

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Idebenon

Datum der Veröffentlichung: 4. Januar 2016

Inhalt

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
Hintergrund	8
1. Einführung	10
2. Nutzenbewertung.....	13
2.1 Fragestellung	13
2.2 Zulassungsbegründende Studien	13
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	14
2.4 Studiencharakteristika	14
2.5 Endpunkte und Erhebungsinstrumente.....	22
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte	22
2.5.2 Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene.....	25
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz.....	27
2.5.4 Statistische Methoden.....	36
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	41
2.7 Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU	64
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen	67
3.1 Design und Methodik der RHODOS-Studie.....	67
3.2 Wirksamkeit.....	70
3.3 Sicherheit.....	73
3.4 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit und Sicherheit	75
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	77
5. Zusammenfassung der Bewertung	78
Referenzen.....	81

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie RHODOS-Studie

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in der RHODOS-Studie

Tabelle 3: Baseline-Charakteristika der Studienpopulation in der RHODOS-Studie

Tabelle 4: Begleitmedikation, die bei ≥ 2 Patienten in einem der Studienarme nach Beginn der RHODOS-Studie eingenommen wurden (nach ATC-Klasse; alle randomisierten Patienten)

Tabelle 5: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 7: Verzerrungspotenzial der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der RHODOS-Studie

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte zur Sehschärfe in der Kategorie Morbidität

Tabelle 9: Beschreibung der nicht die Sehschärfe betreffenden Endpunkte der Kategorie Morbidität

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Tabelle 12: Wesentliche Änderungen in der RHODOS-Studie

Tabelle 13: Allgemeine Angaben

Tabelle 14: Messungen der Sehschärfe in logMAR-Einheiten zu Baseline für die ITT-Population¹⁾

Tabelle 15: Messungen der Sehschärfe in logMAR-Einheiten zu Baseline für die ITT-Population¹⁾ für das beste und schlechteste Auge

Tabelle 16: Ergebnisse beste Verbesserung der Sehschärfe nach 24 Wochen (primärer Endpunkt)

Tabelle 17: Ergebnisse für die Veränderung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen

Tabelle 18: Ergebnisse für die Veränderung der Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn

Tabelle 19: Ergebnisse für „Anteil Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR“ nach 24 Wochen

Tabelle 20: Ergebnisse für „Anteil Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR“ nach 24 Wochen

Tabelle 21: Anteil Patienten mit CRR und CRW nach 24 Wochen (Post-hoc-Analyse; mITT-Population¹⁾)

Tabelle 22: Ergebnisse für „Responderanalyse für Anteil Patienten mit „off-chart“-Sehschärfe zu Studienbeginn und mindestens einem Auge „on chart“ zu Woche 24“ (Post-hoc-Analyse; mITT-Population¹⁾)

Tabelle 23: Ergebnisse für Farbkontrastsensitivität in beiden Augen (monozentrische Erhebung)

Tabelle 24: Ergebnisse zur Veränderung der HRQoL gemessen anhand des VF-14-Fragebogens (ITT-Population)

Tabelle 25: Ergebnisse zum Anteil Patienten, bei denen sich der VF-14-Score verbesserte / nicht verschlechterte (ITT-Population¹⁾)

Tabelle 26: Ergebnisse für „Anteil von Patienten mit UE“ (Sicherheitspopulation)

Tabelle 27: Häufig auftretende UE von ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm (Sicherheitspopulation)

Tabelle 28: Ergebnisse für UE, die von mindestens zwei Patienten eines Behandlungsarmes berichtet wurden (Sicherheitspopulation)

Tabelle 29: Ergebnisse für „Anteil von Patienten mit SUE“ (SOC und PT; Sicherheitspopulation)

Tabelle 30: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE (Sicherheitspopulation)

Tabelle 31: Subgruppenanalysen der Studienzentren (ITT-Population¹⁾, primärer Endpunkt)

Tabelle 32: Subgruppenanalysen zum Raucherstatus (ITT-Population¹⁾, primärer End- und sekundärer Hauptendpunkt)

Tabelle 33: Subgruppenanalysen zur Studienpopulation nach Erkrankungsbeginn, Mutationstyp, Alter und Raucherstatus für den Endpunkt CRR (Woche 24) seit Studienbeginn

Tabelle 34: Charakterisierung weiterer für die Zulassung von Idebenon betrachteten Untersuchungen

Tabelle 35: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flow-Chart der Patienten in RHODOS-Studie.....	18
Abbildung 2: Präspezifizierte Endpunkte (primärer und wichtigster sekundärer Endpunkt)	30

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
CF	Counting Fingers (Fingerzählen)
CGIC	Clinical Global Impression of Change
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CRR	Clinically Relevant Recovery (klinisch relevante Verbesserung)
CRS	Case Record Survey
CRW	Clinically Relevant Worsening (klinisch relevante Verschlechterung)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EAP	Expanded-Access-Programm
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EU CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HM	Hand Motion (Handbewegung)
HRQOL	Health-Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
LHON	Lebersche hereditäre Optikusneuropathie
logMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution (Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens)
LP	Light Perception (Lichtwahrnehmung)
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
mITT	modified Intention-to-Treat

MMRM	Mixed-Model Repeated Measures (gemischtes Modell mit wiederholten Messungen)
mtDNA	mitochondriale Desoxyribonukleinsäure
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten in der Analyse
n	Patienten mit Ereignis
NHOP	Natural History Outcomes Population
NHP	Natural History Population
OFU	Observational Follow-Up (Beobachtungsstudie)
OR	Odds Ratio
per os	durch den Mund
PP	Per-Protocol
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized Controlled Trial
RHODOS	Bezeichnung der Studie SNT-II-003
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SAWP	Scientific Advice Working Party
sCRR	spontaneous Clinically Relevant Recovery (spontane klinisch relevante Verbesserung)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VA	Visual Acuity (Sehschärfe)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
ZNS	Zentrales Nervensystem

Hintergrund

Idebenon (Raxone®) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Idebenon (Raxone®) zieht der G-BA die Zulassung und die Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Idebenon (Raxone®) in seiner Sitzung am 22. Dezember 2015 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 01. Oktober 2015 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 04. Januar 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1. Einführung

Die Lebersche hereditäre Optikusneuropathie (LHON) gehört zu den genetisch bedingten Augenerkrankungen [18,19]. Die neurodegenerativen Veränderungen betreffen in der Netzhaut ausschließlich die retinalen Ganglienzellen. Die Erkrankung kann einseitig oder beidseitig beginnen. Häufiger ist jedoch der zunächst nur ein Auge betreffende Erkrankungsfall. Das zweite Auge folgt nach Tagen, Wochen oder Monaten, sehr selten erst nach Jahren. Die Visusminderung ist final größtenteils hochgradig und beidseitig. Das Erkrankungsalter liegt meist zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr [4,5,10,11]. Für die Ermittlung der Sehschärfe (Visus) können unterschiedliche Methoden zum Einsatz kommen (u. a. Sehtafeln, projizierte Testzeichen). Während in Deutschland die Angabe der Sehschärfe oft als Dezimalzahl erfolgt, gibt es weitere gebräuchliche, ineinander umrechenbare Angaben. Ein Visus von 1,0 wird als normalsichtig angesehen. Allerdings ist zu beachten, dass der Visus altersabhängig ist und bei jungen Menschen auch über 1,0 liegen kann, während im fortgeschrittenen Alter auch Werte zwischen 0,6 und 1,0 als normal angesehen werden. Nur bei logarithmischer, nicht bei arithmetischer Skalierung der Sehschärfe ergeben sich etwa gleiche, der Empfindungsstärke entsprechende Stufen. Eine bekannte Maßeinheit ist der logMAR. MAR (Minimum Angle of Resolution) ist der Kehrwert der Sehschärfe. Das umgekehrte Vorzeichen bei logMAR führt jedoch dazu, dass die Angabe unanschaulich ist, da der Wert bei Zunahme des Sehvermögens abnimmt.

Die Ursache für die LHON sind mütterlicherseits vererbte, spezifische Punktmutationen in der mitochondrialen DNA (mtDNA). Patienten mit LHON sind meist reinerbig für diese Mutationen, d. h. diese treten in allen Körperzellen auf (Homoplasie). 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 [11]. 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. Jedoch erkrankt nicht jeder Träger einer Mutation. Die LHON ist durch eine inkomplette Penetranz gekennzeichnet, bei der ein Zusammenspiel von genetischen und umweltbedingten Faktoren vermutet wird [5,14].

Die durchschnittliche Prävalenz in Europa liegt nach Orphanet (Stand: Juli 2015) bei einer Häufigkeit von 4,3 pro 100.000 Personen [16]. Für Deutschland wird eine Prävalenz zwischen 2,06 und 4,30 pro 100.000 Personen geschätzt. Bei 81.083.600 Einwohnern in Deutschland (Stand: 30. September 2014) ergibt sich daraus, nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) aus dem Dossier, eine absolute Prävalenz von 1.670–3.487 Patienten [17]. Hinsichtlich der Inzidenz wird auf Basis der Unterlagen des pU von 0,35–0,75 Neuerkrankungen bei Frauen und von 0,39–0,82 Fällen bei Männern pro 1 Million Einwohner in Deutschland ausgegangen (Inzidenzspanne von 0,35–0,82 Fällen/1 Mio.). Basierend auf aktuell 81,1 Mio. Einwohnern wird somit eine Anzahl von 28–67 LHON-Neuerkrankungen pro Jahr geschätzt.

LHON kann bei beiden Geschlechtern auftreten, Männer erkranken jedoch mit einer vierfach höheren Wahrscheinlichkeit als Frauen [7]. Für die Dominanz der Erkrankung beim männlichen Geschlecht gibt es verschiedene Hinweise wie z. B. eine X-Chromosom-gebundene Anfälligkeit, die mit der mitochondrialen Mutation zum Verlust der Sehkraft führt, oder der Einfluss hormoneller Unterschiede zwischen den Geschlechtern auf die Mutationsausprägung [14].

Die charakteristische Symptomatik besteht oft zunächst aus einer unilateralen, im Verlauf von Wochen bis Monaten bilateralen, vornehmlich das zentrale Gesichtsfeld betreffenden Visusminderung [3]. Man unterscheidet zwischen der aktiven/akuten und der chronischen Phase:

- **Aktive/Akute Phase:** 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 [15].
- **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 [8]. Die Sehschärfe der betroffenen Augen nimmt in dieser Phase weiter ab und sinkt auf einen durchschnittlichen Endvisus unter 0,1 [5].

Nachdem eine Beeinträchtigung der Sehkraft begonnen hat, ist in Abhängigkeit von der vorliegenden Mutation 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 Patienten mit der Mutation 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 jedoch selten und in der Literatur finden sich hierzu nur Einzelfallberichte [2,5,11]. In den meisten Fällen bleibt die Sehschärfenherabsetzung 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
- Umweltgifte
- verschiedene Medikamente mit mitochondrialer oder ophthalmologischer Toxizität z. B. in den Indikationen HIV, Malaria, Krebs, Herz-Kreislauf-erkrankungen oder Epilepsie [3,9,14].

Bisher konnte Patienten nur durch supportive Behandlungsmaßnahmen, wie z. B. Sehhilfen und Vermeidung von Risikofaktoren, geholfen werden [14]. Es existiert bislang keine kurative Behandlung, die die LHON verhindern oder rückgängig machen kann. Das Arzneimittel Idebenon (Raxone®) ist daher die erste zugelassene Therapie in der Indikation LHON mit kurativem Ansatz. Es stellt ein ZNS-gängiges synthetisches Analogon des Ubichinon dar, welches bei der Energiegewinnung der Zelle von Bedeutung ist. Idebenon als kurzkettiges Benzochinon hat anti-oxidative Eigenschaften. Es wird angenommen, dass es Einfluss auf den Elektronentransfer in der mitochondrialen Atmungskette hat [5]. Idebenon kann Elektronen unter Umgehung des bei LHON-Patienten defekten Komplexes I der mitochondrialen Atmungskette direkt auf den Komplex III übertragen, was dem physiologischen Prozess entspricht. Dadurch wird die Energieversorgung in den retinalen Ganglienzellen wiederhergestellt [6]. Basierend auf diesem Wirkmechanismus scheint Idebenon die lebensfähigen, aber inaktivierten retinalen Ganglienzellen reaktivieren zu können [10].

2. Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Idebenon (Raxone®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Jugendliche und erwachsene Patienten mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie (LHON).

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotaler Studie

RHODOS: ‘A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of idebenone in the treatment of patients with Leber’s hereditary optic neuropathy’. Die pivotaler RHODOS-Studie (SNT-II-003) ist eine doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, parallele Phase-II-Studie, in der die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Idebenon in der zugelassenen Dosierung von 900 mg pro Tag bei Patienten mit LHON über einen Zeitraum von 24 Wochen untersucht wurde.

Supportive Studien

- **RHODOS Observational Follow-Up (RHODOS-OFU):** Bei dieser Studie handelt es sich um eine Beobachtungsstudie mit einer einmaligen Nachuntersuchung von Teilnehmern der pivotalen RHODOS-Studie. Die Nachuntersuchung fand im Median 30,1 Monate nach der letzten Untersuchung (Woche 24 der RHODOS-Studie) statt. Von den ursprünglich eingeschlossenen 85 Patienten in der RHODOS-Studie liegen für 60 Patienten in dieser Follow-up-Untersuchung Ergebnisse vor.
- **Expanded-Access-Programm (EAP):** Das international durchgeführte EAP ermöglicht es Patienten auf Nachfrage den Zugang zu Idebenon zur Behandlung der LHON zu erhalten, unabhängig vom nationalen Zulassungsstatus. In Europa, Australien und Neuseeland ist es als „Named Patient Programm“ etabliert. Die Behandlung mit Idebenon ist hierbei unter persönlicher Aufsicht registrierter Ärzte und unter den länderspezifischen Regularien möglich und hat als Ziel, verschiedene Daten zu den Patienten und der Behandlung zu erheben.
- **Case Record Survey (CRS):** Der CRS stellt eine Fallberichtsammlung dar und hat als Ziel, weitere klinische Daten über den natürlichen Krankheitsverlauf und den damit einhergehenden Verlust der Sehfähigkeit bei der LHON-Erkrankung zu erfassen. Er stellt eine Sammlung von Sehschärfe-Daten von 11 Zentren des European Vision

Institute Clinical Research Network (EVICR.net) dar. Die teilnehmenden Zentren wurden gebeten, ihre gesammelten Falldaten von allen LHON-Patienten (mit genetisch gesicherten Diagnosen) ohne Vorauswahl bereitzustellen.

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Idebenon (Raxone®) wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Idebenon (Raxone®)
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere der CHMP Assessment Report [2]
- Studienberichte inkl. Studienprotokolle und statistischem Analyseplan (SAP) der pivotalen RHODOS-Studie (sowohl Angaben aus den ursprünglichen Studienberichten/-protokollen von 2011 als auch Angaben aus überarbeiteten Dokumenten aus 2014)
- sofern erforderlich: Angaben aus dem RHODOS-OFU sowie dem EAP und dem CRS

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Idebenon basieren auf der Zulassungsstudie RHODOS, die einer detaillierten Datenextraktion unterzogen wurde. Die Studie, Baselinecharakteristika und Intervention werden in den Tabellen 1 bis 4 charakterisiert. Wesentliche Ergebnisse der supportiven Untersuchungen werden im Ergebnisteil dieser Nutzenbewertung separat beschrieben und, sofern relevant, in der Diskussion aufgegriffen. Eine detaillierte Datenextraktion erfolgte für die supportiven Untersuchungen nicht.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie RHODOS-Studie

Charakteristikum	Beschreibung
Design	Die pivotale Studie RHODOS (SNT-II-003) ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, parallele Phase-II-Studie. In der RHODOS-Studie wird die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Idebenon in der zugelassenen Dosierung von 900 mg pro Tag bei Patienten mit LHON untersucht.
Population	Jugendliche und erwachsene Patienten mit LHON Patienten wurden eingeschlossen, wenn alle folgenden Einschlusskriterien bei der 1. Untersuchung (Screening) erfüllt und bei der 2. Untersuchung (Studienbeginn) bestätigt wurden: <ul style="list-style-type: none"> • Alter: ≥ 14 und < 65 Jahre • Beeinträchtigung der Sehschärfe auf wenigstens einem Auge aufgrund von LHON • Erkrankungsbeginn 5 Jahre oder weniger vor dem Zeitpunkt der Studienbeginn-Messung • Bestätigung einer der drei mtDNA-Mutationen 11778G>A, 14484T>C oder

Charakteristikum	Beschreibung				
	<p>3460G>A zu > 60 % im Blut</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine andere Erklärung für die beeinträchtigte Sehfähigkeit Körpergewicht ≥ 45 kg Negativer Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter zu den Zeitpunkten Screening und Studienbeginn <p>Patienten wurden <u>ausgeschlossen</u>, wenn eines oder mehr der folgenden Ausschlusskriterien bei der 1. Untersuchung (Screening) oder der 2. Untersuchung (Studienbeginn) erfüllt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> Behandlung mit Ubichinon (Coenzym Q10) oder Idebenon innerhalb des letzten Monats vor Studienbeginn-Messung Schwangerschaft oder Stillzeit Wöchentlicher Alkoholkonsum von mindestens 35 Einheiten (Männer) bzw. 24 Einheiten (Frauen), 1 Einheit = 10 ml reiner Alkohol Gegenwärtiger Drogenkonsum Klinisch signifikante Anomalien der Hämatologie oder Biochemie einschließlich – aber nicht beschränkt auf – Erhöhung der „upper-limit of normal“ von mehr als 2-fach für Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) und Kreatinin Teilnahme an einer anderen klinischen Studie einer Prüfmedikation innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn-Messung Andere Faktoren, die nach Ansicht der behandelnden Ärzte eine Studienteilnahme ausschließen <p>Patienten, die <u>im Laufe der Studie</u> eines der folgenden Kriterien erfüllten, mussten daraufhin <u>ausgeschlossen</u> werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> Einnahme einer anderen Prüfmedikation während der Studiendauer Schwangerschaft Jeglicher medizinisch auffälliger Gesundheitszustand 				
Interventionen und Zahl der Patienten	<table border="1" data-bbox="560 1267 1243 1330"> <thead> <tr> <th data-bbox="560 1267 900 1301">Idebenon</th> <th data-bbox="908 1267 1243 1301">Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="560 1301 900 1330">N=55</td> <td data-bbox="908 1301 1243 1330">N=30</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die RHODOS-Studie schloss insgesamt 85 Patienten ein. Davon wurden 55 Patienten dem Interventions-Arm und 30 Patienten dem Placebo-Arm zugeordnet. Die Fallzahl wurde auf Basis folgender Annahmen berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sehschärfe: Änderung $-0,05 \pm 0,3$ logMAR in der Placebo-Gruppe und $-0,25 \pm 0,3$ logMAR in der Idebenon-Gruppe. Null-Hypothese: Es gibt keinen Unterschied in der Änderung der Sehschärfe zwischen den beiden Gruppen. 84 Patienten bieten 80%ige statistische Aussagekraft, die Null-Hypothese in einem zweiseitigen ungepaarten t-Test auf dem 5%-Niveau abzuweisen. 	Idebenon	Placebo	N=55	N=30
Idebenon	Placebo				
N=55	N=30				
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p><u>Studiendauer:</u> Die RHODOS-Studie hatte eine Studiendauer von 24 Wochen (Run-in: 2 Wochen, Behandlung: 6 Monate), in der die Patienten den Behandlungsrmen Idebenon oder Placebo im Verhältnis 2:1 zugeordnet wurden. Die Randomisierung wurde nach Krankengeschichte (Erkrankungsbeginn vor weniger oder mehr als einem Jahr) und nach Mutationstyp (11778G>A, 3460G>A und 14484T>C) stratifiziert.</p> <p><u>Ort der Durchführung:</u> Die Studie wurde in 3 klinischen Zentren in 3 Ländern durchgeführt: Deutschland, Großbritannien und Kanada (Zeitraum: 07.04.2007 – 19.02.2010). Die Patienten besuchten die Klinik für sechs ambulante Visiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> Screening-Visite innerhalb von 4 Wochen nach der Randomisierung 				

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierung/Studienbeginn-Visite (Visite 2) • Visite 3 nach 4-wöchiger Behandlung • Visite 4 nach 12-wöchiger Behandlung • Visite 5 nach 24-wöchiger Behandlung • Visite 6 (28 bis 35 Tage nach Absetzen des Arzneimittels) <p>Während des gesamten 24-wöchigen Behandlungszeitraums haben die Patienten ein Patiententagebuch geführt.</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Die beste Verbesserung der Sehschärfe in jeweils einem Auge des Patienten gemessen an der Veränderung in logMAR zwischen Studienbeginn und Woche 24.</p> <p><u>Wichtigster sekundärer Endpunkt:</u> Die Veränderung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen Behandlungsdauer (bestes Auge in Woche 24) im Vergleich zu Studienbeginn (bestes Auge bei Studienbeginn).</p> <p><u>Weitere sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Augen / Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR nach 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zu Studienbeginn • Veränderung der Sehschärfe des besten Auges des Patienten nach 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zu Studienbeginn • logMAR-Sehschärfe als kontinuierliche Variable in beiden Augen • Bei LHON-Patienten mit einem Auge $\leq 0,5$ logMAR bei Studienbeginn: der Anteil der Patienten, bei denen sich die Sehschärfe in dem ursprünglich am wenigsten betroffenen Auge auf 1,0 logMAR oder mehr verschlechtert • Veränderung der Skotom-Region bewertet mit Humphrey™ 24:2 Sichtfeldanalyse in beiden Augen als eine kontinuierliche Variable • Veränderung der retinalen Nervenfaserschichtdicke als eine kontinuierliche Variable in beiden Augen • Veränderung der Farbkontrastempfindlichkeit als eine kontinuierliche Variable in beiden Augen (in einer Untergruppe von Patienten) • Clinical Global Impression of Change (CGIC)-Veränderung nach 12 und 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zu Studienbeginn • Veränderung der Health-Related Quality of Life (HRQoL) gemessen anhand des Visual Function (VF)-14-Fragebogens • Veränderung der selbst berichteten allgemeinen Energieniveaus gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) nach 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zu Studienbeginn • Untersuchung der Beziehung zwischen Plasmaspiegel von Idebenon und Messungen der Wirksamkeit und Sicherheit <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil von Patienten mit (schweren) unerwünschten Ereignissen (UE) • Anteil von Patienten mit schwerwiegenden UE (SUE) • Therapieabbrüche aufgrund von UE <p><u>Neue Endpunkte/zusätzliche Post-hoc-Responder-Analysen im Vergleich zum Studienbericht 2011</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im primären und hauptsekundären Endpunkt • Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von Studienbeginn (Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR für Patienten mit „on-chart“-Sehschärfe1) zu Studienbeginn oder eine Verbesserung der „off-chart“-

Charakteristikum	Beschreibung
	Sehschärfe ²⁾ auf mindestens logMAR 1,6 für Patienten mit „off-chart“-Sehschärfe zu Studienbeginn) <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Augen mit einer klinisch relevanten Verbesserung (CRR) seit Studienbeginn • Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung (CRW) • Effektgröße von Veränderungen bei Patienten mit einer CRR • Anteil der Patienten, bei denen die beobachtete Verbesserung eine Verbesserung der besten Sehschärfe des Patienten war • Anteil der Patienten mit CRR vom Nadir der Sehschärfe (schlechteste Sehschärfe seit Studienbeginn) • Anteil der Augen mit klinisch relevanter Verbesserung vom Nadir der Sehschärfe • Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung
Subgruppenanalysen	Folgende Subgruppen waren im SAP der RHODOS-Studie prä-definiert (Stand 2011): <ul style="list-style-type: none"> • Mutationstyp • Krankheitsbeginn (≤ 1 Jahr; > 1 Jahr) • Raucherstatus [hat der Patient jemals geraucht (Ja / Nein), ist der Patient ein aktueller Raucher (Ja/Nein)] Subgruppenanalysen wurden beim primären und den ausgewählten sekundären Endpunkten durchgeführt. Gruppen konnten zusammengeführt werden, wenn sie weniger als 8 Patienten enthielten.

¹⁾ Patienten mit der Fähigkeit Buchstaben auf der EDTRS-Tafel lesen zu können.

²⁾ Patienten, die lediglich die Fähigkeit besaßen Finger zu zählen oder Handbewegungen und/oder Licht wahrnehmen zu können.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CRR: klinisch relevante Verbesserung; CRW: klinisch relevante Verschlechterung; HRQoL: health-related quality of life; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; VAS: visuelle Analogskala

Bei der in Tabelle 1 dargestellten pivotalen RHODOS-Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, parallele Phase-II-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Idebenon in der zugelassenen Dosierung von 900 mg/Tag über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen bei 85 jugendlichen und erwachsenen Patienten (≥ 14 und < 65 Jahre) mit LHON untersucht hat. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme Idebenon oder Placebo zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Krankheitsgeschichte und dem Mutationstyp. Die Studie wurde in drei Zentren in drei Ländern (Deutschland, Großbritannien und Kanada) durchgeführt (vgl. Tabellen 1 und 2 sowie Abbildung 1).

