch Art. 1 Vierte ÄndVO vom 28.10.2011 (BGBl I S. 2153)* [Online]. Herausgeber: Bundesministerium für Arbeit und Soziales, Referat Information, Publikation, Redaktion, 53107 Bonn, Stand: Januar 2009. Available: <http://www.versorgungsmedizinische-grundsaeetze.de/Sehorgan%20Versorgungsmedizinische%20Grundsätze.html> [Accessed 23.07.2015].
25. Europäische Kommission 1999. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.
26. Europäische Kommission 2004. Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur.
27. Orphanet. 2015. *Prävalenzangabe für Leber-Optikusneuropathie, hereditäre ICD-10: H47.2* [Online]. Available: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=167&MISSING_CONTENT=Leber-Optikusneuropathie--hereditäre&title=Leber-Optikusneuropathie--hereditäre&search=Disease_Search_Simple [Accessed 20.07.2015].

28. Mascialino, B., Leinonen, M. & Meier, T. 2012. Meta-analysis of the prevalence of Leber hereditary optic neuropathy mtDNA mutations in Europe. *Eur J Ophthalmol*, 22, 461-5.
29. Puomila, A., Hamalainen, P., Kivioja, S., Savontaus, M. L., Koivumaki, S., Huoponen, K. & Nikoskelainen, E. 2007. Epidemiology and penetrance of Leber hereditary optic neuropathy in Finland. *Eur J Hum Genet*, 15, 1079-89.
30. Spruijt, L., Kolbach, D. N., de Coo, R. F., Plomp, A. S., Bauer, N. J., Smeets, H. J. & de Die-Smulders, C. E. 2006. Influence of mutation type on clinical expression of Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 141, 676-82.
31. Man, P. Y., Griffiths, P. G., Brown, D. T., Howell, N., Turnbull, D. M. & Chinnery, P. F. 2003. The epidemiology of Leber hereditary optic neuropathy in the North East of England. *Am J Hum Genet*, 72, 333-9.
32. Schaefer, A. M., McFarland, R., Blakely, E. L., He, L., Whittaker, R. G., Taylor, R. W., Chinnery, P. F. & Turnbull, D. M. 2008. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. *Ann Neurol*, 63, 35-9.
33. Statistisches Bundesamt. 2015. *Bevölkerung: Deutschland, Stichtag* [Online]. Wiesbaden. Available: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=9AE854ED1D6DD06A235C7BF39F414935.cae3 [Accessed 15.07.2015].
34. Bundesministerium für Gesundheit 2014. Soziale Pflegeversicherung Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und der sozialen Pflegeversicherung (SPV) nach Altersgruppen und Geschlecht am 1.7.2014.
35. Bundesministerium für Gesundheit 2015. Durchschnittliche Lebenserwartung in Deutschland aus Dokument Zahlen und Fakten zur Pflegeversicherung.
36. Korkiamaki, P., Kervinen, M., Karjalainen, K., Majamaa, K., Uusimaa, J. & Remes, A. M. 2013. Prevalence of the primary LHON mutations in Northern Finland associated with bilateral optic atrophy and tobacco-alcohol amblyopia. *Acta Ophthalmol*, 91, 630-4.
37. Jancic, J., Dejanovic, I., Samardzic, J., Radovanovic, S., Pepic, A., Kosanovic-Jakovic, N., Cetkovic, M. & Kostic, V. 2014. Leber hereditary optic neuropathy in the population of Serbia. *Eur J Paediatr Neurol*, 18, 354-9.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Idebenon (Raxone®)	Raxone® wird zur Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Leberscher Hereditärer Optikusneuropathie (LHON) angewendet.	3 x täglich 300 mg (kontinuierlich)	365	kontinuierlich
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus wurden der entsprechenden Fachinformation [1] entnommen. Die Dosierungs- und Anwendungsempfehlung für Idebenon (Raxone®) sieht die dreimal tägliche Einnahme von 300 mg (900 mg Tagesgesamtdosis) vor. Die Behandlung soll kontinuierlich erfolgen. Gemäß Fachinformation ist die Therapiedauer nicht beschränkt, damit ergeben sich 365 Behandlungstage pro Jahr. [1]

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Idebenon (Raxone [®])	Raxone [®] wird zur Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Leberscher Hereditärer Optikusneuropathie (LHON) angewendet.	3 x täglich 300 mg (kontinuierlich)	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Idebenon (Raxone®)	Raxone® wird zur Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Leberscher Hereditärer Optikus-neuropathie (LHON) angewendet.	365	300 mg 3x täglich (900 mg)	900 mg x 365 Behandlungstage/Jahr = 328.500 mg/Jahr

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Für Idebenon lag zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung keine Angabe zur DDD vor. Daher wird auf die in der Fachinformation angegebenen Dosierungsempfehlungen zurückgegriffen. Aufgrund der kontinuierlichen, dreimal täglichen Einnahme von 300 mg (= 900 mg) beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch 328.500 mg [1].