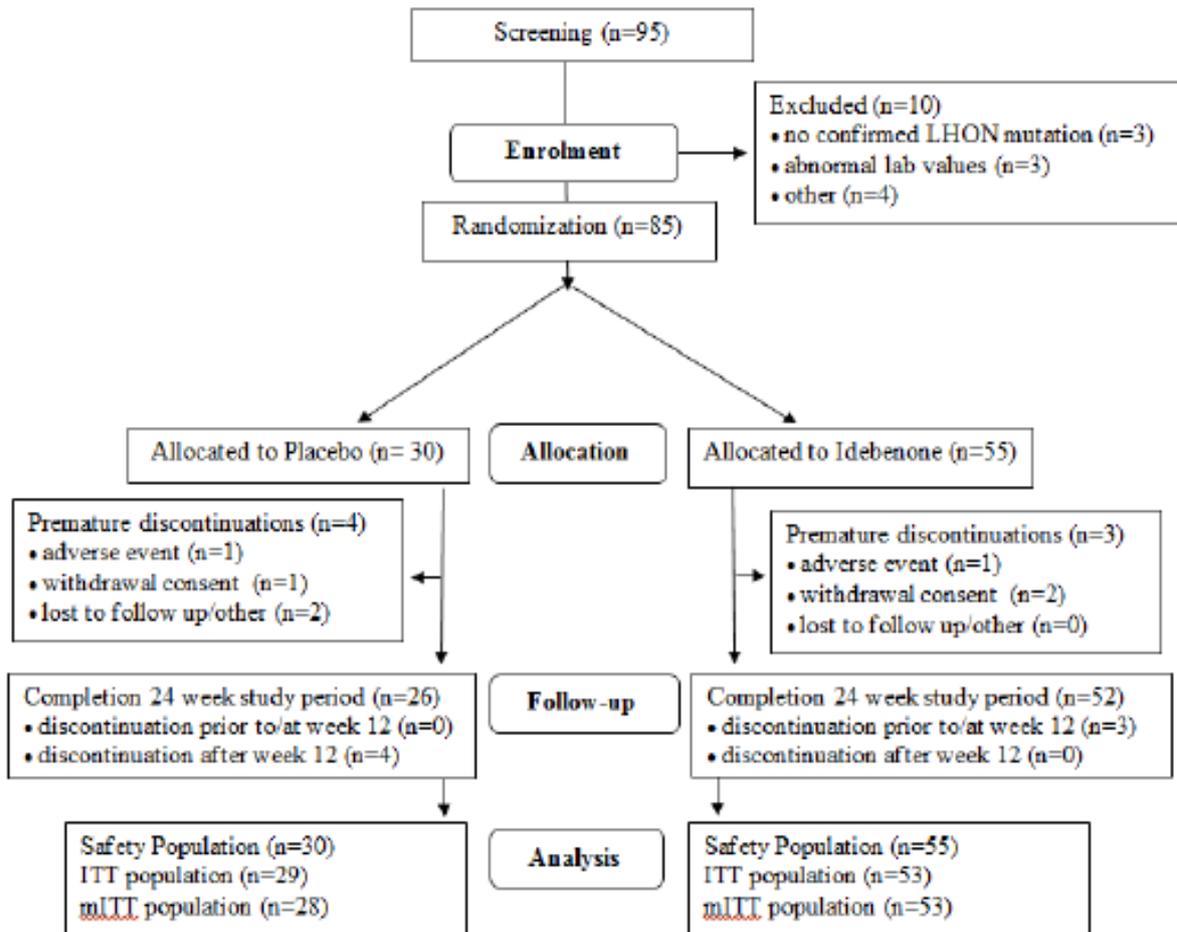


Abbildung 1: Flow-Chart der Patienten in RHODOS-Studie

Der primäre Endpunkt der Studie war definiert als „die beste Verbesserung der Sehschärfe“ in jeweils einem Auge des Patienten nach 24 Wochen. Den wichtigsten sekundären Endpunkt stellte die „Veränderung der besten Sehschärfe“ (bestes Auge in Woche 24) im Vergleich zu Studienbeginn (bestes Auge zu Studienbeginn) dar. Weitere sekundäre Endpunkte umfassten die Veränderung der Sehschärfe aller Augen sowie den Anteil der Patienten, bei denen sich die Sehschärfe in dem ursprünglich am wenigsten betroffenen Auge auf 1,0 logMAR oder mehr verschlechterte. Zudem wurde die Anzahl der Augen/Patienten, bei denen eine Verbesserung der Sehschärfe um mindestens 0,2 logMAR nach 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zu Studienbeginn vorlag, untersucht. Die Sicherheitsparameter wurden als Anteil an Patienten mit unerwünschtem/n Ereignis/en (UE), schwerwiegendem/n UE (SUE) und Therapieabbrüchen aufgrund UE erfasst. Weiterhin wurden post hoc Endpunkte bzw. Analysen mit dem überarbeiteten Studienbericht aufgenommen und durchgeführt. Eine vollständige Auflistung aller (inklusive der post hoc definierten) Endpunkte in der RHODOS-Studie ist Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in der RHODOS-Studie

Intervention	Kontrolle
3x täglich 2 Kapseln zu 150 mg per os	3x täglich 2 Kapseln per os
<p>Die Patienten jeder Behandlungsgruppe erhielten morgens, mittags und abends jeweils zwei Kapseln. Die Einnahme erfolgte kontinuierlich über 24 Wochen. Die Kapseln wurden zum Essen eingenommen.</p> <p>Die Patienten erhielten im Idebenon-Arm eine kontinuierliche Dosierung gemäß Fachinfo von 900 mg täglich per os. Es wurden 150mg-Kapseln bereitgestellt. Die Einnahme erfolgte dreimal täglich zu den Mahlzeiten, folglich jeweils 6 Kapseln pro Tag. Die Nachbeobachtungsphase (Follow-up) betrug 28 bis 35 Tage nach Absetzen des Arzneimittels.</p> <p>Der Vergleichsarm dieser Studie erhielt 3x täglich 2 Placebo-Kapseln per os.</p>	
<p>Vorab- und Begleitmedikation:</p> <p>Die Patienten durften keine Behandlung mit Ubichinon (Coenzym Q10) oder Idebenon innerhalb des letzten Monats vor Studienbeginn erhalten haben. Darüber hinaus waren keine Beschränkungen hinsichtlich einer vorherigen oder begleitenden Medikation festgelegt.</p> <p>Bei jeder Studienvisite wurden die Patienten bzw. Eltern/Erziehungsberechtigten nach einer zusätzlichen Einnahme von Medikamenten gefragt, einschließlich ‚over-the-counter‘-Medikamente (z. B. Vitamine) oder der Einnahme von alternativen Arzneimitteln. Diese galten als Begleitmedikation und wurden im Case Report Form (CRF) erfasst.</p>	

Die demografischen und Baseline-Charakteristika des Idebenon- und Placebo-Arms waren sowohl zwischen den Gruppen als auch zwischen den Studienpopulationen (Sicherheits-, Intention-to-treat (ITT-) und modifizierte ITT (mITT-)Population) insgesamt vergleichbar (siehe Abschnitt 2.5.4 für die Definition der Populationen). Die folgende Darstellung der Patientencharakteristika fokussiert sich auf die Sicherheits- bzw. ITT-Population. Alle Angaben zur mITT-Population werden, sofern relevante Abweichungen vorliegen, ergänzend beschrieben.

Insgesamt lag das durchschnittliche Alter der Patienten bei 33,7 Jahren, worunter der größte Anteil an Patienten männlich war (73 Patienten [85,9 %]). Fast alle Studienteilnehmer waren weiß bzw. kaukasischer Abstammung (83 Patienten [97,6 %]). Die Mehrheit der Patienten war vor Einschluss der Studie Raucher (33 Patienten [60 %] unter Idebenon und 18 Patienten [60 %] unter Placebo). 21 Patienten (38,2 %) unter Idebenon und 13 Patienten (43,3 %) unter Placebo rauchten während des Studienverlaufes. Insgesamt lag die durchschnittliche Anzahl an Packungen x Raucherjahre (definiert als: ‚consumption of one pack of 20 cigarettes per day for a year‘) leicht höher in der Placebo-Gruppe (siehe Tabelle 3). Die Zeit seit Beginn des Sehverlusts lag im Durchschnitt zwischen 22,8 und 23,7 Monaten, wobei zwischen 34,5 und 36,7 % der Patienten ein Auftreten der Symptome < 1 Jahr zuvor aufwiesen. Lediglich 7 Patienten hatten mindestens ein Auge mit einem logMAR-Wert von $\leq 0,5$ zu Baseline. Des Weiteren trugen die meisten Patienten eine 11778G>A-Mutation (67,3 % unter Idebenon und 66,7 % unter Placebo). Die durchschnittliche Sehschärfe zu Beginn der Studie lag zwischen 1,73–1,75 logMAR für beide Augen. 25 Patienten unter Idebenon (47,2 %) und 13 Patienten (46,4 %) unter Placebo hatten beide Augen „on-chart“. Eine vollständige Aufführung aller Charakteristika der jeweiligen Population findet sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Baseline-Charakteristika der Studienpopulation in der RHODOS-Studie

RHODOS-Studie	Sicherheitspopulation (SP) ¹⁾ (N=85)		mITT Population ³⁾ (N=81)	
	Idebenon (N=55)	Placebo (N=30)	Idebenon (N=53)	Placebo (N=28)
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD) Median (min;max)	33,8 (14,76) 30 (14;63)	33,6 (14,58) 28,5 (14;66)	33,7 (14,5) 30 (14;63)	33,0 (14,6) 27 (14,66)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	47 (85,5) 8 (14,5)	26 (86,7) 4 (13,3)	46 (86,8) 7 (13,2)	24 (85,7) 4 (14,3)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i> Kaukasier/Weiß Schwarz Andere	53 (96,4) 1 (1,8) 1 (1,8)	30 (100) 0 0	51 (96,2) 1 (1,9) 1 (1,9)	28 (100) 0 0
<i>Studienzentrum, n (%)</i> München Newcastle Montreal	32 (58,2) [ITT: 30 (54,5)] 17 (30,9) [ITT: 17 (30,9)] 6 (10,9) [ITT: 6 (10,9)]	12 (40) [ITT: 11 (36,7)] 13 (43,3) [ITT: 12 (43,3)] 5 (16,7) [ITT: 5 (16,7)]	30 (54,5) 17 (30,9) 6 (10,9)	10 (33,3) 13 (43,3) 5 (16,7)
<i>Größe (cm)</i> MW (SD)	175,64 (8,4)	174,42 (7,1)	175,8 (8,4)	174,3 (7,2)
<i>Gewicht (kg)</i> MW (SD)	74,52 (13,5)	75,78 (13,7)	74,9 (13,5)	75,4 (14,1)
<i>BMI (kg/m²)</i> MW (SD)	24,20 (4,4)	24,92 (4,4)	24,3 (4,4)	24,8 (4,5)
<i>mtDNA-Mutation, n (%)</i> 11778G>A 14484T>C 3460G>A	37 (67,3) 11 (20,0) 7 (12,7)	20 (66,7) 6 (20,0) 4 (13,3)	35 (66,0) 11 (20,8) 7 (13,2)	18 (64,3) 6 (21,4) 4 (14,3)
<i>Monate seit Beginn des Sehverlusts</i> MW (SD)	22,8 (16,2)	23,7 (16,4)	22,9 (16,5)	24,6 (16,6)
<i>Auftreten der Symptome < 1 Jahr zuvor, n (%)</i>	19 (34,5)	11 (36,7)	19 (35,8)	9 (32,1)
<i>Jemals Raucher, n (%)</i>	33 (60)	18 (60)	31 (58,5)	16 (57,1)
<i>Aktuell Raucher, n (%)</i> Ja Nein	21 (38,2) 34 (61,8)	13 (43,3) 17 (56,7)	19 (35,8) 34 (64,2)	12 (42,9) 16 (57,1)
<i>Niemals Raucher, n (%)</i>	22 (40)	12 (40)	22 (41,5)	12 (42,9)
<i>Abstinenzzeit für ehemalige Raucher in Jahren</i> MW (SD)	4,08 (6,6)	5,30 (8,9)	4,1 (6,6)	6,5 (9,8)

RHODOS-Studie	Sicherheitspopulation (SP) ¹⁾ (N=85)		mITT Population ³⁾ (N=81)	
	Idebenon (N=55)	Placebo (N=30)	Idebenon (N=53)	Placebo (N=28)
<i>Packungen x Raucherjahre (pack year)⁴⁾ in Jahren</i> MW (SD)	11,18 (11,6)	18,21 (23,1)	10,7 (10,9)	17,7 (24,4)
	ITT-Population ²⁾ (N=82)		mITT-Population ³⁾ (N=81)	
	Idebenon (N=53)	Placebo (N=29)	Idebenon (N=53)	Placebo (N=28)
<i>logMAR-Sehschärfe zu Studienbeginn⁵⁾, MW (SD)</i>				
rechtes Auge	1,75 (0,58)	1,73 (0,48)	1,75 (0,58)	1,77 (0,44)
linkes Auge	1,76 (0,59)	1,63 (0,60)	1,76 (0,59)	1,65 (0,59)
beide Augen (gepoolt)	1,75 (0,58)	1,68 (0,54)	1,75 (0,58)	1,71 (0,52)
<i>Patienten mit mind. einem Auge mit < 0,5 logMAR, n (%)</i>	5 (9,1)	2 (6,7)	5 (9,4)	2 (7,1)
<i>Verteilung logMAR zu Studienbeginn, n (%⁶⁾)</i>				
1 Auge logMAR ≥ 1,0	5 (9,4)	2 (6,9)	5 (9,4)	2 (7,1)
beide Augen logMAR ≥ 1,0	45 (84,9)	25 (86,2)	45 (84,9)	25 (89,3)
beide Augen logMAR < 1,0	3 (5,7)	2 (6,9)	3 (5,7)	1 (3,6)
<i>Augen „on-“ oder „off-chart“ (FC, HM und LP), n (%⁶⁾)</i>				
1 Auge „off- chart“	11 (20,8)	3 (10,3)	11 (20,8)	3 (10,7)
beide Augen „off-chart“	25 (47,2)	13 (44,8)	25 (47,2)	13 (46,4)
beide Augen „on-chart“	17 (32,1)	13 (44,8)	17 (32,1)	12 (42,9)

¹⁾ Umfasst alle randomisierten Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

²⁾ Alle Charakteristika zur Sehschärfe beziehen sich auf die ITT-Population. In der drei Patienten aufgrund von unzureichenden Daten zur Sehschärfe aus der Analyse ausgeschlossen wurden (Idebenon 53; Placebo: 29).

³⁾ Die Diskrepanz zwischen der Sicherheits-/ITT- und mITT-Population resultiert aus dem Ausschluss von drei Patienten (Idebenon 2; Placebo 1) aufgrund unzureichender Sehschärfedaten und von einem Patienten aufgrund einer Spontanheilung (siehe weitere Ausführungen in Abschnitt 2.5.4).

⁴⁾ Erläuterung für „pack year“: A pack year denotes consumption of one pack of 20 cigarettes per day for a year.

⁵⁾ Inklusive semi-quantitative Ergebnisse für CF: 2,0; HM: 2,3; LP: 2,6.

⁶⁾ Bezogen auf die Summe der genannten Patienten.

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; CF: Fingerzählen; HM: Handbewegung; LP: Lichtwahrnehmung; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Patienten mit Merkmal; SD: Standardabweichung;

Der Anteil an Begleitmedikationen war insgesamt zwischen den Gruppen vergleichbar. Darunter wurden in beiden Gruppen (basierend auf ATC-Klasse) insbesondere Arzneimittel zur oralen Einnahme beobachtet (61,8 % unter Idebenon vs. 66,7 % unter Placebo). Diese betrafen vor allem Anilide (30,9 % unter Idebenon vs. 33,3 % unter Placebo) und Propionsäurederivate (12,7 vs. 10,0 %). Eine Darstellung an Arzneimitteln, welche von ≥ 2 Patienten in einem der Studienarme eingenommen wurden, findet sich in Tabelle 4.

Tabelle 4: Begleitmedikation, die bei ≥ 2 Patienten in einem der Studienarme nach Beginn der RHODOS-Studie eingenommen wurden (nach ATC-Klasse; alle randomisierten Patienten)

Begleitmedikation¹⁾	Idebenon (N=55) n (%)	Placebo (N=30) n (%)
Anilide	17 (30,9)	10 (33,3)
Propionsäurederivative	7 (12,7)	3 (10,0)
Salicylsäure und Derivate	2 (3,6)	3 (10,0)
Opiumalkaloide und Derivate	4 (7,3)	0
Antibiotika	3 (5,5)	1 (3,3)
Protonenpumpeninhibitoren	3 (5,5)	1 (3,3)
Penicilline mit erweitertem Spektrum	2 (3,6)	2 (6,7)
Piperazinderivate	0	4 (13,3)
Antipropulsiva	3 (5,5)	0
Kombination von Penicilline, einschließlich Beta- Lactamase-Inhibitor	3 (5,5)	0
Ascorbinsäure (Vitamin C), pur	2 (3,6)	1 (3,3)
Husten- und Erkältungsmittel	2 (3,6)	1 (3,3)
Andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung	2 (3,6)	1 (3,3)
Aminoalkylether	1 (1,8)	2 (6,7)

¹⁾ Zahlen identisch zwischen originalem Studienbericht (2011) und überarbeitetem Studienbericht (2014).

2.5 Endpunkte und Erhebungsinstrumente

2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Idebenon hat der pU die Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen herangezogen. Die Erfassung der Sehschärfe wird in der Kategorie Morbidität als zentraler Endpunkt bei LHON-Patienten eingeschätzt und stellt somit einen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt dar. Die Sehschärfe wird vom pU anhand verschiedener Operationalisierungen inklusive unterschiedlicher Schwellenwerte erhoben. Insgesamt ist eine breite Erfassung der Sehschärfe im Hinblick auf eine möglichst vollständige und ganzheitliche Sicht auf den Endpunkt zu begrüßen. Es ist jedoch notwendig die Gleichwertigkeit und Sinnhaftigkeit der verschiedenen Operationalisierungen zu prüfen. Weitere Angaben zur Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte inklusive einer Einschätzung zur Erhebung und der entsprechenden Patientenrelevanz sind, sofern relevant, in Tabelle 8 dargestellt.

Mit der Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte zur Sehschärfe wird in der vorliegenden Nutzenbewertung in folgenden Punkten von den Angaben des pU abgewichen:

- Der Endpunkt bezüglich des Anteils an Patienten mit einer CRW wurde im Dossier des pU nicht berücksichtigt. Nach Angaben des pU wird dieser Parameter bereits durch den

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Idebenon (Raxone®)

Endpunkt der CRR abgedeckt (inverse Analyse) und generiert somit keine Mehraussage. Unter Berücksichtigung der jeweiligen Operationalisierung erfassen die beiden Endpunkte jedoch unterschiedliche Aspekte. Zudem ist beispielsweise neben der Erhebung von Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung die Erfassung, wie viele Patienten sich trotz aktiver Behandlung klinisch relevant verschlechtert haben, durchaus von Bedeutung. Der Anteil Patienten mit einer CRW wird somit in der Nutzenbewertung dargestellt und unter der Kategorie Morbidität bewertet.

- Endpunkte bezüglich einer Veränderung der Sehschärfe aller Augen und der Anteil Patienten mit einer CRR vom Nadir der Sehschärfe werden nicht in dieser Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Veränderung der Sehschärfe aller Augen stellt lediglich eine Aufsummierung dar, in der jedes Auge unabhängig (d. h. nicht als Augenpaar) betrachtet wird. Bei der Erfassung des Endpunktes zum Anteil Patienten mit einer CRR vom Nadir fehlt vor allem ein Bezug zur Sehschärfe des Patienten zu Studienbeginn. Zudem kann der Nadir bei jedem Patienten unterschiedlich liegen und ist somit sehr individuell. Die Interpretierbarkeit der Ergebnisse der beiden Endpunkte wird insgesamt als fraglich angesehen und die Patientenrelevanz als unklar eingeschätzt.
- Die Erhebung der Mortalität unter den Wirksamkeitsparametern war kein Endpunkt in der RHODOS-Studie. Dementsprechend liegen für diese Kategorie keine Daten vor, sodass dieser Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung keinen gesondert berücksichtigten Endpunkt darstellt. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass im Rahmen der Sicherheitsauswertung Todesfälle miterfasst wurden und somit entsprechend dargestellt werden.
- Die Erfassung der Lebensqualität war ein prä-definierter sekundärer Endpunkt. Daten zur Lebensqualität gemessen anhand des VF-14-Fragebogens liegen im Studienbericht vor, wurden jedoch im Dossier des pU nicht zur Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen. Dies wird damit begründet, dass die Lebensqualität über die Sehschärfe-Endpunkte bereits abgedeckt sei, da die Sehschärfe für den Patienten unmittelbare Auswirkungen auf die Qualität seines täglichen Lebens habe. Die direkte Erfassung der Lebensqualität anhand geeigneter Lebensqualitätsinstrumente ist jedoch unmittelbar patientenrelevant. Daher wird dieser Endpunkt ebenfalls in der Nutzenbewertung ergänzend berücksichtigt. Weitere Angaben zur Validität und Einschätzung der Erhebung der Lebensqualität anhand des VF-14-Fragebogens finden sich in Tabelle 10.

Eine tabellarische Darstellung der Endpunkte und deren Berücksichtigung ist der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 5: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Die beste Verbesserung der Sehschärfe in jeweils einem Auge des Patienten zwischen Studienbeginn und Woche 24 ¹⁾	Morbidität	•	•
Die Veränderung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen Behandlungsdauer (bestes Auge in Woche 24) im Vergleich zum Studienbeginn (bestes Auge bei Studienbeginn) ²⁾		•	•
Veränderung der Sehschärfe des besten Auges des Patienten nach 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zu Studienbeginn ³⁾		•	•
Veränderung der Sehschärfe aller Augen ⁴⁾		•	X
Anteil der Patienten/Augen mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR		•	•
Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR		•	•
Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (CRR) seit Studienbeginn ⁵⁾		•	•
Anteil der Patienten mit CRR vom Nadir der Sehschärfe (schlechteste Sehschärfe seit Studienbeginn) ⁵⁾		•	X
Responderanalyse für Patienten mit „off-chart“-Sehschärfe zu Studienbeginn ⁵⁾		•	•
Farbkontrastsensitivität ⁶⁾		•	•
Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung (CRW)		X	•
Veränderung der HRQoL gemessen anhand des VF-14-Fragebogens	Lebensqualität	X	•
Anteil von Patienten mit UE	Sicherheit	•	•
Anteil von Patienten mit SUE		•	•
Therapieabbrüche aufgrund von UE		•	•

• bewertungsrelevant; X nicht bewertungsrelevant

¹⁾ Primärer Endpunkt.

²⁾ Definiert als wichtigster sekundärer Endpunkt.

³⁾ Im Protokoll definiert als „change in the patient's best logMAR VA between Baseline and Week 24“.

⁴⁾ Es werden jeweils die Augenpaare aufsummiert.

⁵⁾ Post-hoc-Analyse.

⁶⁾ Dieser Endpunkt wurde monozentrisch erhoben (Studienzentrum München).

Abkürzungen: CRR: klinisch relevante Verbesserung; CRW: klinisch relevante Verschlechterung; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se,

2.5.2 Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
RHODOS-Studie	Ja	Ja	Ja	Ja	Unklar ¹⁾	Unklar ²⁾	Niedrig

¹⁾ Es liegt möglicherweise eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hinsichtlich der Neuauswertungen der post hoc eingeführten mITT-Population vor.

²⁾ Die ITT-Population war definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Es lagen jedoch für drei Patienten (Idebenon: 2, Placebo: 1) zu Baseline oder zu Woche 24 keine ausreichenden Sehschärfe-Endpunkte vor. Diese Patienten wurden bei den Analysen zu den Sehschärfe-Endpunkten ausgeschlossen.

Bei der RHODOS-Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-II-Studie. Patienten wurden randomisiert, indem sie den Behandlungsarmen Idebenon oder Placebo im Verhältnis 2:1 zugeordnet wurden. Die Randomisierung war nach Krankengeschichte (Erkrankungsbeginn vor weniger oder mehr als einem Jahr) und nach Mutationstyp (11778G>A, 3460G>A oder 14484T>C) stratifiziert. Für jedes der sechs Strata wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste mit Zuweisungen auf Idebenon oder Placebo im richtigen Verhältnis und in zufälliger Reihenfolge erstellt. Die Randomisierung wurde zentralisiert von der Biometrical Practice (BIOP) AG (Basel, Schweiz) durchgeführt. Jedem randomisierten Patienten wurde die nächste verfügbare Behandlung auf der Randomisierungsliste zugeordnet. Der Untersuchungsstandort wurde nur über die Medikamenten-Kit-Nummer informiert, um eine Beibehaltung der Verblindung sicherzustellen. Die Patienten und alle bei der Durchführung der Studie beteiligten Personen (Prüfer, Mitarbeiter der Untersuchungsstelle, Monitore und Sponsor) wurden für die Behandlung verblindet. Die Untersuchungsstandorte, der Sponsor, das Data and Safety Monitoring Board und jedes Auftragsforschungsinstitut, die an der Studiendurchführung beteiligt waren, wurden mit Code-Break-Karten ausgestattet. Jede Karte wurde mit der Patienten-/Medikamenten-Kit-Nummer markiert und die Behandlungsidentifikation (Idebenon oder Placebo) wurde unter einem Siegel verborgen. Die Medikamenten-Kits und Flaschen wurden verblindet mit einer Chargennummer beschriftet. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden im Rahmen der vorliegenden Bewertung nicht identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingeschätzt (siehe Tabelle 6). Das Verzerrungspotenzial der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte wird in

Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Verzerrungspotenzial der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der RHODOS-Studie

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial
Morbidität					
Die beste Verbesserung der Sehschärfe (<i>primärer Endpunkt</i>)	Ja	Unklar ¹⁾	Unklar ²⁾	Unklar ³⁾	Hoch
Die Veränderung der besten Sehschärfe (<i>sekundärer Hauptendpunkt</i>)	Ja	Unklar ¹⁾	Unklar ²⁾	Unklar ³⁾	Hoch
Veränderung der Sehschärfe des besten Auges des Patienten	Ja	Unklar ¹⁾	Unklar ²⁾	Unklar ³⁾	Hoch
Anteil der Patienten/Augen mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR	Ja	Unklar ¹⁾	Unklar ²⁾	Unklar ³⁾	Hoch
Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR	Ja	Unklar ¹⁾	Unklar ²⁾	Unklar ³⁾	Hoch
Anteil der Patienten mit einer CRR seit Studienbeginn	Ja	Nein ⁴⁾	Unklar ²⁾	Ja ^{3,5)}	Hoch
Anteil der Patienten mit einer CRW seit Studienbeginn	Ja	Nein ⁴⁾	Unklar ²⁾	Ja ^{3,5)}	Hoch
Responderanalyse für Patienten mit „off-chart“-Sehschärfe zu Studienbeginn	Ja	Nein ⁴⁾	Unklar ²⁾	Ja ^{3,5)}	Hoch
Farbkontrastsensitivität	Ja	Unklar ¹⁾	Unklar ²⁾	Ja ^{3,6)}	Hoch
Lebensqualität					
Veränderung der HRQoL gemessen anhand des VF-14-Fragebogens	Ja	Unklar ¹⁾	Nein	Unklar ³⁾	Niedrig
Sicherheit					
Anteil Patienten mit UE	Ja	Ja	Nein	Unklar ³⁾	Niedrig
Anteil Patienten mit SUE	Ja	Ja	Nein	Unklar ³⁾	Niedrig
Therapieabbrüche aufgrund von UE	Ja	Ja	Nein	Unklar ³⁾	Niedrig

- ¹⁾ Die ITT-Population war definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es lagen jedoch für drei Patienten (Idebenon: 2, Placebo: 1) zu Baseline oder zu Woche 24 keine ausreichenden Sehschärfedaten vor. Diese Patienten wurden bei den Primäranalysen zu den Sehschärfe-Endpunkten ausgeschlossen.
- ²⁾ Es liegt möglicherweise eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hinsichtlich der Neuauswertungen der post hoc eingeführten mITT-Population vor. Bei dieser nachträglich eingeführten Analysepopulation wurde ein weiterer Patient (Spontanheiler) aus der Analyse ausgeschlossen.
- ³⁾ Es wurde in der Studie keine stratifizierte Randomisierung hinsichtlich der drei Zentren durchgeführt. Zudem stellte dieser Faktor keine Variable in den durchgeführten Analysemodellen (ANCOVA) dar.
- ⁴⁾ Die Auswertung liegt nur für die mITT-Population vor.
- ⁵⁾ Der Endpunkt wurde post hoc erhoben.
- ⁶⁾ Diese Auswertung liegt nur für eine Subgruppe (Patienten des Studienzentrums in München) vor.

Abkürzungen: CRR: klinisch relevante Verbesserung; CRW: klinisch relevante Verschlechterung; HRQoL: health-related quality of life; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se

2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 8 bis 11.

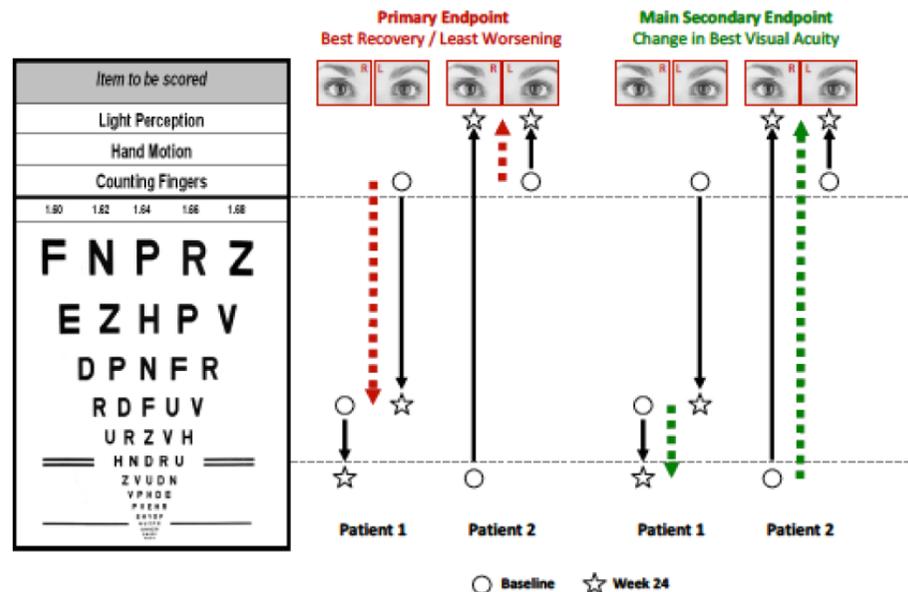
Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte zur Sehschärfe in der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Beste Verbesserung der Sehschärfe (primärer Endpunkt)	<p>Operationalisierung und Erhebung seitens des pU: Die beste Verbesserung der Sehschärfe („Visual Acuity“, VA) war definiert als die beste Verbesserung der Sehschärfe in jeweils einem Auge des Patienten gemessen an der Veränderung in logMAR zwischen Studienbeginn und Woche 24. Die Sehschärfe beider Augen wurde bei Screening, Studienbeginn/Visite 2 und Visite 3, 4, 5 und 6 beurteilt. Bei jeder Visite sollte eine optimale Sicht auf 4 m erreicht werden. Bei der Messung der Sehschärfe des rechten Auges wurde das linke Auge abgedeckt. Der Patient wurde aufgefordert, langsam, Buchstabe für Buchstabe auf der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS-) Sehprobentafel 1 zu lesen. Wenn ein Buchstabe richtig gelesen wurde, wurde das von dem Prüfer auf dem Bewertungsbogen (identisch mit dem Tafel-Layout) angegeben. Das Lesen eines bestimmten Buchstaben wurde nur einmal erlaubt. Wenn der Patient Schwierigkeiten hatte, wurde er aufgefordert zu raten. Der Abstand zur Tafel betrug 4 m. Wenn jedoch mindestens 20 Buchstaben nicht korrekt aus 4 m gelesen wurden, wurde der Abstand des Patienten zur Tafel auf 1 m reduziert und der logMAR-Wert umfasste das Lesen der 1-Meter-Zeile. Sollte der Patient nicht in der Lage sein, alle Buchstaben zu lesen, erfasste der Prüfer, ob die Sehschärfe auf Fingerzählen, Handbewegung oder Lichtwahrnehmung reduziert war. Das linke Auge wurde dann auf die gleiche Weise unter Verwendung von Sehprobentafel 2 getestet.</p> <p>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben: Nach Angaben des pU wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt gewählt, um für jeden Patienten das Auge zu bewerten, welches die größte positive Veränderung der Sehschärfe erfährt. Allgemein schätzt der pU alle ausgewählten Wirksamkeitsendpunkte zur Sehschärfe als patientenrelevant ein. In seinem Dossier wird dazu ausgeführt: „<u>Alle ausgewählten ophthalmologischen Wirksamkeitsendpunkte</u> sind jene, die eine Bewertung des für die betroffenen Patienten medizinisch relevanten Behandlungseffekts von Idebenon zulassen. Die Beeinträchtigung des Sehens bei LHON resultiert aus einem Zentralskotom, welches sich auf die Sehschärfe auswirkt. Daher ist die Sehschärfe bei der Erkrankung LHON unmittelbar patientenrelevant – sie betrifft fast alle Alltagstätigkeiten.“</p> <p>Einschätzung der Definition und Erhebung des Endpunkts: Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar. Die Erhebung wird als adäquat eingeschätzt.</p> <p>Einschätzung Validität und Patientenrelevanz: Siehe allgemeine Ausführungen in Abschnitt 2.5.1.</p>
Veränderung der besten Sehschärfe (wichtigster sekundärer Endpunkt)	<p>Operationalisierung und Erhebung seitens des pU: Die Veränderung der besten Sehschärfe war definiert als die Veränderung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen Behandlungsdauer (bestes Auge in Woche 24) im Vergleich zu Studienbeginn (bestes Auge bei Studienbeginn). Zur Erhebung siehe Ausführungen zum primären Endpunkt.</p> <p>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben: Insgesamt sind laut pU alle ophthalmologischen Wirksamkeitsendpunkte bei Patienten mit LHON als patientenrelevant anzusehen. Darüber hinaus wird ausgeführt, dass der primäre Wirksamkeitsendpunkt gewählt wurde, um für jeden Patienten das Auge zu bewerten,</p>

Morbidität

welches die größte positive Veränderung der Sehschärfe erfährt. Als Beispiel wird folgendes Szenario dargestellt (siehe dazu Abbildung 2): „Bei Patient 1 verbessert sich die Sehschärfe des linken Auges stärker als die des rechten, daher würde hier der Wert für das linke Auge in die Analyse eingehen (breit gestrichelter Pfeil). Das linke Auge von Patient 1 ist noch immer bei einem logMAR von $> 1,0$ und wird trotz der größten Verbesserung in die Kategorie „offiziell blind“ eingestuft. Die Veränderung des rechten Auges hat sich von „RDFUV“ auf ein Level von $< 1,0$ logMAR verbessert, was für den Patienten bedeutet, dass er nicht mehr offiziell blind ist.“

Der pU führt aus, dass die klinische Bedeutsamkeit dieser Veränderung jedoch durch den primären Endpunkt nicht ausgedrückt wird. Zusätzlich wird im Falle von ausgebliebener Verbesserung die geringste Verschlechterung für den primären Endpunkt ausgewertet. Sollte sich, wie bei einem weiteren Beispiel, bei einem Patienten das rechte Auge von $0,8$ logMAR zu komplett blind verschlechtern, wird dies ebenfalls nicht über den primären Endpunkt detektiert. Es wurde daher der sekundäre Endpunkt „Veränderung der besten Sehschärfe“ definiert, der sowohl einen Gewinn der Sehschärfe als auch dessen kompletten Verlust erfasst.



Primärer Endpunkt: Beste Verbesserung der Sehschärfe, sekundärer Endpunkt: Veränderung der besten Sehschärfe, BL = baseline/Studienbeginn, Week 24 = Woche 24, breit gestrichelte Linie ist der Wert, der in die jeweilige Analyse einget. [10, Abbildung 3]

Morbidität	
	<p><i>Abbildung 2: Präspezifizierte Endpunkte (primärer und wichtigster sekundärer Endpunkt)</i></p> <p>Einschätzung der Definition und Erhebung des Endpunkts: Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar. Die Erhebung wird als adäquat eingeschätzt.</p> <p>Einschätzung Validität und Patientenrelevanz: Siehe allgemeine Ausführungen in Abschnitt 2.5.1.</p>
Veränderung der Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn¹⁾	<p>Operationalisierung und Erhebung seitens des pU: Die Veränderung der Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn war definiert als die Veränderung des Auges, das zu Studienbeginn die beste Sehschärfe aufwies, gemessen in Woche 4, 12 und 24. Zur Erhebung siehe Ausführungen zum primären Endpunkt.</p> <p>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben: Insgesamt sind laut pU alle ophthalmologischen Wirksamkeitsendpunkte bei Patienten mit LHON als patientenrelevant anzusehen.</p>
	<p>Einschätzung der Definition und Erhebung des Endpunkts: Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar. Die Erhebung wird als adäquat eingeschätzt.</p> <p>Einschätzung Validität und Patientenrelevanz: Siehe allgemeine Ausführungen in Abschnitt 2.5.1.</p>
Anteil Patienten/Augen mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR	<p>Operationalisierung und Erhebung seitens des pU: Der Anteil Patienten/Augen mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR war definiert als Anzahl der Patienten/Augen, bei denen eine Verbesserung der Sehschärfe (mindestens 0,2 logMAR) nach 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zu Studienbeginn eingetreten ist. Es wurden Anteile der Patienten zu den Endpunkten „Beste Verbesserung der Sehschärfe“ (primäre Endpunkt), Verbesserung in „Beste Sehschärfe“ (sekundärer Hauptendpunkt) sowie Verbesserung der Sehschärfe für alle Augen (unabhängig voneinander berücksichtigt) kalkuliert. Zur Erhebung siehe Ausführungen zum primären Endpunkt.</p> <p>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben: Insgesamt sind laut pU alle ophthalmologischen Wirksamkeitsendpunkte bei Patienten mit LHON als patientenrelevant anzusehen. Darüber hinaus finden sich in den Unterlagen des pU keine weiteren Ausführungen zur Relevanz dieses Endpunktes.</p>
	<p>Einschätzung der Definition und Erhebung des Endpunkts: Insgesamt ist die Operationalisierung des Endpunktes nachvollziehbar. Die Erhebung wird als adäquat eingeschätzt. Weitere Angaben zur Validität des gewählten Schwellenwertes siehe Ausführungen zur Einschätzung der Validität und Patientenrelevanz.</p> <p>Einschätzung Validität und Patientenrelevanz: Der pU hat für die Darstellung des Endpunktes der Sehschärfe eine Responderauswertung mit einer Schwelle von $\geq 0,2$ logMAR (entsprechend ≥ 2 Zeilen bzw. 10 Buchstaben ETDRS) herangezogen. Ausführungen zur Patientenrelevanz hinsichtlich der</p>

Morbidität	Sehschärfe sind Abschnitt 2.5.1 zu entnehmen. Eine dem Endpunkt zugrundeliegende Publikation zur Validierung der klinischen Relevanz des Responderkriteriums ist den Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Daher kann nicht abschließend beurteilt werden, ob der gewählte Schwellenwert eine für den Patienten relevante Änderung darstellt.
Anteil Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR	<p>Operationalisierung und Erhebung seitens des pU: Der Anteil Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR war definiert als der Anteil der Patienten, bei denen sich die Sehschärfe in dem ursprünglich am wenigsten betroffenen Auge auf 1,0 logMAR oder mehr bei LHON-Patienten mit einem Auge $\leq 0,5$ logMAR bei Studienbeginn, verschlechtert. Zur Erhebung siehe Ausführungen zum primären Endpunkt.</p> <p>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben: Insgesamt sind laut pU alle ophthalmologischen Wirksamkeitsendpunkte bei Patienten mit LHON als patientenrelevant anzusehen.</p> <p>Einschätzung der Definition und Erhebung des Endpunkts: Insgesamt ist die Operationalisierung des Endpunktes nachvollziehbar. Die Erhebung wird als adäquat eingeschätzt. Weitere Angaben zur Validität des gewählten Schwellenwertes siehe Ausführungen zur Einschätzung der Validität und Patientenrelevanz.</p> <p>Einschätzung Validität und Patientenrelevanz: Der pU hat für die Darstellung des Endpunktes der Sehschärfe, eine weitere Responderauswertung mit einer Schwelle $\geq 1,0$ logMAR hinsichtlich einer Verschlechterung der Sehschärfe herangezogen. Ausführungen zur allgemeinen Patientenrelevanz hinsichtlich der Erfassung der Sehschärfe sind Abschnitt 2.5.1 zu entnehmen. Eine Begründung für die Auswahl dieses Grenzwertes wird nicht gegeben. Dem Dossier des pU ist lediglich aus folgender Ausführung die Bedeutung dieser gewählten Grenze zu entnehmen: „Bei abnehmendem Visus werden die logMAR-Werte größer, wobei die Grenze zur Blindheit bei 1,0 logMAR liegt.“ Eine dem Endpunkt zugrundeliegende Publikation zur Validierung der klinischen Relevanz dieses Schwellenwertes ist den Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Es bleibt daher unklar, ob das gewählte Responskriterium eine für den Patienten relevante Änderung darstellt.</p>
Anteil Patienten mit CRR seit Studienbeginn (post hoc)	<p>Operationalisierung und Erhebung seitens des pU: Der Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (CRR) seit Studienbeginn war definiert als Anteil an Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung in der Zeit seit Studienbeginn (Verbesserung um mindestens logMAR 0,2 für Patienten mit „on-chart“-Sehschärfe zu Studienbeginn oder eine Verbesserung der „off-chart“-Sehschärfe auf mindestens 1,6 logMAR). CRR wurde wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für jede „off-chart“-Sehschärfe-Kategorie (Fingerzählen, Handbewegung, Lichtwahrnehmung) zu Studienbeginn ist CRR definiert als die Fähigkeit, mindestens 5 Buchstaben auf der ETDRS-Sehprobentafel bei der letzten Bewertung post-Studienbeginn zu lesen. • Bei Patienten mit Sehschärfe „on-chart“ zum Studienbeginn ist CRR definiert als die Fähigkeit, mindestens 10 weitere Buchstaben auf der ETDRS-Sehprobentafel zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung post-Studienbeginn im Vergleich zum Studienbeginn zu lesen. <p>Beschreibung zur Erhebung siehe primären Endpunkt.</p> <p>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</p>

Morbidität	
	<p>Insgesamt sind laut pU alle ophthalmologischen Wirksamkeitsendpunkte bei Patienten mit LHON als patientenrelevant anzusehen. Zusätzlich führt der pU in seinem Dossier aus, dass das primäre Zielkriterium entwickelt wurde, um für jeden Patienten die positive Veränderung der Sehschärfe zu beurteilen, jedoch damit nicht die Verschlechterung der Sehschärfe oder die klinische Relevanz der Verbesserung berücksichtigt wird. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass eine Responderauswertung von der European Medicines Agency (EMA) hinsichtlich einer besseren Interpretation der Ergebnisse zur Sehschärfe als hilfreich erachtet und empfohlen wurde. Aus diesem Grund wurde vom pU post hoc eine Analyse zum Anteil an Patienten mit einer CRR durchgeführt.</p>
	<p>Einschätzung der Definition und Erhebung des Endpunkts: Die Erhebung wird als adäquat eingeschätzt. Zur Operationalisierung des Endpunktes siehe Ausführungen zur Einschätzung der Validität und Patientenrelevanz.</p> <p>Einschätzung Validität und Patientenrelevanz: Ausführungen zur allgemeinen Patientenrelevanz hinsichtlich der Erfassung der Sehschärfe sind Abschnitt 2.5.1 zu entnehmen. Der Endpunkt wurde post hoc definiert und nur für die mITT-Population durchgeführt. Es ist darauf hinzuweisen, dass bereits im ursprünglichen SAP und Studienbericht Responderanalysen geplant waren. Die dabei gewählte Definition einer Verbesserung umfasste jedoch nur eine allgemeine Besserung um einen logMAR-Wert von 0,2. Ergänzende Post-hoc-Analysen sollten insgesamt mit Vorsicht interpretiert werden. Zur Begründung der gewählten Responderkriterien wird die Quelle von Carelli et al. (2011) herangezogen. Dabei handelt es sich um die Darstellung einer retrospektiven Kohortenstudie, in der 44 Idebenon-behandelte LHON-Patienten mit 59 unbehandelten LHON-Patienten verglichen wurden: "Recovery of visual acuity was considered for patients or eyes (some patients recovered vision in only one eye) with a gain of at least two lines on Snellen acuity or a change from 'off chart' to 'on chart', as previously established" [1]. In dieser Studie wurden die oben genannten Responderkriterien angewendet. Weitere Ausführungen bzw. dem Endpunkt zugrundeliegende Publikationen bezüglich einer Validierung der klinischen Relevanz finden sich in den Studienunterlagen des pU nicht. Insgesamt kann die zusätzliche Auswertung zwar als sachgerecht eingeschätzt werden, sollte jedoch nur als unterstützend für die Darstellung der Patientenrelevanz gesehen werden. Solange keine Validierungsstudien für eine Minimal Important Difference (MID) in Bezug auf Response bei LHON-Patienten vorliegen, bleibt die klinische Relevanz unklar.</p>
Anteil Patienten mit CRW (post hoc)	<p>Operationalisierung und Erhebung seitens des pU: Verschlechterung definiert als der umgekehrte Fall einer Verbesserung (Verbesserung = mindestens logMAR 0,2 für Patienten mit „on-chart“-Sehschärfe zu Studienbeginn oder eine Verbesserung der „off-chart“-Sehschärfe auf mindestens 1,6 logMAR für Patienten mit „off-chart“-Sehschärfe zu Studienbeginn).</p> <p>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben: Dieser Endpunkt wurde vom pU zur Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht herangezogen und demnach nicht im Dossier dargestellt. Begründet wird dies dadurch, dass dieser Parameter bereits durch die Erfassung/Analyse des Endpunktes CRR abgedeckt sei. Da es sich nach Angaben der pU lediglich um eine umgekehrt durchgeführte Analyse handele, wird diesem Endpunkt keine Mehraussage zugesprochen. Siehe Ausführungen in Abschnitt 2.5.1.</p>

Morbidität	<p>Einschätzung der Definition und Erhebung des Endpunkts: Siehe Endpunkt CRR.</p> <p>Einschätzung der Validität und Patientenrelevanz: Ausführungen zur allgemeinen Patientenrelevanz hinsichtlich der Erfassung der Sehschärfe sind Abschnitt 2.5.1 zu entnehmen. Der Endpunkt wurde post hoc definiert und nur für die mITT-Population durchgeführt. Ergänzende Post-hoc-Analysen sollten insgesamt mit Vorsicht interpretiert werden. Die Verschlechterung wurde definiert als der umgekehrte Fall einer Verbesserung. Zur Einschätzung der Validität der gewählten Responderkriterien siehe daher Ausführungen zum Endpunkt CRR.</p>
Responder-analyse für Patienten mit „off-chart“-Sehschärfe zu Studienbeginn (post hoc)	<p>Operationalisierung und Erhebung seitens des pU: Im Dossier finden sich folgende Angaben: „Patienten mit besonders schwerer Fehlsichtigkeit haben keinen quantifizierbaren Wahrnehmungsfähigkeitswert, das heißt, sie sind „off“ und nicht mehr auf der logMAR Skala. Das Studienprotokoll folgte der ophthalmologischen Konvention für „off“ auf der Sehprobentafel. Wenn ein Patient nicht in der Lage ist, alle Buchstaben korrekt in einem Abstand von 1 m von der Sehprobentafel zu lesen, testet der Prüfer, ob der Patient die Finger des Prüfers bei einem Abstand von 30 cm vom Auge des Patienten zählen kann. Wenn dies nicht möglich ist, kann der Prüfer testen, ob der Patient die Bewegung der Hand erkennt oder ob er Licht wahrnimmt. Die Ergebnisse werden dann entsprechend dokumentiert: "Fingerzählen" (CF: 2,0 logMAR), "Handbewegung" (HM: 2,3 logMAR), "Lichtwahrnehmung" (LP: 2,6 logMAR)". Eine Verbesserung für „off-chart“-Patienten war definiert als die Fähigkeit, mindestens 5 Buchstaben auf der ETDRS-Sehprobentafel bei der folgenden Untersuchung lesen zu können.</p> <p>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben: Insgesamt sind laut pU alle ophthalmologischen Wirksamkeitsendpunkte bei Patienten mit LHON als patientenrelevant anzusehen. Der pU führt weiter aus, dass Patienten, deren Sehschärfe zu Beginn der Studie in die Kategorie „off-chart“ fiel, eine Subgruppe von besonders schwer betroffenen Patienten darstelle, welche nicht in der Lage war, Buchstaben auf der Sehprobentafel zu erkennen. Die Verbesserung von „off-chart“ zu „on-chart“ wird demnach seitens des pU als eine medizinisch relevante Verbesserung eingeschätzt.</p>
	<p>Einschätzung der Definition und Erhebung des Endpunkts: Die Erhebung wird als adäquat eingeschätzt. Zur Operationalisierung des Endpunktes siehe Ausführungen zur Einschätzung der Validität und Patientenrelevanz.</p> <p>Einschätzung der Validität und Patientenrelevanz: Der Endpunkt wurde post hoc definiert. Ergänzende Post-hoc-Analysen sollten insgesamt mit Vorsicht interpretiert werden. Den Ausführungen des pU, dass es sich bei diesem Endpunkt um eine schwer betroffene Subgruppe an Patienten handelt, kann gefolgt werden und ist als sachgerecht anzusehen. Dennoch sollten auch hier die bereits bei der Analyse zur CRR erwähnten Unsicherheiten bezüglich der gewählten Responderkriterien bei der Einschätzung der Patientenrelevanz berücksichtigt werden.</p>

¹⁾ Endpunkt im Protokoll wie folgt bezeichnet: „change in the patient's best logMAR VA between Baseline and Week 24“.