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und

§ 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Idebenon (Raxone [®] 150 mg, 180 Stück)	8.637,22 €	8.145,45 € [1,77 €, 490,00 €**]

*Rabatt nach § 130 SGB V (Apothekenrabatt), ** Rabatt nach § 130a SGB V

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Apothekenabgabepreis (AAP) von Idebenon stammt aus den Angaben des Herstellers, da Idebenon zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung nicht in der Lauer-Taxe gelistet war. Die GKV-relevanten Kosten entsprechen dem AAP abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte umfassen den fixen Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (§ 130 SGB V, Absatz 1) und den Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers (§ 130a SGB V, Absatz 1a).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen.

Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Idebenon (Raxone®)	Raxone® wird zur Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Leberscher Hereditärer Optikusneuropathie (LHON) angewendet.	-	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Therapie mit Idebenon erfordert gemäß der Fach- oder Gebrauchsinformation keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen erforderlich.

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-6 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Idebenon (Raxone [®])	Raxone [®] wird zur Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Leberscher Hereditärer Optikusneuropathie (LHON) angewendet.	-	-	-

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Idebenon (Raxone [®])	Raxone [®] wird zur Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Leberscher Hereditärer Optikusneuropathie (LHON) angewendet.	99.097,50 €	143.493.180,00 €- 299.472.645,00 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Idebenon (Raxone[®] 150 mg) wird in einer Packungsgröße von 180 Kapseln vertrieben. Bei einer dreimal täglichen Gabe von 300 mg werden somit pro Jahr $365 \times 6 = 2190$ Kapseln verbraucht. Pro Kapsel werden der GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 8.145,45 € / 180 = 45,25 € in Rechnung gestellt, so dass sich Jahrestherapiekosten für die Therapie mit Raxone[®] in Höhe von $2.190 \times 45,25 \text{ €} = 99.097,50 \text{ €}$ ergeben. Es sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen erforderlich.

Bei einer Zielpopulation von 1.448 – 3.022 Patienten (vgl. Tabelle 3-5) belaufen sich die Kosten für die GKV insgesamt auf 143.493.180,00 €- 299.472.645,00 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Mit Idebenon kommt das erste Arzneimittel mit einer Zulassung in der Therapie der LHON auf den Markt. Aus diesem Grund kann die Entwicklung des Versorgungsanteils, d. h. des Anteils der Patienten, die Idebenon erhalten, nur geschätzt werden.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für die Behandlung mit Idebenon beträgt zwischen 1.448 und 3.022 Patienten (siehe Abschnitt 3.2.3). Es stehen keine

Therapiealternativen zur Verfügung, so dass eine Behandlung mit Idebenon grundsätzlich für jeden dieser Patienten möglich ist, sofern keine Kontraindikationen bestehen.

Kontraindikationen

Bei Überempfindlichkeit gegen einen der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile ist die Behandlung mit Idebenon kontraindiziert. Zu den in Abschnitt 6.1. der Fachinformationen genannten sonstigen Bestandteilen gehören:

Tablettenkern

- Lactose-Monohydrat
- Mikrokristalline Cellulose
- Croscarmellose-Natrium
- Povidon K25
- Magnesiumstearat
- Hochdisperses Siliciumdioxid

Tablettenüberzug

- Macrogol 3350
- Poly(vinylalkohol)
- Talkum
- Titandioxid
- Gelborange S FCF (E110)

Belastbare Aussagen, wie viele Patienten von den Kontraindikationen betroffen sind, lassen sich nicht angeben. Daher sind keine Auswirkungen auf die Versorgungsanteile für Idebenon abschätzbar.

Therapieabbrüche

Wie die klinische Phase II-Studie zeigte, führte eine Therapie mit Idebenon (900 mg/Tag) zu einer Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse von 1,8 % (1 von 55) (RHODOS Studie). Die Anzahl von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht. Daher kann nicht mit einer bedeutsamen Verminderung der Versorgungsanteile aufgrund von Therapieabbrüchen gerechnet werden.

Ambulant versus Stationär

Eine Unterscheidung in ambulanten und stationären Bereich erscheint vor dem Hintergrund, dass die LHON mehrheitlich ambulant behandelt wird, nicht notwendig [2].

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es sind keine Änderungen für die beschriebenen Jahrestherapiekosten zu erwarten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw.

Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Die Angaben zum Arzneimittel wurden der Fachinformation von Raxone[®] entnommen [1].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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.