Tabelle 9: Beschreibung der nicht die Sehschärfe betreffenden Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunkt	Farbkontrastsensitivität
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung und Erhebung:</u> Zur Erfassung des Endpunkts wurden Gesichtsfeldanalysen durchgeführt. Auf einem Monitor wurden farbige Sehzeichen auf einem weißen Hintergrund aus einer Distanz von 1 m gezeigt. Die Farbunterschiede zwischen den Sehzeichen wurden wiederholt geändert, bis die Grenze der Sichtbarkeit erreicht war. Die farbigen Sehzeichen wurden durch zufälliges, dynamisches Helligkeitsrauschen überlagert, um helligkeitsbedingtes Wiedererkennen der Sehzeichen zu verhindern und eine genaue Bestimmung der Rot-Grün (Protan-) und Blau-Gelb (Tritan-)Farbkontrastwahrnehmung zu ermöglichen. Dabei entsprachen 100 % auf der Instrumentenskala dem maximalen Farbkontrast des Monitor-Leuchtstoffs. Normale Level der Farbwahrnehmung waren definiert als 6 % für Protan und 8 % für Tritan. Die Sehschärfe wurde über eine ETDRS-Sehprobentafel bestimmt und die Farbkontrastwahrnehmung wurde nur für die Patienten bestimmt, die auswertbare Sehschärfe-Daten aufwiesen. Patienten, die als „off-chart“ klassifiziert wurden und nur in der Lage waren, Finger zu zählen, Handbewegungen oder Licht wahrzunehmen, wurden logMAR-Werte zugewiesen: 2,0 logMAR für Fingerzählen, 2,3 logMAR für Handbewegung und 2,6 logMAR für Lichtwahrnehmung.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Insgesamt sind laut pU alle ophthalmologischen Wirksamkeitsendpunkte bei Patienten mit LHON als patientenrelevant anzusehen.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung und Erhebung wird als adäquat eingeschätzt.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Ein Merkmal der LHON-Erkrankung, welche bereits in einem frühen Krankheitsstadium eintritt, ist der Verlust der Wahrnehmung von Farbkontrasten. Die Erhebung einer Verbesserung in der Farbkontrastempfindlichkeit bei Patienten mit LHON wird als patientenrelevant eingeschätzt. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Auswertung lediglich für eine Subgruppe (Patienten des Studienzentrums in München) vorliegt. Zudem basiert die Analyse auf der Anzahl an Augen. Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Farbkontrastsensitivität bleibt unklar. Dieser Endpunkt stellt jedoch einen als patientenrelevant erachteten sekundären Morbiditätsparameter dar, welcher <u>nicht direkt die Sehschärfe</u> betrifft. Somit wird dieser Endpunkt trotz angeführter methodischer Limitationen in dieser Nutzenbewertung berücksichtigt und bewertet.</p>

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Endpunkt	HRQoL anhand des VF-14-Fragebogens
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung und Erhebung seitens des pU:</u> Für den Endpunkt der HRQoL gemessen anhand des VF-14-Fragebogens ist dem Dossier des pU keine detaillierte Operationalisierung zu entnehmen. Nach Angaben aus dem überarbeiteten Studienprotokoll erfolgte die Erhebung zu Baseline, Visite 2, 3, 4 und 5. Der Fragebogen enthält 18 Fragen, worunter 14 Fragen sehschärfeabhängige Aktivitäten des alltäglichen Lebens abbilden. Eine Antwort kann folgende Werte annehmen: 0 (= der Patient ist nicht in der Lage die Aktivität auszuführen) bis 4 (= der Patient hat keine Probleme bei der Ausführung der Aktivität). Der durchschnittliche Wert aller beantworteten Fragen wird mit 25 multipliziert, wodurch am Ende eine Skala mit einem minimalen Wert von 0 (= schlechteste Sehschärfe) bis hin zu 100 (= beste Sehschärfe) resultiert.</p>

Endpunkt	HRQoL anhand des VF-14-Fragebogens
	<p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU hat für die Quantifizierung des Ausmaßes des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens diesen Endpunkt nicht herangezogen. Dies wird damit begründet, dass die Lebensqualität direkt über die Sehschärfe-Endpunkte abgedeckt ist, da die Sehschärfe für den Patienten unmittelbare Auswirkungen auf die Qualität seines täglichen Lebens habe.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Einschätzung der Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung und Erhebung wird insgesamt als adäquat eingeschätzt.</p> <p><u>Einschätzung Validität und Patientenrelevanz:</u> Die Erfassung der HRQoL anhand des VF-14-Fragebogens stellt einen prä-definierten Endpunkt in der RHODOS-Studie dar. Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich [...] einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p> <p>Es ist zu berücksichtigen, dass das Instrument primär für die Erfassung von Funktionsstörungen bei Katarakt-Patienten entwickelt wurde. Aus den Studienunterlagen des pU sind keine dem Fragebogen zugrundeliegende Validierungsstudien zu entnehmen. Eine orientierende Recherche im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung ergab ebenfalls keine weiteren relevanten Quellen für die relevante Patientenpopulation. Die Validität und Patientenrelevanz des VF-14-Fragebogens für LHON-Patienten wird somit als unklar eingeschätzt.</p>

Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunkt	Anteil von Patienten mit UE / SUE / Therapieabbrüchen aufgrund von UE
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung und Erhebung:</u> Alle UE wurden nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 13.0 codiert. Alle behandlungsbedingten UE (z. B. alle Ereignisse, die während der Behandlung einsetzten oder sich verschlechterten) wurden nach Behandlungsgruppe, Systemorganklasse (SOC) und dem Preferred Term gelistet. Es wurden sowohl die Anzahl der Patienten als auch der Ereignisse ausgewertet. Zusätzlich wurden die behandlungsbedingten UE dargestellt und nach Schwere, Ausprägung und Zusammenhang mit der Studienmedikation bewertet. Sowohl für UE als auch für SUE wurde der Zusammenhang mit der Studienmedikation in die Kategorien „wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich oder „ohne Zusammenhang“ eingestuft. Für Analysezwecke wurden nur zwei Kategorien verwendet: „zusammenhängend“ („wahrscheinlich“, „möglich“, „unwahrscheinlich“) oder „ohne Zusammenhang“.</p> <p>Alle UE wurden als zusammenhängend mit der Medikation eingestuft, wenn eine Kausalität unbekannt oder nicht angegeben war.</p> <p>UE, die zum Studienabbruch führten oder Dosisanpassungen notwendig machten, wurden ebenfalls zusammengefasst. Es wurden gegebenenfalls Subgruppenanalysen für UE durchgeführt, mit den folgenden Variablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (≤ 18 oder > 18 Jahre) • Geschlecht • Woche des Beginns <p>Ein SUE ist ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, unabhängig von der Dosis, das:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tod führte • lebensbedrohlich war • in dauerhafter bzw. signifikanter Behinderung/Untauglichkeit resultiert

Endpunkt	Anteil von Patienten mit UE / SUE / Therapieabbrüchen aufgrund von UE
	<ul style="list-style-type: none"> einen stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erfordert eine angeborene Anomalie/Geburtsfehler beim Nachkommen der Studienpatienten zur Folge hat vom Prüfarzt als wichtig oder schwerwiegend erachtet wurde <p>Wenn Zweifel bestehen, ob ein UE schwerwiegend ist oder nicht, wurde das UE als SUE gemeldet.</p> <p>Bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE handelt es sich um alle Behandlungsabbrüche, die aufgrund eines UE erfolgten.</p> <p>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben: Keine Angabe</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p>Definition und Erhebung des Endpunkts: Die Operationalisierung und Erhebung wird insgesamt als adäquat eingeschätzt. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass von Seiten des pU keine UE von besonderem Interesse dargestellt/definiert wurden.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz: Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich [...] der Verringerung von Nebenwirkungen [...].“</p>

2.5.4 Statistische Methoden

Im aktuellen Studienbericht finden sich insgesamt acht allgemeine Studien-Amendments sowie ein zentrumsspezifisches Amendement. Die wichtigsten Änderungen werden im Folgenden aufgeführt und beziehen sich dabei vor allem auf die Amendments 3, 4, 6 und 8.

Tabelle 12: Wesentliche Änderungen in der RHODOS-Studie

Art der Änderung	Vorher	Nachher
Amendement 3 (25. Juli 2007)		
Modifikation des sekundären Zielkriteriums	Untersuchung, ob die Verabreichung von Idebenon bei Patienten mit LHON in den letzten drei Monaten die Sehfunktion des zuerst stark betroffenen Auges verbessern kann	Untersuchung, ob durch die Verabreichung von Idebenon bei LHON-Patienten, bei denen ein Auge noch weniger betroffen war als logMAR 0,5, ein weiterer Sehverlust in diesem Auge vermindert werden kann
Behandlungsdauer der Studie	36 Wochen	24 Wochen
Primärer Endpunkt modifiziert im Einklang mit den angepassten Zielkriterien	siehe „Nachher“	Beste Verbesserung der logMAR-Sehschärfe zwischen Studienbeginn und Woche 24 im rechten oder linken Auge
Änderungen der Einschlusskriterien	siehe „Nachher“	<ul style="list-style-type: none"> Entfernung der Einschlusskriterien bzgl.: Fortschreiten der Krankheit im am wenigsten betroffenen Auge auf logMAR 0,4 oder

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Idebenon (Raxone®)

Art der Änderung	Vorher	Nachher
		<p>mehr; aktuelle neuromuskuläre Krankheit; Vorhandensein oder Vorgeschichte von thrombo-embolischer Erkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einführung neuer Einschlusskriterien: Einschluss von Patienten mit beeinträchtigter Sehschärfe auf mindestens einem Auge aufgrund LHON und Patienten mit Beginn des visuellen Verlusts aufgrund LHON von fünf Jahren oder weniger vor Studienbeginn • Modifikation des Einschlusskriterium Alter: Einschluss von Patienten von 14 bis 65 Jahren statt von 16 bis 65 Jahren
Änderungen der Ausschlusskriterien	siehe „Nachher“	<ul style="list-style-type: none"> • Entfernung der Ausschlusskriterien bzgl.: Fortschreiten der Krankheit im am wenigsten betroffenen Auge logMAR 0,4 oder mehr; aktuelle neuromuskuläre Erkrankung; Vorhandensein oder Vorgeschichte von thrombo-embolischer Erkrankung • Modifikationen der Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ wöchentlicher Alkoholkonsum erhöht sich auf 35 Einheiten für Männer und 24 Einheiten für Frauen ○ Drogenmissbrauch modifiziert zu bestehendem Drogenmissbrauch statt Vorgeschichte von Drogenmissbrauch ○ Zulässige Werte von AST, ALT oder Kreatinin modifiziert zu 2-fach der oberen Normgrenze statt 1,5-fach
Änderung des Zuordnungsverhältnisses & Fallzahl	<ul style="list-style-type: none"> • Idebenon und Placebo: 1: 1 • Fallzahl: 60 Patienten 	<ul style="list-style-type: none"> • Idebenon und Placebo: 2: 1 • Erhöhung der Fallzahl auf 84 Patienten
Amendement 4 (14. März 2008)		
Hinzufügen des dritten Studienortes	New Castle und München	Ergänzung um Montreal (Kanada) und des BARC Zentral Laboratory in den USA für diesen Studienort
Amendement 6 (15. Oktober 2008)		
Korrektur der Subgruppenanalyse Population	Mutationstyp	Zuvor fehlte das Stratifikationskriterium „Krankheitsgeschichte“
Amendement 8 (14. Februar 2010)		
Einführung des sekundären Endpunkts & Einführung der Responderanalyse als sekundärer Endpunkt	siehe „Nachher“	<ul style="list-style-type: none"> • Sekundärer Endpunkt: Veränderung der besten logMAR-Sehschärfe zwischen Studienbeginn und Woche 24 als wichtigster sekundärer Endpunkt, definiert als: beste Sehschärfe in Woche 24 (bestes Auge in Woche 24) im Vergleich zur besten Sehschärfe bei Studienbeginn (bestes Auge bei Studienbeginn) in Anlehnung an die

Art der Änderung	Vorher	Nachher
		Empfehlung des CHMP (EMA / CHMP / SAWP / 71341/2009) <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse: Anzahl der Augen/ Patienten, mit einer Verbesserung der Sehschärfe zwischen Studienbeginn und Woche 24

Neben den in Tabelle 12 gelisteten Amendments finden sich im überarbeiteten Studienbericht (Version 2014) Erläuterungen zu Neuauswertungen basierend auf einer post hoc eingeführten vierten Analysepopulation. Diese waren im SAP 2010 nicht geplant bzw. wurden nicht beschrieben. Nähere Details hinsichtlich dieser nachträglich untersuchten Population sind im folgenden Abschnitt zu den Studienpopulationen beschrieben.

Studienpopulationen

Im ursprünglichen Studienbericht (Version 2011) waren 3 Analysepopulationen vorgesehen:

1. **Safety-Population** (N=85 Patienten; Idebenon: 55, Placebo: 30): Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die eine Sicherheitsanalyse verfügbar war. Die Patienten wurden in der Gruppe ausgewertet, deren Behandlung sie bekommen hatten.
2. **ITT-Population** (für alle Wirksamkeitsendpunkte / (N=85 Patienten; Idebenon: 55, Placebo: 30): Die ITT-Population bezieht sich auf alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Patienten wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden, ohne Beachtung von Protokollverletzungen. Es lagen jedoch für drei Patienten (Idebenon: 2, Placebo: 1) zu Baseline oder zu Woche 24 keine ausreichenden Sehschärfe-Daten vor (Grund: 'inaccurate recordings in VA measurements'). Daher umfasst die ITT-Population für die Sehschärfe-Endpunkte 82 Patienten ('ITT for VA Efficacy': Idebenon: 53, Placebo: 29).
3. **PP-Population** (N=65; Idebenon: 41, Placebo: 24): Die PP-Population umfasste alle Patienten ohne bedeutende Protokollverletzung. Als bedeutend wurden diejenigen Protokollverletzungen bewertet, die einen größeren Effekt auf Wirksamkeitsendpunkte haben könnten. Diese wurden durch klinische Beurteilung identifiziert, bevor die Analyse durchgeführt und die Verblindung aufgehoben wurde.

Nach Fertigstellung des ursprünglichen Studienberichtes (Version 2011) wurde eine tiefergehende Analyse zum natürlichen Verlauf der Erkrankung der Patienten aus der RHODOS-Studie, welche in die Folgestudie (RHODOS-OFU) eingeschlossen werden sollten, durchgeführt. Dabei wurde ein Patient (Patient 23) aus dem Placebo-Arm mit einer spontanen Erholung der Sehkraft identifiziert. Diese Besserung trat bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung in die RHODOS-Studie auf und steigerte sich noch während des Studienverlaufes bis der Patient in Woche 12 eine normale und anhaltende Sehfähigkeit wiedererlangte. Basierend darauf wurde nachträglich eine **modifizierte Analysepopulation (mITT)** definiert, in der Patient 23 ausgeschlossen wurde, und im überarbeiteten Studienbericht (Version 2014) ergänzt. Diese mITT-Population beinhaltete insgesamt 81 Patienten (Idebenon: 53, Placebo: 28)

und wurde im überarbeiteten Studienbericht als primäre Analysepopulation zur Wirksamkeit der Sehschärfenendpunkte festgelegt. Es wurden neue Auswertungen post hoc durchgeführt.

Statistische Modelle und Tests

Für stetige Variablen wurden der Mittelwert, die Standardabweichung (SD), der Standardfehler (SE), der Median und die Spanne berechnet.

Für diskrete Variablen wurden die Anzahl der Werte und der Prozentsatz in jeder Kategorie berechnet.

Kontinuierliche Variablen wurden mittels ANCOVA-Modell (entweder für wiederholte Messungen oder einzelne Zeitpunkte) analysiert. Alle ANCOVA-Modelle enthielten die zu untersuchenden Variablen zu Studienbeginn. Die vorab definierten Stratifikationsfaktoren (Mutationstyp, Erkrankungsbeginn < 1 Jahr oder > 1 Jahr) wurden als fixe Faktoren eingeschlossen. Interaktionsterme zwischen den Behandlungsgruppen und Kovariaten wurden nur benutzt, um das Vorhandensein von Interaktionen zu prüfen und wurden somit nicht in Modellen verwendet, die den Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen untersuchten.

Daten von Studienabbrechern wurden, wo immer möglich, in die Analysen einbezogen. Wirksamkeitsuntersuchungen, die mehr als einen Tag nach der Einnahme der letzten Studienmedikation erfolgten, wurden ausgeschlossen. Es erfolgte keine Imputation für fehlende Sicherheitsdaten. Für alle kontinuierlichen Variablen der ITT-, mITT- und PP-Populationen wurde zum Umgang mit fehlenden Daten das Mixed-Model Repeated Measures (MMRM-) Modell verwendet. Dabei werden nur gemessene Daten berücksichtigt. Die statistischen Folgerungen des Modells basieren dabei auf der multivariaten Normalverteilung mittels Parametern, die aus den vorhandenen Daten stammen. Die Folgerungen sind gültig unter der Annahme, dass fehlende Daten „zufällig fehlen“, was bedeutet, dass kein Zusammenhang zwischen dem Fehlen der Werte, den vorhandenen Werten und den einzelnen Faktoren des Modells besteht. Das Fehlen eines Datenpunktes ist unabhängig von seinem tatsächlichen (unbekannten) Wert. Der pU führt dazu weiter aus: „Durch die Auswertung der Endpunkte mittels eines MMRM hat der Wegfall eines Patienten aus der Placebo-Gruppe (mITT) auch Einfluss auf die Idebenon-Gruppe, da fehlende Datenpunkte unter Berücksichtigung aller vorhandener Daten modelliert werden.“

Responderanalysen

Diese Analysen wurden zwischen den Idebenon- und Placebo-Gruppen unter Verwendung des Exakten Tests nach Fisher durchgeführt.

Weitere betrachtete sekundäre Endpunkte

- Veränderung in Farbkontrastempfindlichkeit als eine kontinuierliche Variable in beiden Augen (in einer Untergruppe von Patienten) mittels ANCOVA und Exaktem Test nach Fisher
- Veränderung der HRQoL gemessen anhand des VF-14-Fragebogens mittels ANCOVA

Die Analysen wurden mit SAS® Version 8.2 durchgeführt. Für alle Analysen wurden p-Werte sowie zweiseitige 95%-Vertrauensintervalle für Punktschätzungen berichtet. Die statistische

Signifikanz wurde für p-Werte unter 5 % erklärt. Für Interaktionstests wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 10 % verwendet.

Sensitivitäts-, Subgruppen- und explorative Analysen:

Die im SAP der RHODOS-Studie prä-definierten Subgruppen waren: Mutationstyp, Erkrankungsbeginn und Raucherstatus. Darüber hinaus wurde u. a. eine Post-hoc-Subgruppenanalyse zum Alter durchgeführt. Eine Auswertung hinsichtlich der Zentren war nach Angaben des Studienberichtes (Version 2011 und Version 2014) als explorative Analyse vorgesehen.

Subgruppenanalysen: Nach Angaben des pU wurden für die Zulassung von der EMA zusätzlich die Subgruppen Mutationstyp und Erkrankungsbeginn für den primären Endpunkt „Beste Verbesserung der Sehschärfe“ und den wichtigsten sekundären Endpunkt „Veränderung der besten Sehschärfe“ herangezogen. Außerdem betrachtete die EMA alle Subgruppen bezüglich des post hoc definierten Endpunktes CRR seit Studienbeginn.

Sensitivitätsanalysen: Es wird beschrieben, dass die Verwendung einer anderen Zuordnungsregel der semi-quantitativen Ergebnisse CF, HM und LP möglicherweise einen Einfluss auf die Ergebnisse der Studie haben kann. Daher wurde eine detaillierte Übersicht über Methoden der Zuordnung [13] von logMAR-Werten bei LHON-Patienten mit schwerem Sehverlust erstellt und die Ergebnisse mittels Sensitivitätsanalysen für die ITT-Population auf Robustheit untersucht:

- Identische Analyse wie die primäre, aber mit Zuordnung von 0,2 logMAR statt 0,3 pro semi-quantitativer Kategorie, d. h. 1,9 logMAR für CF, 2,1 logMAR für HM und 2,3 logMAR für LP.
- Identische Analyse wie die primäre, aber mit Zuordnung von 0,4 logMAR statt 0,3 pro semi-quantitativer Kategorie, d. h. 2,1 logMAR für CF, 2,5 logMAR für HM und 2,9 logMAR für LP.
- Identische Analyse wie die primäre, aber mit Zuordnung von 2,5 logMAR für CF, 3,0 logMAR für HM und 4,0 logMAR für LP [12].
- Identische Analyse wie die primäre, aber mit Zuordnung von 1,70 logMAR für CF, 1,72 logMAR für HM und 1,74 logMAR für LP.
- Identische Analyse wie die primäre (mit Zuordnung 2,0 logMAR für CF, 2,3 logMAR für HM und 2,6 logMAR für LP), aber unter Verwendung des Mittelwertes der Sehschärfe, der von der Bewertung der Sehschärfe beim Screening und bei Studienbeginn abgeleitet und als Studienbeginn-Referenzwert für die Berechnung der Veränderung der Sehschärfe zwischen Studienbeginn und Woche 24 benutzt wurde.

In den Responder-Analysen zwischen der Idebenon- und der Placebo-Gruppe wurden folgende Schwellenwerte für die Sensitivitätsanalysen verwendet (mit der Zuordnung von logMAR 0,3 für semi-quantitative Ergebnisse von CF, HM und LP, d. h. eine Punktzahl von logMAR 2,0 für CF, logMAR 2,3 für HM und logMAR 2,6 für LP):

- Responder für die Verbesserung der Sehschärfe mit $\geq 0,3$ logMAR
- Responder für die Verbesserung der Sehschärfe mit $\geq 0,1$ logMAR

Diese Varianten wurden unter Verwendung des exakten Fisher-Tests und mittels logistischer Regressionsanalysen mit den erklärenden Variablen Behandlung, Krankheitsgeschichte, Studienbeginn und Mutationstyp analysiert. Es wurden keine Sensitivitätsanalysen für die mITT-Population durchgeführt.

Als weitere explorative Sensitivitätsanalyse galt eine Auswertung, in der auch die Daten der drei randomisierten Patienten, die zuvor aufgrund von unzureichenden Sehschärfedaten aus der Analyse ausgeschlossen waren, Berücksichtigung fanden. Ergebnisse zu dieser Sensitivitätsanalyse sind den Studienunterlagen für den primären Endpunkt, den wichtigsten sekundären Endpunkt und den in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkt hinsichtlich einer Veränderung der Sehschärfe des besten Auges des Patienten zu entnehmen.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Allgemeine Angaben

Es wurden insgesamt 85 Patienten randomisiert und erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Idebenon: 55 Patienten, Placebo: 30 Patienten). Die durchschnittliche Exposition gegenüber der Behandlung war 192 Tage in der Idebenon-Gruppe und 197,4 Tage in der Placebo-Gruppe. Die Mindestbehandlungsdauer betrug 28 Tage in der Idebenon-Gruppe und 130 Tage in der Placebo-Gruppe. Insgesamt brachen sieben Patienten (Idebenon: 3, Placebo: 4) die Studie vorzeitig ab. Bei jeweils einem Patienten in beiden Gruppen war das Auftreten eines UE der Grund für einen vorzeitigen Studienabbruch. Weitere Gründe für einen frühzeitigen Studienabbruch sind Tabelle 13 zu entnehmen. 15 Patienten (Idebenon: 12, Placebo: 3) hatten mindestens eine schwere Protokollverletzung. Gründe für eine Protokollverletzung waren vor allem die Compliance mit der Studienmedikation (außerhalb einer Spanne von 80-120 %) und nicht nach Vorgabe des Studienprotokolls adäquat durchgeführte VA-Tests (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Allgemeine Angaben

	Idebenon (N=55)	Placebo (N=30)
<i>Abbruch Studie, n (%)¹⁾</i>	3 (5,5)	4 (13,3)
aufgrund von UE	1 (1,8)	1 (3,3)
Entzug der Einverständniserklärung	2 (3,6)	1 (3,3)
Lost to Follow-up	0	1 (3,3)
Sonstige	0	1 (3,3)
<i>Mind. eine schwere Protokollverletzung, n (%)</i>	12 (21,8)	3 (10)
<i>Studienmedikation²⁾, n (%)</i>	7 (12,7)	0
<i>Studienprozess oder Messung, n (%)</i>	6 (10,9)	2 (6,7)
<i>Beendigung Studiervisite oder Ablauf, n (%)</i>	1 (1,8)	1 (3,3)

	Idebenon (N=55)	Placebo (N=30)
<i>Behandlungsdauer in Tagen¹⁾</i>		
Durchschnitt (SD)	192 (36,13)	197,4 (17,57)
Median (min;max)	199 (28;225)	200 (130;231)
<i>Kumulative Behandlungsdauer in Wochen, n (%)¹⁾</i>		
4-11 Wochen	55 (100)	30 (100)
12-23 Wochen	54 (98,2)	30 (100)
24 Wochen	51 (92,7)	28 (93,3)

¹⁾ Identische Angabe in Studienbericht 2011 und 2014.

²⁾ Compliance mit der Studienmedikation beinhaltet: Compliance des Patienten außerhalb der Spannweite von 80-120 % / Studienprozess/Messung beinhaltet: VA Test nicht wie im Protokoll festgelegt durchgeführt / Beendigung Studienvisite oder Ablauf beinhaltet: Studienvisite 5 nicht beendet

Abkürzungen: min: Minimum; max: Maximum; n: Anzahl; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschte/s Ereignis/se;

Die folgende Ergebnisdarstellung richtet sich primär auf die Analysen zur ITT-Population, da diese vorrangig für alle Wirksamkeitsendpunkte herangezogen wurde. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass für drei Patienten (Idebenon: 2, Placebo: 1) zu Baseline oder zu Woche 24 keine ausreichenden Sehschärfe-Daten vorlagen. Daher umfasst die ITT-Population insgesamt 82 Patienten (Idebenon: 53; Placebo: 29). Bei Vorliegen von Ergebnissen der Sensitivitätsanalyse hinsichtlich einer Berücksichtigung der Daten dieser drei ausgeschlossenen Patienten, werden diese ergänzend dargestellt. Angaben zu den post hoc durchgeführten Neuauswertungen basierend auf der mITT-Population werden nur dargestellt, wenn relevante Effektabweichungen beobachtet wurden oder wenn zu den Endpunkten ausschließlich Ergebnisse zur mITT Population vorliegen. Alle PP-Analysen bestätigen die Ergebnisse der (m)ITT-Analysen. Eine detaillierte Extraktion erfolgte daher in der Nutzenbewertung nicht. Weitere Sensitivitätsanalysen bzw. Analysen mit unterschiedlichen Imputationsverfahren bestätigen allgemein die Ergebnisse der Primäranalyse, eine separate Darstellung erfolgt daher nicht.

Mortalität

Die Erfassung der Mortalität war kein gesonderter Endpunkt in der RHODOS-Studie. Todesfälle wurden jedoch unter den Sicherheitsaspekten miterfasst. Es traten in beiden Gruppen keine Todesfälle auf.

Morbidität

Primärer Endpunkt: Beste Verbesserung der Sehschärfe nach 24 Wochen

Tabelle 14 und 15 zeigen die Ausgangswerte der Sehschärfe in logMAR-Einheiten für die ITT-Population.

Tabelle 14: Messungen der Sehschärfe in logMAR-Einheiten zu Baseline für die ITT-Population¹⁾

Auge		N	Mittelwert	SD	Median	Min	Max
Idebenon	rechts	53	1,75	0,68	2,0	0,2	2,6
	links	53	1,76	0,59	2,0	0,2	2,6
	gepoolt	106	1,75	0,58	2,0	0,2	2,6
Placebo	rechts	29	1,73	0,48	2,0	0,7	2,3
	links	29	1,63	0,60	1,7	0,1	2,3
	gepoolt	58	1,68	0,54	1,8	0,1	2,3
Gesamt	rechts	82	1,75	0,55	2,0	0,2	2,6
	links	82	1,71	0,59	2,0	0,1	2,6
	gepoolt	164	1,73	0,57	2,0	0,1	2,6

¹⁾ Ausschluss dreier Patienten von der Analyse aufgrund von unzureichenden Sehschärfe- und Sehschärfedaten zu Baseline oder Woche 24.
Abkürzungen: Min: Minimum; Max: Maximum; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 15: Messungen der Sehschärfe in logMAR-Einheiten zu Baseline für die ITT-Population¹⁾ für das beste und schlechteste Auge

Auge		N	Mittelwert	SD	Median	Min	Max
Idebenon	bestes	53	1,61	0,64	1,6	0,2	2,6
	schlechtestes	53	1,90	0,49	2,0	0,2	2,6
	gepoolt	106	1,75	0,58	2,0	0,2	2,6
Placebo	bestes	29	1,57	0,61	1,7	0,1	2,3
	schlechtestes	29	1,79	0,45	2,0	0,7	2,3
	gepoolt	58	1,68	0,54	1,8	0,1	2,3
Gesamt	bestes	82	1,59	0,63	1,7	0,1	2,6
	schlechtestes	82	1,86	0,47	2,0	0,2	2,6
	gepoolt	164	1,73	0,57	2,0	0,1	2,6

¹⁾ Ausschluss dreier Patienten von der Analyse aufgrund von unzureichenden Sehschärfe- und Sehschärfedaten zu Baseline oder Woche 24.
Abkürzungen: Min: Minimum; Max: Maximum; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; SD: Standardabweichung

Nach 24 Wochen war die geschätzte Verbesserung in der Idebenon-Gruppe (-0,135 logMAR) numerisch, aber nicht signifikant, größer im Vergleich zu der der Placebo-Gruppe (-0,071 logMAR). Die Sensitivitätsanalyse, in der die Daten der drei ausgeschlossenen Patienten berücksichtigt wurden, zeigte vergleichbare Ergebnisse (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ergebnisse beste Verbesserung der Sehschärfe nach 24 Wochen (primärer Endpunkt)

	Geschätzte Veränderung ¹⁾ [95%-KI] (geschätzte Veränderung in Buchstaben)		Geschätzte Differenz ¹⁾ Mittelwert ± Standardfehler [95%-KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert ²⁾
	Idebenon	Placebo		
ITT-Population³⁾				
N	53	29		
Woche 24	-0,135 [-0,216;-0,054] (+6 Buchstaben)	-0,071 [-0,176;0,034] (+3 Buchstaben)	-0,064 ± 0,061 [-0,184;0,055] (3 Buchstaben)	0,291
Alle randomisierten Patienten⁴⁾				
N	55	30		
Woche 24	-0,147 [-0,228;-0,066] (k.A.)	-0,089 [-0,194;0,015] (k.A.)	-0,058 ± 0,060 [-0,177;0,061] (2 Buchstaben)	0,339

¹⁾ Analyse gemäß MMRM (Observed cases: zu Woche 24 wurden zur jeweiligen Population für 6 Patienten Daten imputiert).

²⁾ ANCOVA-Modell

³⁾ Ausschluss von drei Patienten von der Analyse aufgrund von unzureichenden Sehschärfedaten zu Baseline oder Woche 24.

⁴⁾ Sensitivitätsanalyse inklusive der Daten zu den drei Patienten, die in der ITT-Population ausgeschlossen wurden. Entspricht somit der Anzahl der Sicherheitspopulation.

Abkürzungen: k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse

Sekundärer Hauptendpunkt: Veränderung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen

Nach 24 Wochen zeigte sich in der ITT-Population eine Verschlechterung der besten Sehschärfe zu Studienbeginn bei Patienten unter Placebo (mittlere Veränderung 0,085 logMAR, entspricht 4 Buchstaben) und eine leichte Verbesserung unter der Therapie mit Idebenon (mittlere Veränderung -0,035 logMAR, entspricht 1 Buchstaben). Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht statistisch signifikant. Die Sensitivitätsanalyse, in der die Daten der drei ausgeschlossenen Patienten berücksichtigt wurden, zeigte vergleichbare Ergebnisse. Im Gegensatz dazu wurde ein statistisch signifikanter Vorteil in der mITT-Population zugunsten von Idebenon gegenüber Placebo beobachtet ($p=0,015$) (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Ergebnisse für die Veränderung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen

	Geschätzte Veränderung ¹⁾ [95%-KI] (geschätzte Veränderung in Buchstaben)		Geschätzte Differenz ¹⁾ Mittelwert ± Standardfehler [95%-KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert ²⁾
	Idebenon	Placebo		
ITT-Population³⁾				
N	53	29		
Woche 24	-0,035 [-0,126;0,055] (+1 Buchstaben)	0,085 [-0,032;0,203] (-4 Buchstaben)	-0,120 ± 0,068 [-0,255;0,014] (6 Buchstaben)	0,078

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Idebenon (Raxone®)

	Geschätzte Veränderung ¹⁾ [95%-KI] (geschätzte Veränderung in Buchstaben)		Geschätzte Differenz ¹⁾ Mittelwert ± Standardfehler [95%-KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert ²⁾
	Idebenon	Placebo		
Alle randomisierten Patienten⁴⁾				
N	55	30		
Woche 24	-0,040 [-0,130;0,050] (k.A.)	0,058 [-0,058;0,174] (k.A.)	-0,098 ± 0,067 [-0,230;0,034] (4 Buchstaben)	0,144
mITT-Population⁵⁾				
N	53	28		
Woche 24	-0,037 [-0,123;0,049] (+1 Buchstaben)	0,123 [0,010;0,237] (-6 Buchstaben)	-0,160 ± 0,065 [-0,289;-0,031] (8 Buchstaben)	0,015

¹⁾ Analyse gemäß MMRM (Observed cases: zu Woche 24 wurden zur jeweiligen Population für 6 Patienten Daten imputiert).

²⁾ ANCOVA-Modell

³⁾ Ausschluss dreier Patienten von der Analyse aufgrund von unzureichenden Sehschärfedaten zu Baseline oder Woche 24.

⁴⁾ Sensitivitätsanalyse inklusive der Daten zu den drei Patienten, die in der ITT-Population ausgeschlossen wurden. Entspricht somit der Anzahl der Sicherheitspopulation.

⁵⁾ Ausschluss eines weiteren Patienten, der bereits vor Randomisierung eine spontane Heilung der Sehschärfe aufwies.

Abkürzungen: k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten/Augen in der Analyse

Endpunkt: Veränderung der Sehschärfe des besten Auges (zu Studienbeginn) nach 24 Wochen

Die Veränderung nach 24 Wochen zwischen der Idebenon- und der Placebo-Gruppe für die ITT-Population lag bei -0,128 logMAR (= 6 Buchstaben). Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,061$). In der mITT-Population zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Therapie mit Idebenon ($p=0,013$). Der Unterschied lag dabei zwischen den Gruppen bei -0,165 logMAR, was 8 Buchstaben entspricht (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Ergebnisse für die Veränderung der Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn

	Geschätzte Veränderung ¹⁾ [95%-KI] (geschätzte Veränderung in Buchstaben)		Geschätzte Differenz ¹⁾ Mittelwert ± Standardfehler [95%-KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert
	Idebenon	Placebo		
ITT-Population²⁾				
N	53	29		
Woche 4	-0,017 [-0,106;0,072] (0 Buchstaben)	0,060 [-0,055;0,174] (-3 Buchstaben)	-0,077 ± 0,066 (-0,208;0,054) (5 Buchstaben)	0,250
Woche 12	-0,020 [-0,110;0,070] (+1 Buchstaben)	0,137 [0,022;0,251] (-6 Buchstaben)	-0,157 ± 0,067 [-0,289;-0,025] (7 Buchstaben)	0,020

	Geschätzte Veränderung ¹⁾ [95%-KI] (geschätzte Veränderung in Buchstaben)		Geschätzte Differenz ¹⁾ Mittelwert ± Standardfehler [95%-KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert
	Idebenon	Placebo	Idebenon vs. Placebo	
Woche 24	-0,030 [-0,120;0,060] (+1 Buchstaben)	0,098 [-0,020;0,215] (-4 Buchstaben)	-0,128 ± 0,068 [-0,262;0,006] (6 Buchstaben)	0,061
Woche 4–24 ³⁾	-0,022 [-0,102;0,058] (+1 Buchstaben)	0,098 [-0,003;0,199] (-4 Buchstaben)	-0,120 ± 0,057 [-0,233;-0,008] (6 Buchstaben)	0,036
Alle randomisierten Patienten⁴⁾				
N	55	30		
Woche 4	-0,0153 [-0,104;0,073] (k.A.)	0,055 [-0,058;0,168] (k.A.)	-0,070 ± 0,065 [-0,199;0,059] (k.A.)	0,285
Woche 12	-0,018 [-0,108;0,072] (k.A.)	0,132 [0,019;0,244] (k.A.)	-0,150 ± 0,066 [-0,279;-0,020] (k.A.)	0,024
Woche 24	-0,035 [-0,125;0,055] (k.A.)	0,070 [-0,045;0,186] (k.A.)	-0,106 ± 0,067 [-0,237;0,026] (k.A.)	0,116
Woche 4–24 ³⁾	-0,023 [- 0,102;0,057] (k.A.)	0,086 [- 0,134;0,185] (k.A.)	-0,108 [-0,219;0,002] (k.A.)	0,054
mITT-Population⁵⁾				
N	53	28		
Woche 4	-0,019 [-0,103;0,066] (0 Buchstaben)	0,068 [-0,043;0,178] (-3 Buchstaben)	-0,087 ± 0,064 [-0,213;0,040] (4 Buchstaben)	0,177
Woche 12	-0,022 [-0,108;0,063] (+1 Buchstaben)	0,170 [0,060;0,280] (-8 Buchstaben)	-0,192 ± 0,064 [-0,319;-0,065] (9 Buchstaben)	0,003
Woche 24	-0,032 [-0,118;0,053] (+1 Buchstabe)	0,133 [0,019;0,246] (-6 Buchstaben)	-0,165 ± 0,065 [-0,294;-0,036] (8 Buchstaben)	0,013
Woche 4–24 ³⁾	-0,024 [-0,100;0,051] (+1 Buchstaben)	0,124 [0,027;0,220] (-6 Buchstaben)	-0,148 ± 0,054 [-0,255;-0,041] (7 Buchstaben)	0,008

¹⁾ Analyse gemäß MMRM (Observed cases: zu Woche 24 wurden zur jeweiligen Population für 6 Patienten Daten imputiert).

²⁾ Ausschluss dreier Patienten von der Analyse aufgrund von unzureichenden Sehschärfedaten zu Baseline oder Woche 24.

³⁾ Mittlere Veränderung von Studienbeginn zum Durchschnitt in Woche 4, 12 und 24 gemäß MMRM.

⁴⁾ Sensitivitätsanalyse inklusive der Daten zu den drei Patienten, die in der ITT-Population ausgeschlossen wurden. Entspricht somit der Anzahl der Sicherheitspopulation.

⁵⁾ Ausschluss eines weiteren Patienten, der bereits vor Randomisierung eine spontane Heilung der Sehschärfe aufwies.

Abkürzungen: k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Augen in der Analyse

Endpunkt: Anteil Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR nach 24 Wochen

Es zeigte sich ein numerisch, jedoch nicht statistisch signifikant, höherer Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um mindestens 0,2 logMAR in Woche 24 unter Idebenon im Vergleich zu Placebo (ITT-Population). Bei den Anteilen der Patienten hinsichtlich des primären Endpunkts hatten 20 von 53 Patienten (37,7 %) unter Idebenon eine Verbesserung der Sehschärfe im Gegensatz zu 7 von 29 Patienten (24,1 %) unter Placebo. Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der besten Sehschärfe (wichtigster sekundärer Endpunkt) lag bei 26,4 % (14 von 53 Patienten) unter Idebenon und bei 17,2 % (5 von 29 Patienten) unter Placebo (siehe Tabelle 19). Die Interpretierbarkeit und Patientenrelevanz der Analysen basierend auf der Anzahl an Augen wird kritisch gesehen (siehe Abschnitt 2.5.1). Eine Darstellung dieser Ergebnisse erfolgt daher nicht.

Tabelle 19: Ergebnisse für „Anteil Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR“ nach 24 Wochen

	Idebenon n/N mit Veränderung $\geq 0,2$ logMAR (%)	Placebo n/N mit Veränderung $\geq 0,2$ logMAR (%)	p-Wert¹⁾	RR [95%-KI]²⁾ ARR [95%-KI]²⁾
ITT-Population				
Anteil Patienten mit Verbesserung in "Beste Verbesserung der Sehschärfe"	20/53 (37,7)	7/29 (24,1)	0,231	0,53 [0,19;1,45] -0,14 [-0,34;0,07]
Anteil Patienten mit Verbesserung in "Beste Sehschärfe"	14/53 (26,4)	5/29 (17,2)	0,420	0,58 [0,19;1,82] -0,09 [-0,27;0,09]

¹⁾ Exakter Test nach Fisher.

²⁾ Vom pU zusätzlich im Dossier angegeben. Diese Angaben finden sich nicht im Studienbericht.

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko

Endpunkt: Anteil Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR nach 24 Wochen

Insgesamt wiesen sehr wenige Patienten (N=8) eine Sehschärfe von $\leq 0,5$ logMAR in einem Auge zu Studienbeginn auf. Keiner der sechs Patienten unter der Therapie mit Idebenon zeigte eine Verschlechterung auf 1,0 logMAR oder mehr, während die beiden Patienten in der Placebo-Gruppe eine solche Verschlechterung aufwiesen. Dieser Wert war statistisch signifikant ($p=0,036$) (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Ergebnisse für „Anteil Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR“ nach 24 Wochen

	Idebenon n/N mit Verschlechterung auf $\geq 1,0$ logMAR (%)	Placebo n/N mit Verschlechterung auf $\geq 1,0$ logMAR (%)	p-Wert¹⁾	RR [95%-KI]²⁾ ARR [95%-KI]²⁾
ITT-Population³⁾				
N	6/53 (11,3)	2/29 (6,9)		
Responder zu Woche 24	0/6 (0)	2/2 (100)	0,036	0,02 [0;1,01] -1,00 [-1,46;-0,54]

¹⁾ Exakter Test nach Fisher.

²⁾ Vom pU zusätzlich im Dossier angegeben. Diese Angaben finden sich nicht im Studienbericht.

³⁾ Ausschluss dreier Patienten von der Analyse aufgrund von unzureichenden Sehschärfedaten zu Baseline oder Woche 24.

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko

Endpunkt: Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung/Verschlechterung (CRR/CRW) nach 24 Wochen

Es handelt sich bei beiden Endpunkten um post hoc definierte Endpunkte. Hierzu liegen ausschließlich Ergebnisse für die mITT-Population vor. Bezüglich des Anteils an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon gegenüber Placebo beobachtet (16 Patienten [30,2 %] vs. 2 Patienten [7,1 %]; $p=0,023$). Eine klinisch relevante Verschlechterung hingegen wurde in beiden Gruppen bei jeweils zwei Patienten beobachtet. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p=0,606$) (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Anteil Patienten mit CRR und CRW nach 24 Wochen (Post-hoc-Analyse; mITT-Population¹⁾)

Endpunkt	Idebenon (N=53) n (%)	Placebo (N=28) n (%)	p-Wert²⁾	RR [95%-KI]³⁾ ARR [95%-KI]³⁾
CRR ⁴⁾	16 (30,2)	2 (7,1)	0,023	0,18 [0,04;0,84] -0,23 [-0,39;-0,07]
CRW ⁵⁾				
Ja	2 (3,8)	2 (7,1)	0,606	k.A.
Nein	51 (96,2)	26 (92,9)		

¹⁾ Ausschluss eines weiteren Patienten, der bereits vor Randomisierung eine spontane Heilung der Sehschärfe aufwies.

²⁾ Exakter Test nach Fisher.

³⁾ Vom pU zusätzlich im Dossier angegeben. Diese Angaben finden sich nicht im Studienbericht.

⁴⁾ Verbesserung war definiert als: Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR für Patienten mit „on-chart“-Sehschärfe zu Studienbeginn oder eine Verbesserung der „off-chart“-Sehschärfe auf mindestens 1,6 logMAR für Patienten mit „off-chart“-Sehschärfe zu Studienbeginn.

⁵⁾ Verschlechterung definiert als der umgekehrte Fall einer Verbesserung.

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; k.A.: keine Angabe; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko

Endpunkt: Responderanalyse für Patienten mit „off-chart“-Sehschärfe zu Studienbeginn

Die Responderanalyse für Patienten mit einer „off-chart“-Sehschärfe zu Studienbeginn wurde post hoc durchgeführt. Für diese Auswertung liegen ebenfalls ausschließlich Ergebnisse für die mITT-Population vor. Dabei wurde der Anteil Patienten betrachtet, der beide Augen zu Beginn „off chart“ aufwies und sich mit mindestens einem Auge auf „on chart“ verbessert hatte. Es zeigte sich ein numerischer, jedoch nicht statistisch signifikanter, Vorteil von Idebenon gegenüber Placebo (Idebenon: 7/25 Patienten; Placebo: 0/13 Patienten; $p=0,072$) (siehe Tabelle 22). Die Interpretierbarkeit und Patientenrelevanz der Analysen basierend auf der Anzahl an Augen wird kritisch gesehen (siehe Abschnitt 2.5.1). Eine Darstellung dieser Ergebnisse erfolgt daher nicht.

Tabelle 22: Ergebnisse für „Responderanalyse für Anteil Patienten mit „off-chart“-Sehschärfe zu Studienbeginn und mindestens einem Auge „on chart“ zu Woche 24“ (Post-hoc-Analyse; mITT-Population¹⁾)

	Idebenon (N=53) n/N (%)	Placebo (N=28) n/N (%)	p-Wert²⁾	RR [95%-KI]³⁾ ARR [95%-KI]³⁾
Patienten ⁴⁾ mit Sehschärfe „off-chart“ ⁵⁾ zu Studienbeginn	7/25 (28)	0/13 (0)	0,072	0,09 [0;1,74] -0,28 [-0,48,-0,08]

¹⁾ Ausschluss eines weiteren Patienten, der bereits vor Randomisierung eine spontane Heilung der Sehschärfe aufwies.

²⁾ Exakter Test nach Fisher.

³⁾ Vom pU zusätzlich im Dossier angegeben. Diese Angaben finden sich nicht im Studienbericht.

⁴⁾ Anteil Patienten, die beide Augen zu Beginn „off chart“ waren und bei denen sich mindestens ein Auge auf „on chart“ verbessert hat.

⁵⁾ In Woche 24 fähig mindestens 5 Buchstaben der Sehprobentafel mit zumindest einem Auge zu lesen.

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko

Endpunkt: Veränderung der Farbkontrastsensitivität nach 24 Wochen

Dieser Endpunkt wurde monozentrisch erhoben (Patienten des Studienzentrums in München). Dementsprechend liegen lediglich Ergebnisse einer Subgruppe von Patienten vor (N=39). Es zeigte sich in der ITT-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für die Farben Rot-Grün (Protan). Hinsichtlich der Wahrnehmung der Farben Gelb-Blau (Tritan) wurde ein statistisch signifikanter Abfall der Messwerte (was eine Verbesserung bedeutet) in der Idebenon-Gruppe und ein gegenteiliger Effekt in der Placebo-Gruppe beobachtet ($p=0,008$). Die Analyse basierend auf der mITT-Population wies vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Farbwahrnehmung von Gelb-Blau auf, zeigte jedoch in der Placebo-Gruppe ein statistisch signifikant stärkeren Anstieg seit Studienbeginn für die Farben Rot-Grün, was in diesem Fall eine Verschlechterung bedeutet ($p=0,020$) (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Ergebnisse für Farbkontrastsensitivität in beiden Augen (monozentrische Erhebung)

Veränderung der Protan- und Tritan-Farbwahrnehmung seit Studienbeginn	Geschätzte Veränderung ¹⁾ [95%-KI]		Geschätzte Differenz ¹⁾ Mittelwert ± Standardfehler [95%-KI]	p-Wert
	Idebenon	Placebo	Idebenon vs. Placebo	
ITT Population²⁾				
N	54	22		
Protan (% Farbkonfusion)				
Woche 24	1,37 [-4,67;7,41]	5,25 [-2,47;12,97]	-3,88 ± 3,28 [-10,37;2,60]	0,239
Tritan (% Farbkonfusion)				
Woche 24	-7,27 [-16,63;2,09]	6,36 [-5,58;18,30]	-13,63 ± 5,05 [-23,61;-3,66]	0,008
mITT Population³⁾				
N	54	20		
Protan (% Farbkonfusion)				
Woche 24	0,99 [-4,53;6,52]	8,54 [1,19;15,90]	-7,55 ± 3,21 [-13,89;-1,21]	0,020
Tritan (% Farbkonfusion)				
Woche 24	-7,41 [-16,67;1,84]	9,12 [-3,07;21,32]	-16,54 ± 5,23 [-26,87;-6,21]	0,002

¹⁾ Analyse gemäß MMRM.