1. Santhera Pharmaceuticals 2015. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Stand: 08.09.2015.
2. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. 1998. *Leitlinie Nr. 25 - Hereditäre Netzhaut-, Aderhaut- oder Sehbahn-Erkrankungen* [Online]. Available: <http://augeninfo.de/leit/leitlinie.php?nr=leit25> [Accessed 21.07.2015].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Angaben sind alle der Fachinformation von Raxone[®] [1] entnommen.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung sollte durch einen in der Behandlung von LHON erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Die Haltbarkeit von Raxone[®] beträgt fünf Jahre. Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung

Art der Anwendung

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.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

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

Kinder und Jugendliche

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.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überwachung

Patienten sollten gemäß lokaler klinischer Praxis regelmäßig überwacht werden.

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Für diese Patientengruppen liegen keine Daten vor. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen Raxone[®] verschrieben werden soll.

Chromurie

Die Metaboliten von Idebenon weisen eine Färbung auf und können zu Chromurie, also zu einer rötlich-braunen Verfärbung des Urins, führen. Hierbei handelt es sich um einen harmlosen Effekt, der nicht mit Hämaturie in Zusammenhang steht und keine Anpassung der Dosis bzw. keinen Behandlungsabbruch erforderlich macht. 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.

Lactose

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

Gelborange S

Raxone[®] enthält Gelborange S (E110), das Allergien auslösen kann.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen bei Menschen durchgeführt.

Anhand von Daten aus In-vitro-Studien wurde gezeigt, dass Idebenon und sein Metabolit QS10 bei klinisch relevanten Konzentrationen von Idebenon oder QS10 keine systemische Hemmung der Cytochrom P450-Isoformen CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4 bewirken. Darüber hinaus konnte keine Induktion von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4 beobachtet werden.

Idebenon hemmt möglicherweise das P-Glykoprotein (P-gp), was zu einer gesteigerten Exposition führen kann, beispielsweise gegenüber Dabigatranetexilat, Digoxin oder Aliskiren. In vitro ist Idebenon kein Substrat für P-gp.

Angesichts der in vitro erhobenen Daten zur Hemmung ist eine präsystemische Hemmung von CYP3A4 durch Idebenon nicht auszuschließen. Die mögliche gesteigerte Exposition gegenüber bestimmten CYP3A4-Substraten (z. B. Midazolam, Triazolam, Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin, Astemizol, Bepridil, Cisaprid, Dofetilid, Levacetylmethadol, Mizolastin, Pimozid, Chinidin, Sertindol, Terfenadin, Dihydroergotamin, Erometrin, Ergotamin, Methylergometrin, Eletriptan, Nisoldipin und Ranolazin) ist nicht bekannt. Es wird zu Vorsicht geraten, und die Kombination mit diesen Arzneimitteln sollte, wenn möglich, vermieden werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Idebenon bei schwangeren Frauen ist nicht erwiesen. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Idebenon sollte 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.

Stillzeit

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. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen einer Exposition gegenüber Idebenon auf die menschliche Fertilität vor.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Raxone[®] hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Idebenon sind leichte bis mittelschwere Diarrhö (die in der Regel kein Absetzen der Behandlung erforderlich macht), Nasopharyngitis, Husten und Rückenschmerzen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien bei LHON-Patienten hervorgehen oder nach der Markteinführung bei anderen Indikationen gemeldet wurden, sind nachstehend tabellarisch aufgelistet. Bei der Bewertung der Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach Häufigkeit

Systemorganklasse	Bevorzugte Bezeichnung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	Sehr häufig
	Bronchitis	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Agranulozytose, Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Neutropenie	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Cholesterin im Blut erhöht, Triglyzeride im Blut erhöht	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Krampfanfälle, Delirium, Halluzinationen, Agitation, Dyskinesie, Hyperkinesie, Poriomanie, Schwindel, Kopfschmerzen, Ruhelosigkeit, Stupor	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Häufig
	Nausea, Erbrechen, Anorexie, Dyspepsie	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Lactatdehydrogenase im Blut erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Hepatitis	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag, Pruritus	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Häufig
	Schmerzen in den Gliedmaßen	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Azotämie, Chromurie	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Unwohlsein	Nicht bekannt

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Im Rahmen der RHODOS-Studie wurde über keine Überdosierungen berichtet. In klinischen Studien wurden Dosierungen von bis zu 2250 mg/Tag verabreicht, wobei ein Sicherheitsprofil ermittelt wurde, das mit dem im vorigen Abschnitt berichteten übereinstimmt.

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Idebenon. Falls nötig, sollte eine unterstützende symptomatische Behandlung erfolgen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Trifft nicht zu.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (B-C) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen [1].

B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 12 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da für den EPAR von Idebenon kein Annex IV vorhanden ist, wurden die folgenden Angaben dem Anhang II (Punkt D) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen [1].

D. Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „außergewöhnlichen Umständen“

Da dies eine Zulassung unter „außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

Tabelle 3-19: Durchführung von Maßnahmen

Beschreibung	Fällig am
Zur weiteren Untersuchung des Nutzens von Raxone® bei der Behandlung von Patienten mit LHON muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine externe, kontrollierte, unverblindete, interventionelle Studie des natürlichen Krankheitsverlauf zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Raxone® zur Behandlung von LHON-Patienten, einschließlich bei langfristiger Behandlung, durchführen und die Ergebnisse vorlegen.	Jeweils zur jährlichen Neubewertung sind Zwischenberichte vorzulegen. Fälligkeitsdatum des Abschlussberichts: 31.08.2020
Zur weiteren Untersuchung des Nutzens von Raxone® bei der Behandlung von Patienten mit LHON muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die in der Vergangenheit bereits eingeleitete Fallstudienhebung zur Sammlung von Daten zur Sehschärfe von Patienten mit LHON zum Zwecke einer externen Kontrolle der unverblindeten Studie beibehalten und weiterführen.	Jeweils zur jährlichen Neubewertung sind Zwischenberichte vorzulegen. Fälligkeitsdatum des Abschlussberichts: 31.08.2020
Nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (PASS): Zur weiteren Untersuchung der Sicherheit von Raxone® bei der Behandlung von Patienten mit LHON muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Daten basierend auf einem vereinbarten Protokoll aus einem Register zur Arzneimittelexposition über Patienten erheben, denen Raxone® zur Behandlung von LHON in der klinischen Praxis verschrieben wurde. Das Register sollte außerdem zur Erhebung von Daten zur Langfristigen Wirksamkeit verwendet werden.	Jeweils zur jährlichen Neubewertung sind Zwischenberichte vorzulegen.
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss eine Nachbeobachtung der Patienten im bereits laufenden Programm für erweiterten Zugang („Expanded Access Programm“) durchführen und abschließende Ergebnisse vorlegen.	Jeweils zur jährlichen Neubewertung sind Zwischenberichte vorzulegen. Fälligkeitsdatum des Abschlussberichts: 31.08.2020

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Tabelle 3-20 sind die im EU Safety Risk Management Plan (RMP) [2] beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung benannt.

Tabelle 3-20: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Potentiell Risiko:		
Auffällige Leberwerte und Hepatitis	Fachinformation verschreibungspflichtiges Medikament. Die Behandlung sollte durch einen Arzt mit Erfahrung in LHON eingeleitet und überwacht werden.	Keine
Auffälligkeiten des Blutbildes	Fachinformation verschreibungspflichtiges Medikament. Die Behandlung sollte durch einen Arzt mit Erfahrung in LHON eingeleitet und überwacht werden.	Keine
Fehlende Informationen:		
Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit	Fachinformation verschreibungspflichtiges Medikament. Die Behandlung sollte durch einen Arzt mit Erfahrung in LHON eingeleitet und überwacht werden.	Keine
Anwendung bei älteren Patienten	Fachinformation verschreibungspflichtiges Medikament. Die Behandlung sollte durch einen Arzt mit Erfahrung in LHON eingeleitet und überwacht werden.	Keine
Anwendung bei Kindern unter 14 Jahren	Fachinformation verschreibungspflichtiges Medikament. Die Behandlung sollte durch einen Arzt mit Erfahrung in LHON eingeleitet und überwacht werden.	Keine
Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung	Fachinformation verschreibungspflichtiges Medikament. Die Behandlung sollte durch einen Arzt mit Erfahrung in LHON eingeleitet und überwacht werden.	Keine
Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung	Fachinformation verschreibungspflichtiges Medikament. Die Behandlung sollte durch einen Arzt mit Erfahrung in LHON eingeleitet und überwacht werden.	Keine
Sicherheit bei einer Langzeitbehandlung mit Raxone®	Keine	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Potential einer präsystemischen Inhibition von CYP3A4	Fachinformation verschreibungspflichtiges Medikament. Die Behandlung sollte durch einen Arzt mit Erfahrung in LHON eingeleitet und überwacht werden.	Keine
Potential einer P-gp Inhibition	Fachinformation verschreibungspflichtiges Medikament. Die Behandlung sollte durch einen Arzt mit Erfahrung in LHON eingeleitet und überwacht werden.	Keine

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Trifft nicht zu.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben des Abschnitts 3.4 beruhen auf Informationen aus der deutschen Fachinformation von Raxone[®], der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und dem EPAR.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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.

1. Santhera Pharmaceuticals 2015. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Stand: 08.09.2015.
2. European Medicines Agency 2015. CHMP Assessment Report - Raxone® EMA/CHMP/70879/2015.