²⁾ Ausschluss dreier Patienten von der Analyse aufgrund von unzureichenden Sehschärfe- und Daten zu Baseline oder Woche 24.

³⁾ Ausschluss eines weiteren Patienten, der bereits vor Randomisierung eine spontane Heilung der Sehschärfe aufwies.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Augen in der Analyse

Lebensqualität

Endpunkt: Veränderung der HRQoL gemessen anhand des VF-14-Fragebogens nach 24 Wochen

Insgesamt zeigten sich kleine, jedoch nicht statistisch signifikante, Veränderungen der HRQoL gemessen anhand des VF-14-Fragebogens (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Ergebnisse zur Veränderung der HRQoL gemessen anhand des VF-14-Fragebogens (ITT-Population)

Veränderung seit Studienbeginn zu Woche 24	Idebenon (N=53)	Placebo (N=29)	Idebenon vs. Placebo p-Wert [95%-KI] (Differenz LS-MW; SE-Differenz) ¹⁾
VF-14-Score Woche 24 ²⁾			
n (%)	49 (92,5)	26 (89,7)	0,577
Mittelwert (SD)	0,6 (11,42)	2,6 (10,69)	[-6,246;3,508]
Standardfehler	1,63	2,10	(-1,37;2,445)

Veränderung seit Studienbeginn zu Woche 24	Idebenon (N=53)	Placebo (N=29)	Idebenon vs. Placebo p-Wert [95%-KI] (Differenz LS-MW; SE-Differenz) ¹⁾
Median	0	0	
Minimum	-35	-15	
Maximum	26	27	

¹⁾ Basierend auf dem ANCOVA-Modell.

²⁾ Keine separaten Daten zu mITT. In beiden Versionen der Studienberichte basierend auf ITT mit identischen Angaben.

Abkürzungen: LS: least square; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Angaben zu Woche 24; SE: Standardfehler

Bei Betrachtung des Anteils an Patienten mit einer Verbesserung im VF-14-Score konnten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden. Nach 24 Wochen lag bei 26 Patienten (49,1 %) unter Idebenon und bei 14 Patienten (48,3 %) unter Placebo eine Verbesserung im VF-14-Score vor. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich hinsichtlich des Anteils an Patienten, bei dem sich der VF-14-Score nicht verschlechterte (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Ergebnisse zum Anteil Patienten, bei denen sich der VF-14-Score verbesserte / nicht verschlechterte (ITT-Population¹⁾)

	Behandlung	N	Responder n (%)	OR ²⁾	Idebenon vs. Placebo p-Wert [95%-KI] ³⁾
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung im VF-14-Score					
Woche 24	Idebenon	53	26 (49,1)	1,16	0,7644 [0,438;3,080]
	Placebo	29	14 (48,3)		
Anteil an Patienten ohne Verschlechterung im VF-14-Score					
Woche 24	Idebenon	53	22 (41,5)	1,08	0,8813 [0,403;2,883]
	Placebo	29	12 (41,4)		

¹⁾ Keine separaten Daten zur mITT-Population. In beiden Versionen der Studienberichte basieren auf ITT mit identischen Angaben.

²⁾ Vom pU zusätzlich im Dossier angegeben. Diese Angaben finden sich nicht im Studienbericht.

³⁾ Logistische Regression mit: Behandlungsgruppe, Baselinewert, Erkrankungsgeschichte und Mutation als Kovariaten.

Abkürzungen: N: Anzahl der Patienten mit Angaben zu Woche 24; OR: Odds Ratio

Sicherheit

Endpunkt: Anteil Patienten mit UE nach 24 Wochen

Unerwünschte Ereignisse wurden bei 89,1 % der Patienten unter Idebenon und bei 86,7 % der Patienten unter Placebo beobachtet. Zwei Patienten (3,6 %), beide mit Idebenon behandelt, berichteten über schwere UE. Vier Patienten aus der Idebenon-Gruppe (7,3 %) und ein Patient aus der Placebo-Gruppe (3,3 %) berichteten über UE, die vom Prüfarzt als

behandlungsbedingt eingestuft wurden. Nur eines dieser UE wurde als schwer eingestuft und führte zu einem vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation (abnormer Leber-funktionstest bei einem Patienten aus der Idebenon-Gruppe). Keine der Analysen zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Weitere Angaben sind Tabelle 26 zu entnehmen.

Tabelle 26: Ergebnisse für „Anteil von Patienten mit UE“ (Sicherheitspopulation)

	Idebenon (N=55) <i>n (%)</i>	Placebo (N=30) <i>n (%)</i>	p-Wert¹⁾	RR [95%-KI]²⁾ ARR [95%-KI]²⁾
Patienten mit mind. einem UE	49 (89,1)	26 (86,7)	0,737	1,26 [0,33;4,85] 0,02 [-0,12;0,17]
Davon Patienten mit mind. einem behandlungsbedingten UE	4 (7,3)	1 (3,3)	0,652	2,27 [0,24;21,33] 0,04 [-0,05;0,13]
Patienten mit mind. einem schweren UE	2 (3,6)	0	0,538	2,85 [0,13;61,33] 0,04 [-0,03;0,11]
Davon Patienten mit mind. einem schweren behandlungsbedingten UE	1 (1,8)	0	1,000	1,68 [0,07;42,49] 0,02 [-0,04;0,08]

¹⁾ Exakter Test nach Fisher.

²⁾ Vom pU zusätzlich im Dossier angegeben. Diese Angaben finden sich nicht im Studienbericht.

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; k.A.: keine Angabe; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko

Die am häufigsten aufgetretenen Ereignisse in beiden Gruppen nach Systemorganklasse (SOC) waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Diese traten im vergleichbaren Maße in beiden Gruppen auf (Idebenon: 45,5 %, Placebo: 43,3 %). Weitere häufig auftretende UE waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, des Nervensystems und abweichende Werte bei Blutuntersuchungen (siehe Tabelle 27). Dabei wurden gastrointestinale Ereignisse und erhöhte Werte im Blut zu einem geringeren Anteil bei Patienten unter Idebenon beobachtet (25,5 vs. 43,3 % für gastrointestinale Erkrankungen und 21,8 vs. 26,7 % für abweichende Werte im Blut). Erkrankungen des Nervensystems wurden zu einem leicht höheren Anteil unter der Therapie mit Idebenon verzeichnet (27,3 vs. 23,3 %).

Die am häufigsten berichteten Ereignisse in beiden Studienarmen nach 'preferred term' (PT) waren Nasopharyngitis und Kopfschmerzen. Nasopharyngitis wurde dabei zu einem höheren Anteil an Patienten unter Idebenon beobachtet (25,5 vs. 16,7 %) während sich ein vergleichbarer Anteil an Patienten mit Kopfschmerzen zwischen den Gruppen zeigte (23,6 vs. 20 %). Erhöhte Triglyzeridwerte und Influenza sowie Diarrhö und oropharyngealer Schmerz traten ebenfalls zu vergleichbaren Anteilen in beiden Gruppen auf (ca. 10 %) (siehe Tabellen 27 und 28). Weitere gemeldete UE in der Idebenon-, nicht aber in der Placebo-Gruppe waren Husten (6 Patienten), linksventrikuläre Hypertrophie (LVH, 4 Patienten) und Schwindel (3 Patienten). Bis auf eine Episode von LVH wurde keines dieser Ereignisse als schwerwiegend eingestuft.

Tabelle 27: Häufig auftretende UE von $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm (Sicherheitspopulation)

	Idebenon (N=55)			Placebo (N=30)		
	Ereignisse	n	%	Ereignisse	n	%
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Total	38	14	25,5	17	13	43,3
Diarrhö	6	5	9,1	3	3	10
Abdominalschmerzen	3	3	5,5	3	3	10
Verstopfung	2	2	3,6	3	3	10
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Total	2	2	3,6	3	3	10
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Total	36	25	45,5	18	13	43,3
Nasopharyngitis	20	14	25,5	5	5	16,7
Influenza	6	6	10,9	4	3	10
Verletzungen, Vergiftungen und Eingriffe bedingte Komplikationen						
Total	3	3	5,5	6	3	10
Blutuntersuchungen						
Total	22	12	21,8	21	8	26,7
Triglyzeride im Blut erhöht	8	6	10,9	3	3	10
Alanin-Aminotransferase erhöht	1	1	1,8	3	3	10
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	-	-	-	5	5	16,7
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen						
Total	7	6	10,9	5	5	16,7
Erkrankungen des Nervensystems						
Total	31	15	27,3	26	7	23,3
Kopfschmerzen	25	13	23,6	25	6	20
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums						
Total	11	9	16,4	5	5	16,7
Husten	6	6	10,9	-	-	-
oropharyngeale Schmerzen	5	5	9,1	3	3	10
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
Total	5	4	7,3	5	4	13,3

Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Patienten mit Ereignis

Keine der UE waren statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen, mit Ausnahme von erhöhten Gamma-Glutamyltransferase-Werten in der Placebo-Gruppe verglichen mit Idebenon (5 Patienten [16,7 %] unter Placebo vs. keinem Patienten unter Idebenon; $p=0,004$) (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28: Ergebnisse für UE, die von mindestens zwei Patienten eines Behandlungsarmes berichtet wurden (Sicherheitspopulation)

	Idebenon (N=55) <i>n (%)</i>	Placebo (N=30) <i>n (%)</i>	p-Wert¹⁾	RR [95%-KI]²⁾ ARR [95%-KI]²⁾
Kardiale Störungen				
Linksventrikuläre Hypertrophie	4 (7,3)	0	0,292	5,33 [0,28;102,44] 0,07 [-0,01;0,16]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Abdominalschmerzen	3 (5,5)	3 (10,0)	0,661	0,52 [0,10;2,75] -0,05 [-0,17;0,08]
Verstopfung	2 (3,6)	3 (10,0)	0,340	0,34 [0,05;2,16] -0,06 [-0,18;0,05]
Diarrhö	5 (9,1)	3 (10,0)	1,000	0,90 [0,20;4,06] -0,01 [-0,14;0,12]
Blähungen	0	2 (6,7)	0,122	0,10 [0,00;2,21] -0,07 [-0,17;0,03]
Erbrechen	4 (7,3)	2 (6,7)	1,000	1,10 [0,19;6,38] 0,01 [-0,11;0,12]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Gastroenteritis	1 (1,8)	2 (6,7)	0,283	0,26 [0,02;2,98] -0,05 [-0,14;0,05]
Grippe	6 (10,9)	3 (10,0)	1,000	1,10 [0,26;4,76] 0,01 [-0,13;0,14]
Nasopharyngitis	14 (25,5)	5 (16,7)	0,423	1,71 [0,55;5,32] 0,09 [-0,09;0,26]
Sinusitis	1 (1,8)	2 (6,7)	0,283	0,26 [0,02;2,98] -0,05 [-0,14;0,05]
Blutuntersuchungen				
ALT erhöht	1 (1,8)	3 (10,0)	0,124	0,17 [0,02;1,68] -0,08 [-0,19;0,03]
Cholesterin im Blut erhöht	0	2 (6,7)	0,122	0,10 [0,00;2,21] -0,07 [-0,17;0,03]
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (1,8)	2 (6,7)	0,283	0,26 [0,02;2,98] -0,05 [-0,14;0,05]
Triglyzeride im Blut erhöht	6 (10,9)	3 (10,0)	1,000	1,10 [0,26;4,76] 0,01 [-0,13;0,14]

	Idebenon (N=55) n (%)	Placebo (N=30) n (%)	p-Wert ¹⁾	RR [95%-KI] ²⁾ ARR [95%-KI] ²⁾
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	0	5 (16,7)	0,004	0,04 [0,00;0,78] -0,17 [-0,30;-0,03]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Gelenkschmerzen	0	2 (6,7)	0,122	0,10 [0,00;2,21] -0,07 [-0,17;0,03]
Rückenschmerzen	4 (7,3)	2 (6,7)	1,000	1,10 [0,19;6,38] 0,01 [-0,11;0,12]
Erkrankungen des Nervensystems				
Schwindel	3 (5,5)	0	0,549	4,07 [0,20;81,40] 0,05 [-0,02;0,13]
Kopfschmerzen	13 (23,6)	6 (20,0)	0,790	1,24 [0,42;3,68] 0,04 [-0,15;0,22]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums				
Husten	6 (10,9)	0	0,086	8,01 [0,44;147,28] 0,11 [0,01;0,20]
oropharyngeale Schmerzen	5 (9,1)	3 (10,0)	1,000	0,90 [0,20;4,06] -0,01 [-0,14;0,12]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Pruritus generalisiert	1 (1,8)	2 (6,7)	0,283	0,26 [0,02;2,98] -0,05 [-0,14;0,05]
Ausschlag	2 (3,6)	2 (6,7)	0,611	0,53 [0,07;3,95] -0,03 [-0,13;0,07]
Sonstige				
Augenschmerzen	2 (3,6)	1 (3,3)	1,000	1,09 [0,10;12,59] 0,00 [-0,08;0,08]
Harnstoff im Blut erhöht	2 (3,6)	0	0,538	2,85 [0,13;61,33] 0,04 [-0,03;0,11]
Ohrenschmerzen	2 (3,6)	0	0,538	2,85 [0,13;61,33] 0,04 [-0,03;0,11]
Neutrophilen-Anzahl erniedrigt	2 (3,6)	0	0,538	2,85 [0,13;61,33] 0,04 [-0,03;0,11]
Leukozytenanzahl erhöht	2 (3,6)	0	0,538	2,85 [0,13;61,33] 0,04 [-0,03;0,11]

¹⁾ Exakter Test nach Fisher.

²⁾ Vom pU zusätzlich im Dossier angegeben. Diese Angaben finden sich nicht im Studienbericht.

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion, N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko

Endpunkt: Anteil von Patienten mit SUE nach 24 Wochen

Es traten keine Todesfälle in der Studie auf. Jeweils ein Patient in jeder Behandlungsgruppe erlebte ein SUE (infizierte epidermale Zyste in der Idebenon-Gruppe und Nasenbluten in der

Placebo-Gruppe) (siehe Tabelle 29). Keiner der beiden Fälle führte zum Abbruch der Behandlung oder wurde vom Prüfarzt als behandlungsbedingt eingestuft.

Tabelle 29: Ergebnisse für „Anteil von Patienten mit SUE“ (SOC und PT; Sicherheitspopulation)

	Idebenon (N=55) <i>n (%)</i>	Placebo (N=30) <i>n (%)</i>	p-Wert¹⁾	RR [95%-KI]²⁾ ARR [95%-KI]²⁾
Patienten mit mind. einem SUE	1 (1,8)	1 (3,3)	1,000	0,54 [0,03;8,90] -0,02 [-0,09;0,06]
Tod	0	0		nicht schätzbar

¹⁾ Exakter Test nach Fisher.

²⁾ Vom pU zusätzlich im Dossier angegeben. Diese Angaben finden sich nicht im Studienbericht.

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von UE nach 24 Wochen

Insgesamt führte lediglich ein UE unter Idebenon zu einem vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation. Dabei handelte es sich um einen abnormen Leberfunktionstest. Hieraus wurde kein signifikanter Unterschied abgeleitet (siehe Tabelle 30).

Tabelle 30: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE (Sicherheitspopulation)

	Idebenon (N=55) <i>n (%)</i>	Placebo (N=30) <i>n (%)</i>	p-Wert¹⁾	RR [95%-KI]²⁾ ARR [95%-KI]²⁾
Patienten mit UE, das zum Therapieabbruch geführt hat	1 (1,8)	0	1,000	1,68 [0,07;42,49] 0,02 [-0,04;0,08]
Patienten mit SUE, das zum Therapieabbruch geführt hat	0	0		nicht schätzbar

¹⁾ Exakter Test nach Fisher.

²⁾ Vom pU zusätzlich im Dossier angegeben. Diese Angaben finden sich nicht im Studienbericht.

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko

Subgruppenanalysen

Die im SAP prä-definierten Subgruppenanalysen in der RHODOS-Studie waren Mutationstyp, Erkrankungsbeginn und Raucherstatus. Zusätzlich finden sich im überarbeiteten Studienbericht (Version 2014) u. a. post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen zum Alter (< 30 Jahre / > 30 Jahre) und weitere explorative Analysen zu den Zentren. Interaktionstests wurden jeweils für den primären und den wichtigsten sekundären Endpunkt durchgeführt. Dabei wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 10 % verwendet. Die Darstellung der Subgruppenergebnisse erfolgt auf Basis der ITT-Population. Ergebnisse zu Analysen basierend auf allen randomisierten Patienten (d. h. unter Berücksichtigung der Daten der drei ausgeschlossenen Patienten) liegen nicht vor. Aufgrund der methodischen Kritikpunkte zur post hoc eingeführten

mITT-Population werden lediglich abweichende Ergebnisse zur ITT-Population deskriptiv ergänzend dargestellt.

Bei der folgenden tabellarischen Ergebnisdarstellung liegt der Fokus auf den Subgruppen-ergebnissen, bei denen ein Hinweis ($p \leq 0,2$) auf eine Interaktion im jeweiligen Endpunkt vorliegt. Somit ergeben sich Hinweise auf eine Interaktion im primären Endpunkt zwischen dem Studienzentrum und dem Effekt von Idebenon ($p=0,095$). Bei näherer Betrachtung lag bei Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil unter Idebenon im Studienzentrum in Newcastle vor, nicht aber in den anderen Studienzentren (siehe Tabelle 31). Nach Angaben aus den Studienunterlagen wird der auffällige numerische Vorteil unter Placebo im Studienzentrum in Montreal durch den hohen Anteil an Patienten (10 von 11 [91 %]) mit einer 14484T>C-Mutation begründet. Bei Vorliegen dieser Mutation wird von einer günstigeren Krankheitsprognose ausgegangen.

Tabelle 31: Subgruppenanalysen der Studienzentren (ITT-Population¹⁾, primärer Endpunkt)

	Geschätzte Veränderung ²⁾ [95 % KI] (geschätzte Veränderung in Buchstaben)		Geschätzte Differenz ²⁾ Mittelwert \pm Standardfehler [95 % KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert
	Idebenon	Placebo		
Studienzentrum München				
N	29	9		
Woche 24	-0,096 [-0,273;0,080] (+4 Buchstaben)	-0,064 [-0,293;0,164] (+3 Buchstaben)	-0 032 \pm 0,096 [-0,224;0,160] (1 Buchstabe)	0,741
Studienzentrum Newcastle				
N	15	13		
Woche 24	-0,187 [-0,341;-0,033] (+9 Buchstaben)	0,012 [-0,163;0,188] (-0 Buchstaben)	-0,199 \pm 0,100 [-0,399;0,001] (9 Buchstaben)	0,051
Studienzentrum Montreal				
N	6	4		
Woche 24	0,063 [-0,245;0,372] (-3 Buchstaben)	-0,026 [-0,316;0,263] (+1 Buchstabe)	0,090 \pm 0,144 [-0,214;0,393] (4 Buchstaben)	0,542

Observed cases: Für 6 Patienten wurden zu Woche 24 Daten imputiert.

Wert für Interaktion: $p=0,095$

¹⁾ Ausschluss von drei Patienten aufgrund von unzureichenden Sehschärfe-daten.

²⁾ Analyse gemäß MMRM; zweiseitiges Signifikanzniveau von 10 %.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten mit Angaben zu Woche 24

Zudem zeigten sich Hinweise auf eine Interaktion im primären und sekundären Hauptendpunkt hinsichtlich des Raucherstatus. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter Idebenon bei Nichtrauchern (siehe Tabelle 32).

Tabelle 32: Subgruppenanalysen zum Raucherstatus (ITT-Population¹⁾, primärer End- und sekundärer Hauptendpunkt)

	Geschätzte Veränderung ²⁾ [95 % KI] (geschätzte Veränderung in Buchstaben)		Geschätzte Differenz ²⁾ Mittelwert ± Standardfehler [95 % KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert
	Idebenon	Placebo		
Primärer Endpunkt				
Derzeit Raucher				
N	18	12		
Woche 24	-0,198 [-0,354;-0,043] (k.A.)	-0,195 [-0,386;-0,005] (k.A.)	-0,003 ± 0,109 [-0,222;0,216] (0 Buchstaben)	0,977
Derzeit kein Raucher				
N	32	14		
Woche 24	-0,111 [-0,201;-0,020] (k.A.)	0,027 [-0,099;0,153] (k.A.)	-0,137 ± 0,072 [-0,281;0,006] (6 Buchstaben)	0,061
Sekundärer Hauptendpunkt				
Derzeit Raucher				
N	18	12		
Woche 24	-0,103 [-0,260;0,055] (k.A.)	-0,055 [-0,247;0,137] (k.A.)	-0,048 ± 0,109 [-0,266;0,171] (2 Buchstaben)	0,665
Derzeit kein Raucher				
N	32	14		
Woche 24	-0,008 [-0,116;0,099] (k.A.)	0,189 [0,038;0,339] (k.A.)	-0,197 ± 0,086 [-0,368;-0,025] (9 Buchstaben)	0,025

Observed cases: Für 6 Patienten wurden zu Woche 24 Daten imputiert.

Wert für Interaktion: p=0,194 zum primären Endpunkt; p=0,147 zum sekundären Hauptendpunkt.

¹⁾ Ausschluss von drei Patienten aufgrund von unzureichenden Sehschärfedaten.

²⁾ Analyse gemäß MMRM .

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten mit Angaben zu Woche 24

Alle weiteren Subgruppenanalysen zur ITT-Population zeigten keine Hinweise oder statistisch signifikanten Interaktionen.

Bei der mITT-Population waren Hinweise einer Interaktion zwischen dem Auftreten der Krankheit und dem Effekt von Idebenon (p=0,14) zu beobachten. Bei näherer Betrachtung lag bei Patienten mit Erkrankungsbeginn unter einem Jahr ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Idebenon vor. In Woche 24 betrug dieser Unterschied -0,342 logMAR (= 17 Buchstaben; p=0,016). Ein weiterer Hinweis auf eine Interaktion in

der mITT-Population konnte hinsichtlich dem Studienzentrum beobachtet werden ($p=0,1387$). In den beiden Zentren München und Newcastle zeigten sich Vorteile unter der Therapie mit Idebenon (München: $p=0,085$; Newcastle: $p=0,051$). Auch hier wurde ein numerischer Vorteil unter Placebo-Patienten im Studienzentrum in Montreal, welcher durch den hohen Anteil an Patienten mit einer 14484T>C-Mutation und deren günstigen Prognose für die Erkrankung erklärt wurde, beobachtet.

Nach Angaben des pU wurden von der EMA zudem alle Subgruppen bezüglich des post hoc definierten Endpunktes einer klinisch relevanten Verbesserung betrachtet. Entsprechende Angaben sind im Dossier des pU aufgeführt und werden ergänzend in dieser Nutzenbewertung dargestellt. Es zeigten sich statistisch signifikant bessere Ergebnisse für Patienten unter Idebenon, die eine Mutation 11778G>A aufwiesen, unter 30 Jahre alt oder Nichtraucher waren (siehe Tabelle 33).

Tabelle 33: Subgruppenanalysen zur Studienpopulation nach Erkrankungsbeginn, Mutationstyp, Alter und Raucherstatus für den Endpunkt CRR (Woche 24) seit Studienbeginn

	Idebenon (N=53) <i>n (%)</i>	Placebo (N=28) <i>n (%)</i>	p-Wert¹⁾
CRR seit Studienbeginn²⁾ (mITT)	16 (30,2)	2 (7,1)	0,023
Zeit seit Erkrankungsbeginn			
Erkrankungsbeginn < 1 Jahr	4 (21,1)	0	0,273
Erkrankungsbeginn ≥ 1 Jahr	12 (35,3)	2 (10,5)	0,060
Mutationsstatus			
mtDNA-Mutation 11778G>A	11 (31,4)	0	0,010
mtDNA-Mutation 3460G>A	1 (14,3)	0	1,00
mtDNA-Mutation 14484T>C	4 (36,4)	2 (33,3)	1,00
Alter			
Alter < 30 Jahre	6 (23,1)	0	0,070
Alter ≥ 30 Jahre	10 (37,0)	2 (15,4)	0,271
Raucherstatus			
Raucher	7 (36,8)	2 (16,7)	0,418
Nichtraucher	9 (26,5)	0	0,043

¹⁾ Exakter Test nach Fisher.

²⁾ CRR definiert als Veränderung von mindestens logMAR 0,2 seit Studienbeginn für Patienten mit „on-chart“-Sehschärfe.

Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Patienten mit Ereignis

Ergebnisse aus anderen Untersuchungen

Für die Zulassung bei der EMA wurden folgende unterstützenden Untersuchungen betrachtet: die die Follow-up-Beobachtungsstudie RHODOS-OFU, ein Expanded-Access-Programm (EAP) sowie ein historischer Case Record Survey (CRS). Eine zusammenfassende Charakterisierung dieser ergänzten Untersuchungen ist Tabelle 34 zu entnehmen. Es folgt zudem eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse jener Endpunkte, die bei der Bewertung der RHODOS-Studie berücksichtigt wurden. Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse hinsichtlich nicht berücksichtigter Endpunkte erfolgt nicht.

Tabelle 34: Charakterisierung weiterer für die Zulassung von Idebenon betrachteten Untersuchungen

Studie	Studiendauer	Therapiearme	Status
RHODOS-OFU	3 Monate	In dieser Studie erfolgte keine Intervention, sondern nur lediglich eine einmalige Nachuntersuchung von LHON-Patienten aus der RHODOS-Studie (Idebenon- und Placebo-Gruppe).	abgeschlossen
EAP	Start: 27.11.2011 Report 2.0 mit cut-off der klinischen Daten 20.03.2015	Alle Patienten erhalten Idebenon.	laufend
CRS	Start 05/2013 Report 1.0 mit cut-off der klinischen Daten 02/2014	Von 383 Datensätzen sind 188 Fälle mit Idebenon-Behandlung identifiziert worden. 195 Patienten erhielten demnach kein Idebenon.	laufend

Studie RHODOS-OFU: Das einzige Einschlusskriterium der Studie war die Teilnahme an der pivotalen RHODOS-Studie. Insgesamt wurden 60 von 85 Patienten der RHODOS-Studie (70,6 %) eingeschlossen. Davon haben 41 Patienten Idebenon erhalten und 19 Patienten Placebo (74,5 vs. 63,3 %). Von 58 Patienten lagen Daten zu Sehschärfe-Endpunkten vor und gingen somit in die Wirksamkeitsanalyse ein. Die Zeit zwischen Woche 24 der vorhergehenden Studie und der Nachuntersuchung betrug 30,1 Monate im Median (Mittelwert 30,5 Monate, SD 4,9 Monate) mit einer Spanne von 20,9–42,5 Monaten. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung der besten Sehschärfe. Sekundäre Endpunkte der Studie waren: die Veränderung der Sehschärfe beider Augen; die Veränderung der Sehschärfe des besten Auges eines Patienten und die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewertet mit dem Fragebogen VF-14.

Es zeigte sich von Studienbeginn der RHODOS-Studie bis zur RHODOS-OFU-Studie eine leichte Verschlechterung in der Placebo-Gruppe hinsichtlich der besten Sehschärfe (mittlere Veränderung in logMAR 0,039; = 1 Buchstabe). In der Idebenon-Gruppe hingegen verbesserte sich die Sehschärfe (mittlere Veränderung in logMAR -0,134; = 6 Buchstaben). Beide Gruppen zeigten vergleichbare Verbesserungen zwischen Woche 24 und der

Nachuntersuchung in der RHODOS-OFU-Studie (Idebenon: -0,085 logMAR; Placebo: -0,088 logMAR; entspricht jeweils einer Verbesserung um 4 Buchstaben). Es ist zu berücksichtigen, dass in der RHODOS-OFU-Studie eine Behandlung mit Idebenon nicht vorgesehen war. Fünf Patienten berichteten dennoch von einer Idebenon-Einnahme. Eine Analyse ohne diese Patienten zeigte vergleichbare Ergebnisse.

Die Ergebnisse der sekundären Endpunkte wiesen insgesamt ähnliche Ergebnisse auf. Von sieben Patienten in der Idebenon-Gruppe, die eine Verbesserung der Sehschärfe von „off-chart“ zu Studienbeginn nach „on-chart“ in Woche 24 zeigten, nahmen fünf Patienten an der Nachuntersuchung teil. Diese fünf Patienten hatten weiterhin eine „on-chart“-Sehschärfe. Einer der Patienten konnte drei Buchstaben lesen, vier Patienten eine ganze „on-chart“-Zeile. Aus der Idebenon-Gruppe wechselten fünf weitere Patienten in der Zeit von Woche 24 bis zur Nachuntersuchung vom Status „off-chart“ nach „on-chart“ mit der Fähigkeit, eine ganze Zeile zu lesen. In der Placebo-Gruppe der vorausgegangenen RHODOS-Studie bis zu Woche 24 gab es keine Veränderung von Patienten von „off-chart“ nach „on-chart“. Zur Nachuntersuchung hatten zwei von acht Patienten der Placebo-Gruppe diese Verbesserung erreicht.

Daten des Fragebogens VF-14 lagen von 57 Patienten vor. In der Nachuntersuchung zeigte sich ebenfalls wie in der RHODOS-Studie ein kleiner, aber nicht statistisch signifikanter, Unterschied zwischen der Idebenon- und der Placebo-Gruppe. Dabei konnte für die Zeit vom Beginn der RHODOS-Studie bis zur RHODOS-OFU-Nachuntersuchung eine leichte Verschlechterung in der Idebenon-Gruppe (-1,7 %) verglichen zu einer leichten Verbesserung in der Placebo-Gruppe beobachtet werden (2,4 %, $p=0,205$).

EAP: Der Primäre Endpunkt des EAP war der Anteil der Patienten mit klinisch relevanten Verbesserungen (CRR) vom Nadir hinsichtlich der Sehschärfe. Sekundäre Endpunkte bezogen sich auf die Anzahl der Patienten mit CRR, aufgeteilt nach: zugrundeliegender Mutation; Geschlecht, Alter zu Studienbeginn, Raucherstatus, Dauer der Erkrankung zu Studienbeginn und Nadir der Sehschärfe; Erfassung der Behandlungsdauer mit Idebenon zum Zeitpunkt der CRR; Effektgröße des Behandlungserfolgs hinsichtlich Sehschärfe bei Patienten mit CRR. In dieser Untersuchung gab es keine Kontrollgruppe. Alle Patienten bekamen Idebenon in der zulassungskonformen Dosierung von 900 mg/Tag.

Zum Zeitpunkt der Erstellung des Reports hatten 63 der 69 Patienten der Efficacypopulation Idebenon über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten und 45 Patienten davon länger als 12 Monate erhalten. Die maximale Behandlungsdauer betrug 36 Monate mit einem Durchschnitt von 15,4 Monaten (Spanne: 2,8–36,2 Monate). Von den Patienten, zu denen 6-Monats-Auswertungen (± 3 Monate, $n=62$) verfügbar waren, hatten sich 19 Patienten (30,6 %) verbessert und eine CRR erreicht. Von den Patienten, zu denen 12-Monats-Auswertungen (± 3 Monate, $n=47$) verfügbar waren, war eine CRR bei 17 Patienten (36,2 %) eingetreten. Die Merkmale Alter, Geschlecht und Raucherstatus hatten keinen Einfluss auf die CRR. Der höchste Anteil an CRR bezogen auf die mtDNA-Mutationen zeigte sich bei der Mutation 14484T>C mit 84,6 %, gefolgt von 46,2 % bei 3460G>A. Patienten mit der Mutation 11778G>A hatten die geringste Rate an CRR (39,5 %).

CRS: Primäres Ziel war die Erfassung des klinischen Krankheitsverlaufs bei Verlust der Sehfähigkeit und der Verbesserung der Sehfähigkeit bei Patienten mit LHON und genetisch bestätigter Diagnose. Sekundäre Ziele waren definiert als: die Bestimmung des Anteils der Patienten mit spontaner klinisch relevanter Verbesserung der Sehschärfe (sCRR) nach Krankengeschichte und Mutationsstatus; die Bestimmung der Zeit von sCRR zum Nadir der Sehschärfe; die Bestimmung des Ausmaßes von sCRR zum Nadir der Sehschärfe; die Bestimmung des Anteils der Patienten ohne klinisch relevante Verschlechterung der Sehschärfe. Es wurde zwischen Patienten *mit* und *ohne* Idebenon-Behandlung unterschieden. Unter den analysierten Fällen befanden sich 188 Patienten, die eine Idebenon-Behandlung erhalten hatten. Zum Zeitpunkt der Auswertung (Stand: Februar 2014) wurden 106 Datensätze von Patienten mit 890 Bestimmungen der Sehschärfe als Natural History Population (NHP) definiert. Diese erfüllten nach Angaben des pU folgende Kriterien:

- Messung 2 Jahre oder weniger nach Auftreten der Symptome
- Keine dokumentierte Vorbehandlung mit Idebenon
- Patient ist Träger einer der mtDNA-Mutationen 11778G>A, 3460G>A oder 14484T>C
- Das Datum des Beginns der Erkrankung ist bekannt

Als Natural History Outcomes Population (NHOP) wurden 74 Datensätze von Patienten mit 774 Messungen der Sehschärfe ausgewertet, für welche wenigstens eine Sehschärfe-Bestimmung vorlag, die mindestens 3 bis 24 Monate nach der Erstvorstellung des Patienten lag. Hinsichtlich der demografischen Charakteristika waren die meisten Patienten männlich (61 von 74; 82 %), wiesen ein durchschnittliches Alter von 32,1 Jahren (NHP) bzw. 30,9 (NHOP) zu Erkrankungsbeginn und einem Median von Erkrankungsbeginn bis Erstvorstellung von 0,3 Jahren auf. Der größte Anteil (56 Patienten; 74 %) trug eine 11778G>A-Mutation.

Ohne Idebenon-Behandlung

Zur Erstuntersuchung wurden 61 % der Augen als offiziell blind eingestuft; 22 % davon hatten bereits eine Sehschärfe, die als „off-chart“ klassifiziert war. Zum Nadir waren 96 % aller Augen blind und 75 % hatten sich auf „off-chart“ verschlechtert. Bei der letzten Untersuchung (zum letzten verfügbaren Datenpunkt, im Mittel 14,9 Monate nach Erkrankungsbeginn) wurden 83 % der Patienten als blind eingestuft. Bei über 50 % aller Augen in der NHP verschlechterte sich die Sehschärfe auf $\log\text{MAR} \geq 1,0$ innerhalb einer Woche nach Erkrankungsbeginn mit einem Anstieg bis über 70 % innerhalb von 3 Monaten. Nach 12 Monaten wurden über 80 % der Augen als blind eingestuft. In 142 verfügbaren Beobachtungen über 12–24 Monate nach Erkrankungsbeginn blieben 78 % der Augen blind. Eine Analyse nach Mutationsstatus der Patienten mit sCRR ergab den höchsten Anteil bei Vorliegen einer 3460G>A-Mutation (6 von 12 Patienten; 50,0 %), gefolgt von einer 14484T>C-Mutation (3 von 7 Patienten; 42,9 %). Den niedrigsten Anteil an sCRR hatten Patienten mit der Mutation 11778G>A (14 von 55 Patienten; 25,5 %). 20,9 % der Patienten mit als „on-chart“ klassifizierter Sehschärfe (67 Patienten) hatten keine CRW in wenigstens einem Auge nach ihrer Erstvorstellung. 14,9 % der Patienten (n=47), die eine Sehschärfe von $< 1,0$ logMAR bei Erstvorstellung hatten, hielten diesen Status bis zur letzten verfügbaren Messung.

Mit Idebenon-Behandlung

Die Anteile der Augen mit einer Sehschärfe $< 1,0$; $1,0-1,68$ oder $> 1,68$ logMAR waren zur Erstvorstellung ähnlich zwischen den mit Idebenon behandelten und unbehandelten Populationen. Das mittlere Ausmaß der besten CRR (Betrachtung des Auges mit der höchsten Verbesserung eines Patienten) war 38 Buchstaben (Spanne: 8–82 Buchstaben). Bei Erstvorstellung hatten 14 von 39 Patienten (35,9 %) eine Sehschärfe klassifiziert als „on-chart“. Von den 26 Patienten mit einer Sehschärfe von logMAR $< 1,0$ bei Erstvorstellung hatten 7 Patienten (26,9 %) noch einen logMAR $< 1,0$ bei der letzten verfügbaren Messung. Verglichen mit der nicht-behandelten Population hatten weniger Idebenon-behandelte Augen eine Sehschärfe „off-chart“. Ein höherer Anteil wurde als „on-chart“ eingeschätzt.

2.7 Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU

Der pU leitet in seinem Dossier, basierend auf den Daten der RHODOS-Studie, insgesamt einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Zielpopulation ab. Der pU begründet seine Einschätzung zusammengefasst wie folgt:

„Idebenon zeigt in der Gesamtschau der Ergebnisse gegenüber Placebo oder unbehandelten Patienten einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Aus den Zulassungsunterlagen geht ein konsistenter Trend zur Verbesserung der Sehfähigkeit bei Patienten unter Idebenon hervor. Der CHMP erachtet dies als klinisch relevanten Vorteil in der Behandlung der LHON-Erkrankung. Die zusätzliche Evidenz aus den Untersuchungen SNT-EAP-001 und SNT-IR-006 bestätigt, dass der in der pivotalen Studie beobachtete, positive Effekt von Idebenon nicht zufällig ist. Daher, und auch unter Beachtung des günstigen Sicherheitsprofils von Idebenon, schließt der CHMP mit einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis.[2]

Zusammenfassend lässt sich feststellen: In der pivotalen Studie SNT-II-003 konnte ein Effekt zugunsten von Idebenon in den Untersuchungen zur Sehschärfe beobachtet werden.

(1) Der primäre Endpunkt gibt in jeweils einem Auge des Patienten die beste Verbesserung der Sehschärfe als Veränderung in logMAR zwischen Studienbeginn und Woche 24 an. In der Studie SNT-II-003 zeigt sich eine stärkere, jedoch nicht signifikante Verbesserung in der Idebenon- verglichen mit der Placebo-Gruppe.

(2) Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Veränderung der besten Sehschärfe. Für die ITT-Population konnte nur ein numerischer Vorteil beobachtet werden. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich jedoch in der mITT-Population für die Veränderung der besten Sehschärfe zwischen den Behandlungsgruppen in Woche 24 von -0,160 logMAR (entspricht 8 Buchstaben, $p = 0,0152$).

(3) In einem weiteren sekundären Endpunkt wurde die Veränderung der Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn gemessen. Auch hier konnte in der ITT-Population kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. In der mITT-Population jedoch wurde ein signifikanter Effekt für Idebenon festgestellt ($p = 0,0126$). Hier lag der Unterschied zwischen den Gruppen bei -0,165 logMAR (entspricht 8 Buchstaben).

(4) Die Veränderung der Sehschärfe wurde in einem weiteren sekundären Endpunkt für alle Augen in der Population bestimmt, wobei beide Augen eines Patienten unabhängig voneinander bewertet wurden. Die Augen in der Idebenon-Gruppe zeigten konsistent Verbesserungen und die der Placebo-Gruppe Verschlechterungen. In Woche 24 betrug der signifikante Unterschied zwischen den Behandlungen -0,138 logMAR (entspricht +6 Buchstaben, $p = 0,0014$).

(5) In der Studie SNT-II-003 wurde auch der Anteil der Patienten bestimmt, die eine Verbesserung der Sehschärfe um ein definiertes Maß erreichten. Es gab einen numerisch höheren Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe von mindestens 0,2 logMAR in Woche 24 in der Idebenon-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die Differenzen in den ITT- und mITT-Populationen waren jedoch statistisch nicht signifikant.

(6) Zusätzlich wurde der Anteil von Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe auf mindestens $\geq 1,0$ logMAR bestimmt. Dieser war definiert als der Anteil der Patienten, bei denen sich die Sehschärfe in dem ursprünglich am wenigsten betroffenen Auge (Auge $\leq 0,5$ logMAR bei Studienbeginn) auf 1,0 logMAR oder mehr verschlechterte. Bei sehr wenigen Patienten wies das weniger betroffene Auge einen logMAR-Wert von $\leq 0,5$ zu Studienbeginn auf ($N = 8$ in mITT und ITT). Bei den 6 Patienten der Idebenon-Gruppe wurde keine Verschlechterung auf 1,0 logMAR dokumentiert, jedoch bei den beiden Patienten, die Placebo erhielten ($p = 0,036$, $RR = 0,02$, 95 % KI [0,00; 1,01]).

(7) Weitere sekundäre Endpunkte betrafen die klinisch relevanten Verbesserungen (CRR) und wurden post hoc nur für die mITT-Population erhoben. Der Anteil der Patienten, deren Sehschärfe sich um ein klinisch relevantes Maß seit Studienbeginn verbessert hatte, war in der mITT-Population signifikant höher in der Idebenon-Gruppe (30,2 %) verglichen mit dem der Placebo-Gruppe (7,1 %, $p = 0,0234$, $RR = 0,18$, 95 % KI [0,04; 0,84]).

(8) Als Ausgangsmessung diente in einer anderen Analyse die Messung, bei der die schlechteste Sehschärfe eines Patienten ermittelt wurde (Nadir). Die Chance eine CRR vom Nadir der Sehschärfe aus zu erreichen, war signifikant höher für Patienten unter Idebenon (34,0 %), verglichen mit Placebo-Patienten (10,7 %, $p = 0,0321$, $RR = 0,23$, 95 % KI [0,06, 0,88]).

(9) Ein bedeutender, klinisch relevanter und signifikanter Vorteil von Idebenon gegenüber Placebo konnte in einer Responderanalyse für Patienten beobachtet werden, die zu Studienbeginn in die „off-chart“-Kategorie fielen und sich zu „on-chart“ verbesserten (7 von 25 in der Idebenon- und 0 von 13 in der Placebo-Gruppe, $p = 0,0722$). Dieses Ergebnis gilt gleichermaßen für die ITT- und die mITT-Population. Für die Anzahl der Augen, die sich in dieser Kategorie verbesserten, war das Ergebnis signifikant zugunsten von Idebenon ($p = 0,0078$).

(10) Der Endpunkt Farbkontrastsensitivität wurde nur monozentrisch erhoben und für die mITT-Population ausgewertet. Es gab in der Placebo-Gruppe eine stärkere Verschlechterung der Rot-Grün-Wahrnehmung seit Studienbeginn als in der Idebenon-Gruppe. Der Unterschied in Woche 24 erreichte statistische Signifikanz ($p = 0,0200$). Für die Wahrnehmung der Farben Gelb-Blau konnte eine Verbesserung in der Idebenon-Gruppe und ein gegenteiliger Effekt in der Placebo-Gruppe beobachtet werden. In Woche 24 konnte ein signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon gezeigt werden ($p = 0,0019$).“

Des Weiteren begründet der pU seine Einschätzung zum Zusatznutzen mit ergänzenden Angaben aus weiteren Studien/Untersuchungen:

„Aus der Follow-Up Studie SNT-II-003-OFU geht hervor, dass die Gruppe von Patienten, die bezüglich der Sehschärfe einen Vorteil durch Idebenon erlangte, diesen auch nach einer Zeit von ca. 30 Monaten ohne Therapie noch aufwies. Die Daten des EAP bezüglich der Sehschärfe deuten darauf hin, dass LHON-Patienten einen klinisch relevanten Vorteil aus der Idebenon-Behandlung ziehen und diesen möglicherweise auch über die 6-monatige Behandlungszeit der SNT-II-003 hinaus erzielen.“

Die Daten des SNT-EAP-001 zeigen, dass 50 % (24 von 48) der Patienten und 38,5 % (37 von 96) aller Augen eine CRR vom Nadir zur letzten Untersuchung erreicht hatten. Im Vergleich dazu zeigten Daten aus der Fallberichtssammlung SNT-IR-006, dass nur 31,1% (23 von 74) der unbehandelten Patienten eine spontane CRR vom Nadir erreichten.

Evidenz aus bisher veröffentlichter Literatur zur Wirksamkeit von Idebenon in LHON war stark limitiert und beeinflusst durch Publikations- und Selektions-Bias. Generell deutet die betrachtete Literatur jedoch einen positiven Effekt von Idebenon an.

Der durchweg positive Effekt von Idebenon konnte auch in einem Vergleich der Ergebnisse über verschiedene Studien hinweg gezeigt werden. Zudem wurde er im Zulassungsprozess durch die EMA hervorgehoben.

Derzeit ist keine andere Therapie für LHON-Patienten zugelassen. Daher gibt es einen hohen therapeutischen Bedarf an wirksamen Behandlungsoptionen, um den Verlust der Sehkraft bei betroffenen Patienten zu verhindern oder rückgängig zu machen. In der Gesamtheit der Daten findet sich ein positiver Effekt der Idebenon-Behandlung, dessen Ausmaß sich jedoch aufgrund der limitierten Evidenz nicht in die Kategorien gering bis erheblich einstufen lässt.“

3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Design und Methodik der RHODOS-Studie

Die klinische Sicherheit und Wirksamkeit von Idebenon bei Patienten mit LHON wurde in der doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten RHODOS-Studie untersucht. Die folgenden Ausführungen beziehen sich primär auf diese pivotale Studie, deren Ergebnisse der pU im Dossier als wesentliche Grundlage für seine Begründungen zum Ausmaß des Zusatznutzens herangezogen hat. Relevante Angaben zu ergänzenden Untersuchungen werden in einem separaten Abschnitt diskutiert. Insgesamt wurden 85 LHON-Patienten im Alter zwischen 14 und 64 Jahren mit einer der drei primären mtDNA-Mutationen (Mutation 11778G>A, 3460G>A oder 14484T>C) und einer Krankheitsdauer von maximal fünf Jahren in die Studie aufgenommen. Dabei erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 24 Wochen entweder 900 mg Idebenon pro Tag oder Placebo. Idebenon wurde zulassungskonform in drei täglichen Dosen zu je 300 mg zusammen mit den Mahlzeiten verabreicht. Es ist darauf hinzuweisen, dass Patienten < 14 Jahre bzw. ≥ 65 nicht in die RHODOS-Studie eingeschlossen wurden. Somit können keine Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Idebenon bei diesen Patienten gemacht werden.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war die beste Verbesserung der Sehschärfe in jeweils einem Auge des Patienten gemessen an der Veränderung in logMAR zwischen Studienbeginn und Woche 24. Wichtigster sekundärer Endpunkt war die Veränderung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen Behandlungsdauer (bestes Auge in Woche 24) im Vergleich zu Studienbeginn (bestes Auge bei Studienbeginn). Darüber hinaus waren weitere Endpunkte zur Erfassung der Sehschärfe geplant, welche in Abschnitt 3.3 näher erläutert werden. Alle Sehschärfe-Endpunkte wurden anhand einer standardisierten ETDRS-Tafel gemessen. Nicht die Sehschärfe betreffende Parameter der Studie waren die Erhebung der Farbkontrastsensitivität, der Lebensqualität (anhand des VF-14-Fragebogens) und die Erfassung von Sicherheitsparametern. Es fand eine Überarbeitung des ursprünglichen Studienberichtes (Version 2011) statt. Bei dieser Überarbeitung wurden weitere Endpunkte in den aktualisierten Studienbericht (Version 2014) aufgenommen. Die entsprechenden Analysen stellen somit Post-hoc-Analysen dar.

Die Primäranalyse zur Wirksamkeit war im ursprünglichen Studienbericht (Version 2011) konservativ nach dem ITT-Prinzip geplant. Es wurden 55 Patienten in den Idebenon-Arm und 35 Patienten in den Placebo-Arm randomisiert. Es lagen jedoch für drei Patienten (Idebenon: 2, Placebo: 1) zu Baseline oder zu Woche 24 keine ausreichenden Sehschärfedaten vor. Diese randomisierten Patienten wurden aus den Analysen zu den Sehschärfe-Endpunkten, aber auch zur Auswertung der Lebensqualität, ausgeschlossen. Somit liegt eine Abweichung vom ITT-Prinzip vor. Zur Einschätzung, inwiefern der Ausschluss dieser Patienten einen ergebnisverzerrenden Einfluss gehabt haben könnte, wurden vom pU ergänzende Sensitivitätsanalysen zu einzelnen Endpunkten unter Berücksichtigung der Daten dieser drei ausgeschlossenen Patienten durchgeführt. Insgesamt zeigten sich vergleichbare Ergebnisse.

Des Weiteren wurde nachträglich eine modifizierte ITT-Population (mITT) definiert und als primäre Analysepopulation für die Neuauswertungen zum primären, dem wichtigsten sekundären und den weiteren Endpunkten der Sehschärfe festgelegt. Grund war die Identifizierung eines Patienten unter Placebo (Patient 23; Mutation 11778G>A), welcher bereits zu Studienbeginn eine spontane und im weiteren Studienverlauf eine anhaltende Erholung der Sehkraft zeigte. Dieser Patient wurde bei den Post-hoc-Analysen zur mITT ausgeschlossen. Es ist zu erwähnen, dass alle vier aus der mITT-Analyse ausgeschlossenen Patienten aus dem Studienzentrum in München stammten. Insgesamt wird der Ausschluss einzelner Patienten von der statistischen Analyse aus methodischer Sicht kritisch gesehen und kann aus den Unterlagen des pU nicht vollständig nachvollzogen werden. Dies betrifft insbesondere den nachträglichen Ausschluss des Patienten mit einer spontanen Sehkrafterholung, da dieser Patient anfangs die Einschlusskriterien der Studie erfüllte und adäquat randomisiert wurde. Neben der grundsätzlichen methodischen Kritik sind weitere Punkte zu beachten. Der Ausschluss des Spontanheilers aus der Placebo-Gruppe brachte zwar in den meisten Endpunkten ähnliche Ergebnisse hervor wie die der ITT Population, jedoch zeigte sich ein statistisch signifikant zur ITT -opulation abweichendes Ergebnis zugunsten von Idebenon im wichtigsten sekundären Endpunkt. Der starke Einfluss des Ein- oder Ausschlusses von diesem einen Patienten auf die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse stellt einen Hinweis für das Ausmaß dar, in dem ein solcher Störfaktor (z. B. Spontanregression) offensichtlich die Ergebnisse beeinflussen kann. Die Ergebnisse der post hoc definierten mITT-Population sollten somit lediglich als unterstützend gesehen werden. Es kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass bei den nachträglichen Neuauswertungen zur mITT-Population eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt. Bedenken zu diesen Neuauswertungen wurden auch von der EMA in ihrem Bewertungsbericht erhoben: *“(...) the exclusion of this patient, who initially fulfilled the inclusion criteria, was considered by the CHMP to be contradictory to the ITT principle and questionable from a methodological point of view. The effect of inclusion/exclusion of this patients on the study results was well known and has been discussed by the CHMP in a previous Application. Exclusion of the patient from the analyses rendered the results of the key secondary endpoint statistically significant in favour of idebenone but not for the primary endpoint. This powerful effect of exclusion of a single patient had raised concerns within the CHMP about the extent of the impact of spontaneous regression as a possible confounding factor giving the small sample size in RHODOS. Consequently, the robustness of the RHODOS results were questioned.”* [2].

Die durchschnittliche Behandlungsdauer lag bei ungefähr 192 Tagen im Idebenon-Arm und bei 197 Tagen im Placebo-Arm. Die Baselinecharakteristika der Patienten in beiden Gruppen unterschieden sich nicht wesentlich voneinander und waren, trotz der insgesamt relativ kleinen Anzahl an Studienteilnehmern (N=85), repräsentativ für Patienten mit einer LHON-Erkrankung. Durch den generellen Einschluss von Patienten mit einem Beginn des Sehverlustes innerhalb von 5 Jahren vor Studienbeginn handelt es sich dennoch um eine heterogene Studienpopulation, bei der sich Patienten in verschiedenen Phasen der Krankheitsprogression befanden und unterschiedliche Grade der Sehbehinderung aufwiesen. Neben einer Behandlung mit Ubichinon (Coenzym Q10) waren keine weiteren Einschränkungen einer vorherigen oder

begleitenden Medikation vorgegeben. Insgesamt waren die häufigsten Begleitmedikationen in beiden Gruppen Anilide und Propionsäurederivate.

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Fallzahlplanung sind im Studienprotokoll beschrieben und wurden adäquat umgesetzt. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 zur Behandlung mit Idebenon oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung erfolgte dabei stratifiziert nach Krankengeschichte (Erkrankungsbeginn vor weniger oder mehr als einem Jahr) und nach Mutationstyp (11778G>A, 3460G>A oder 14484T>C). Bei der RHODOS-Studie handelt es sich um eine multizentrische Studie. Eine Stratifizierung nach Studienzentrum wurde jedoch nicht durchgeführt. Auch war dieses Merkmal keine zu untersuchende Variable in den Analysemodellen (ANCOVA). Ergebnisse einer explorativ durchgeführten Analyse der drei Studienzentren zeigten jedoch einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen dem Studienzentrum und dem Effekt von Idebenon. Ein möglicher Zentrumseffekt kann daher nicht ausgeschlossen werden. Weitere Subgruppenanalysen betrafen den Mutationstyp, den Erkrankungsbeginn, den Raucherstatus und das Alter. Dabei ergab sich in der ITT-Population ein Hinweis auf einen vorteiligen Effekt unter Idebenon bei Nichtrauchern. Die von der EMA in ihrem Bewertungsbericht ergänzend betrachteten Subgruppenanalysen hinsichtlich der post hoc definierten Responderanalyse einer CRR zeigten zudem bessere Ergebnisse für Patienten unter Idebenon, die eine 11778G>A-Mutation aufwiesen, unter 30 Jahre alt waren oder nicht rauchten. Aufgrund der sehr kleinen Fallzahlen in den Gruppen sowie dem Vorliegen von Ergebnissen ausschließlich für die mITT-Population ist der Stellenwert dieser Subgruppenanalysen allerdings als fraglich einzuschätzen.

Trotz der genannten Kritikpunkte auf Endpunktebene wird aufgrund des Designs und der Methodik der RHODOS-Studie von einem insgesamt niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Allerdings sind der insgesamt kleine Stichprobenumfang und die kurze Studiendauer von 24 Wochen als kritisch zu betrachten. Es liegen derzeit keine kontrollierten Langzeitergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Idebenon vor. Diese Einschränkung wurde auch im Bewertungsbericht der EMA adressiert und die Erhebung von entsprechender Langzeitdaten empfohlen: *“(...) the CHMP considered that the available data set on the clinical efficacy was not comprehensive and therefore considered the following measures necessary to generate additional efficacy data in the context of a marketing authorisation under exceptional circumstances:*

- *The MAH should conduct and submit the results of an external natural history controlled, open-label intervention study to assess the efficacy and safety of Raxone in the treatment of LHON patients, including long-term treatment.*
- *The MAH should maintain and extend the Historical Case Record Survey of Visual Acuity Data from Patients with LHON to serve as the external control to the open label study.*
- *The MAH should follow up patients in the existing Expanded Access Programme and submit the final results.” [2].*

3.2 Wirksamkeit

Der pU hat in seiner Studie Endpunkte zur Morbidität, Lebensqualität und der Sicherheit erfasst. Die Erhebung der Mortalität stellte keinen gesonderten Endpunkt dar. Todesfälle wurden jedoch unter den Sicherheitsaspekten miterfasst.

Morbidität

Der zentrale Morbiditätsendpunkt in der RHODOS-Studie war die Erfassung der Sehschärfe. Diese wird in der Kategorie Morbidität als wesentlicher Endpunkt bei LHON-Patienten eingeschätzt und stellt somit einen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt dar. Die Sehschärfe wurde in der RHODOS-Studie anhand verschiedener Operationalisierungen, inklusive unterschiedlicher Schwellenwerte, erhoben. Eine Adjustierung für multiples Testen wurde in der Studie jedoch nicht durchgeführt. Dies sollte bei der Betrachtung der (positiven) Ergebnisse berücksichtigt werden.

Der primäre Endpunkt einer besten Verbesserung der Sehschärfe wurde nach Angaben des pU gewählt, um für jeden Patienten das Auge zu bewerten, welches die größte positive Veränderung der Sehschärfe erfährt. Es zeigte sich in der ITT-Population im Idebenon-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm eine numerische, jedoch nicht statistisch signifikante, Verbesserung. Die mittlere Veränderung zwischen den Gruppen betrug dabei drei Buchstaben. Es ist anzumerken, dass eine Verbesserung in beiden Gruppen auftrat. Diese Beobachtung ist vor allem unter dem Gesichtspunkt relevant, da im Verlauf der LHON-Erkrankung eine, wenn auch sehr selten, (Teil-)Erholung der Sehkraft auftreten kann.

Das zuvor bessere Auge kann während des Verlaufes der Erkrankung auch zum schlechteren werden. Diese mögliche Konstellation wird durch den primären Endpunkt (Betrachtung von nur einem Auge) nicht berücksichtigt. Einschränkungen bezüglich des primären Endpunktes in Bezug auf eine nicht vollumfängliche Erfassung eines kompletten Gewinns oder kompletten Verlustes der Sehschärfe und folglich der klinischen Bedeutung der Veränderung wurden bereits vom pU in seinem Dossier angesprochen. Um dieser Einschränkung Rechnung zu tragen, wurde der sekundäre Endpunkt hinsichtlich einer Veränderung der besten Sehschärfe (bestes Auge in Woche 24) im Vergleich zum Studienbeginn (bestes Auge zu Studienbeginn) als wichtigster sekundärer Endpunkt definiert. Dabei erfolgt eine Messung einer Veränderung unabhängig davon, welches Auge zu Beginn bzw. zu Woche 24 das bessere darstellte. Ergänzend wurde als weiterer sekundärer Endpunkt die Veränderung der Sehschärfe des besten Auges des Patienten nach 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zum Studienbeginn erfasst. Der pU verfolgte mit der Messung dieses Parameters das Ziel, die Entwicklung des Auges zu erheben, welches für den Patienten aufgrund der besten Sehschärfeverfügung, das wichtigste Auge darstellt. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass ein wichtiger Parameter wie die okulare Dominanz (Augendominanz) nicht berücksichtigt wurde. So kann eine Beeinträchtigung der Sehkraft des dominanten Auges ggf. sehr viel deutlicher spürbar sein als Beeinträchtigungen des untergeordneten Auges. Zudem kann die Augendominanz unterschiedlich stark ausgeprägt sein und richtet sich nicht zwangsweise danach, mit welchem Auge man besser sieht. Auch wurde das beidseitige Sehen, welches vor allem für die räumliche Wahrnehmung des Patienten von Bedeutung ist, nicht erfasst.

Insgesamt zeigten sich in der ITT-Population weder im sekundären Hauptendpunkt noch dem Endpunkt zur Veränderung der Sehschärfe des besten Auges statistisch signifikante Unterschiede zwischen Idebenon und Placebo. Zu den beiden Endpunkten konnten lediglich in der mITT-Population statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Idebenon beobachtet werden. Während sich die Patienten unter Placebo im jeweiligen Endpunkt um durchschnittlich vier bzw. sechs Buchstaben verschlechterten, verbesserten sich die Patienten unter Idebenon geringfügig um einen Buchstaben. In diesem Zusammenhang sollte zudem diskutiert werden, ob es sich dabei um eine tatsächliche Verbesserung handelt oder dieser Effekt als ein Aufhalten eines fortschreitenden Visusverlustes zu deuten ist. Auch sind die bereits erwähnten methodischen Bedenken hinsichtlich der Abweichungen des ITT-Prinzipes und den post hoc eingeführten Neuauswertungen zur mITT-Population bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Weitere Endpunkte zur Sehschärfe bezogen sich auf eine Veränderung um ein definiertes Maß. Dieses war entweder vorab oder post hoc definiert.

(1) *Responderanalysen mit vorab definierten Schwellenwerten:* In der RHODOS-Studie wurden die Anteile der Patienten bestimmt, die eine Verbesserung der Sehschärfe um einen Schwellenwert von 0,2 logMAR (= 2 Zeilen der EDTRS-Tafel) erreichten. Die Ergebnisse der ITT-Population zeigten dabei einen numerisch, jedoch nicht statistisch signifikant, höheren Anteil an Patienten unter Idebenon mit einer Verbesserung der Sehschärfe um diesen Wert. Zusätzlich wurde der Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR erhoben. Dieser war definiert als der Anteil der Patienten, bei denen sich die Sehschärfe in dem ursprünglich am wenigsten betroffenen Auge ($\leq 0,5$ logMAR bei Studienbeginn) auf 1,0 logMAR oder mehr verschlechterte. Es wiesen zu Studienbeginn lediglich acht Patienten dieses Merkmal auf. Es wurde eine Verschlechterung auf 1,0 logMAR für keinen der sechs Patienten der Idebenon-Gruppe und bei den beiden Patienten die Placebo erhielten, beobachtet. Dieser Unterschied erreichte eine statistische Signifikanz ($p=0,036$). Die Ergebnisse sollten jedoch aufgrund der sehr kleinen Patientenzahl mit Vorsicht betrachtet werden.

(2) *Post hoc definierte Responderanalysen:* Es liegen für die post hoc durchgeführten Responderanalysen lediglich Ergebnisse für die mITT-Population vor. Im Rahmen der RHODOS-Studie wurde der Anteil von Patienten ermittelt, bei denen in mindestens einem Auge gegenüber dem Studienbeginn eine klinisch relevante Verbesserung (CRR) der Sehschärfe erreicht wurde. Diese war definiert als: (1) Verbesserung der Sehschärfe einer mangelnden Fähigkeit einen einzelnen Buchstaben lesen zu können, zur Fähigkeit mindestens fünf Buchstaben auf der ETDRS-Tafel erkennen zu können („off-chart“-Kategorie), oder (2) Verbesserung der Sehschärfe um mindestens 10 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel (= 2 Zeilen oder 0,2 logMAR) („on-chart“-Kategorie). Ergänzend wurden nur die Patienten betrachtet, deren Sehschärfe zu Beginn der Studie in die Kategorie „off-chart“ fiel. Diese Patienten stellen eine Subgruppe von besonders schwer betroffenen Patienten dar, welche lediglich in der Lage waren, Finger zu zählen, Handbewegungen oder Licht wahrzunehmen. Diesen Patienten wurden logMAR-Werte von 2,0 logMAR für Fingerzählen, 2,3 logMAR für Handbewegung und 2,6 logMAR für Lichtwahrnehmung zugewiesen. Derzeit existiert keine festgelegte Standardmethode für die Zuordnung von logMAR-Werten bei Patienten mit extrem

schwerem Sehverlust. Daher wurden vom pU Sensitivitätsanalysen unter Verwendung unterschiedlicher Zuordnungsregeln durchgeführt. Diese basierten auf den Publikationen von Meier et al. (2011) [13] und Maguire et al. (2009) [12]. Es zeigt sich, dass im Rahmen dieser Studie die verschiedenen Zuordnungsregeln keinen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben. Es ist jedoch zu beachten, dass es auch weitere Zuordnungsregeln gibt, die nicht untersucht wurden. Der Einfluss einer Verwendung anderer Zuordnungsregeln bleibt unklar und sollte bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Eine weitere post hoc durchgeführte Responderanalyse stellte der Anteil Patienten dar, die eine klinisch relevante Verschlechterung (CRW) erfuhren. Nach Angaben des pU im Dossier sei dieser Parameter bereits durch den Endpunkt der CRR abgedeckt und generiere somit keine Mehraussage. Beide Parameter erfassen jedoch unterschiedliche Aspekte. Neben der Erhebung von Patienten mit einer CRR stellt u. a. die Anzahl an Patienten, die sich trotz aktiver Behandlung klinisch relevant verschlechtert haben, einen relevanten Parameter zur Einschätzung des Therapieeffektes dar. Insgesamt wurde die Durchführung einzelner Responderanalysen von der EMA zur besseren Interpretation der Ergebnisse als hilfreich erachtet und empfohlen, jedoch auch der Hinweis auf die limitierte Interpretierbarkeit der Ergebnisse bei Post-hoc-Analysen angesprochen: *„Amongst the additional post-hoc analyses, the CHMP considered the responder analysis of clinically relevant recovery (CRR) as defined by Carelli et al. (2011) to be a valuable marker for assessing treatment benefit, notwithstanding the usual limitations of the interpretability of post-hoc results.”* [2]. Insgesamt können die Responderauswertungen zwar als sachgerecht eingeschätzt werden, ihre Ergebnisse sollten jedoch aufgrund der kleinen Fallzahl in den Gruppen und der Abhängigkeit zum gewählten Schwellenwert mit Vorsicht interpretiert und primär als unterstützend für die Darstellung der Patientenrelevanz gesehen werden.

In der RHODOS-Studie wurden weitere, nicht direkt die Sehschärfe betreffende Endpunkte erhoben. Dazu zählte die Erfassung der Farbkontrastsensitivität. Der Verlust des Farbkontrastempfindens stellt ein relevantes Merkmal für Patienten mit LHON dar. Diese tritt meist bereits vor dem Verlust der Sehschärfe auf. In der RHODOS-Studie wurde dieser Parameter bei insgesamt 39 Patienten des Studienzentrums in München erfasst. Somit liegen nur für eine kleine Subgruppe an Patienten Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor. Zudem basiert die Analyse auf der Anzahl an Augen. Der Anteil Patienten mit einer Verbesserung hinsichtlich der Wahrnehmung von Farben bleibt unklar. Diese methodischen Einschränkungen sollten bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Insgesamt zeigte sich eine in der Placebo-Gruppe statistisch signifikant stärkere Verschlechterung der Rot-Grün-Wahrnehmung in Woche 24 im Vergleich zu Studienbeginn. Für die Wahrnehmung der Farben Gelb-Blau konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden, wobei sich eine Verbesserung in der Idebenon-Gruppe und ein gegenteiliger Effekt in der Placebo-Gruppe zeigte.

Insgesamt muss berücksichtigt werden, dass den Endpunkten zugrundeliegende Validierungsstudien bezüglich der klinischen Relevanz der gewählten Schwellenwerte/Responderkriterien nicht vorliegen. Der pU begründet seine Auswahl insbesondere mit der Studie von Carelli et al. (2011). Diese Studie stellt jedoch keine Validierungsstudie dar. Solange keine Validierungsstudien für eine Minimal Important Difference (MID) bei LHON-Patienten vorliegen, bleibt die

Patientenrelevanz der beobachteten Veränderungen in der RHODOS-Studie unklar. Zudem bleibt offen, welchen Einfluss der Ausgangsvisus auf die MID hat bzw. inwieweit bei einem geringeren Ausgangsvisus ggf. kleine Verbesserungen der Sehschärfe von größerer Bedeutung sind.

Lebensqualität

In der RHODOS-Studie wurde die Veränderung der Lebensqualität anhand des VF-14-Fragebogens gemessen. Der Hersteller hat diesen Endpunkt in seinem Dossier nicht dargestellt. Als Begründung wird angegeben, dass die Erhebung der Lebensqualität über die Sehschärfe direkt erfasst würde. Aufgrund der Bedeutung der Lebensqualität für Nutzenbewertungen im Rahmen von Bewertungen von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a wurde dieser Endpunkt in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt. Die Ergebnisse der RHODOS-Studie zeigten in der ITT-Population im Vergleich der Behandlungsgruppen keine statistisch signifikanten Effekte. Dies betrifft sowohl eine Verbesserung der Lebensqualität gemessen anhand des VF-14-Fragebogens als auch eine mögliche Verschlechterung. Es ist zu erwähnen, dass der VF-14-Fragebogen primär für die Erfassung von Funktionsstörungen bei Katarakt-Patienten entwickelt wurde. Derzeit liegen keine dem Instrument zugrundeliegenden Validierungsstudien für Patienten mit LHON vor. Somit ist die Validität und Patientenrelevanz des VF-14-Fragebogens für LHON-Patienten als unklar einzuschätzen.

3.3 Sicherheit

Die Erhebung der UE und SUE erfolgte gemäß MedDRA (Version 13.0) unter Verwendung der SOC und dem PT. Es wurden sowohl die Anzahl der Patienten als auch der Ereignisse inklusive einer Angabe zur Ausprägungsintensität (mild, moderat oder schwer) erfasst. Zudem wurden UE, die zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führten, sowie Todesfälle erhoben. Das Verzerrungspotenzial des patientenrelevanten Endpunkts UE ist insgesamt niedrig. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass keine UE von besonderem Interesse erfasst wurden. Zudem ist auf das Fehlen von robusten Langzeitdaten hinzuweisen. Bereits die EMA machte in ihrem Bewertungsbericht darauf aufmerksam und hat weitere Untersuchungen in Form eines Registers angeraten: *„(...) the available safety data in the target population were limited and considered by the CHMP to be incomprehensive. The CHMP therefore considered the following measures necessary to generate additional safety data in the context of a marketing authorisation under exceptional circumstances:*

- *Non-interventional Post-authorisation safety study (PASS): In order to further investigate the safety of Raxone in the treatment of LHON patients, the marketing-authorisation holders (MAH) should generate data based on an agreed protocol from a drug exposure registry of patients prescribed Raxone for the treatment of LHON in clinical practice. The registry should also be used to generate data on long-term effectiveness.” [2].*

Von den 85 Patienten, die für die Auswertung der Sicherheitsparameter herangezogen wurden, hatten 49 Patienten unter Idebenon (89,1 %) und 26 Patienten unter Placebo

(86,7 %) ein UE. In der Idebenon-Gruppe wurden vier Ereignisse als behandlungsbedingt und zwei Ereignisse als schwer eingestuft. Während des Studienverlaufes trat kein Todesfall auf. Pro Behandlungsgruppe wurde je ein SUE beobachtet, welches jedoch durch den behandelnden Arzt nicht als therapiebedingt eingeschätzt wurde. Die am häufigsten berichteten Ereignisse in beiden Studienarmen nach PT waren Nasopharyngitis und Kopfschmerzen. Nasopharyngitis trat dabei zu einem höheren Anteil bei Patienten unter Idebenon auf. Kopfschmerzen und häufig berichtete Nebenwirkungen wie erhöhte Triglyzeridwerte, Influenza, Diarrhö und oropharyngealer Schmerz wurden zu einem vergleichbaren Anteil an Patienten zwischen den Gruppen beobachtet. Weitere unter Idebenon, aber nicht unter Placebo gemeldete UE waren Husten, linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) und Schwindel. Bis auf eine Episode von LVH, wurde keines dieser Ereignisse als schwerwiegend eingestuft und für keines der Ereignisse wurde durch den behandelnden Arzt ein Zusammenhang mit der Idebenon-Behandlung dokumentiert. Es ist zu erwähnen, dass die vier Ereignisse einer LVH alle aus demselben Studienzentrum auf Basis von EKG-Untersuchungen gemeldet wurden. Die entsprechenden Diagnosen wurden jedoch nicht klinisch oder per Ultraschall bestätigt.

Ergebnisse weiterer Untersuchungen

Insgesamt stellen die weiteren für die Zulassung berücksichtigten Untersuchungen offene, nicht-vergleichende Studien dar. Hierbei liegt bei der bereits abgeschlossenen Studie RHODOS-OFU eine nicht interventionelle Follow-up-Studie vor, die lediglich auf einer einmaligen Nachuntersuchung (Median: nach 30,1 Monaten) der Patienten aus der pivotalen RHODOS-Studie beruht. Es wurden bei der Auswertung diejenigen Patienten, die Idebenon erhielten gegen die Patienten, denen zuvor Placebo als Studienmedikation zugewiesen wurde, verglichen. Das derzeit noch laufende EAP stellt eine international durchgeführte, nicht vergleichende Untersuchung dar, um Patienten Zugang zu Idebenon unter Aufsicht eines registrierten Arztes und den länderspezifischen Regularien zu gewähren. Mit dem ebenfalls noch laufenden CRS liegt eine retrospektive Studie vor, in der gesammelte Falldaten von Patienten mit und ohne Idebenon-Behandlung analysiert wurden. In allen Studien waren sowohl die Patienten als auch die Behandler unverblindet. Das Verzerrungspotenzial offener, nicht-vergleichender Studien ist insgesamt als hoch einzustufen. Die Ergebnisse sollten daher lediglich als unterstützend angesehen werden.

Die Ergebnisse von 58 Patienten der im Anschluss an die RHODOS-Studie durchgeführten Beobachtungsstudie (RHODOS-OFU) zeigten im Wesentlichen, dass die Wirkung von Idebenon nach Absetzen der Behandlung möglicherweise aufrechterhalten werden kann. Patienten, die zuvor einen Vorteil hinsichtlich der Sehschärfe erlangten, wiesen diesen auch nach einer durchschnittlichen Zeit von ca. 30 Monaten ohne Therapie noch auf. Die Ergebnisse der im Rahmen der RHODOS-Studie post hoc durchgeführten Responderanalyse zum Anteil der Patienten, die in mindestens einem Auge eine klinisch relevante Verbesserung der Sehschärfe erreichten, werden auf Basis von Daten der 62 mit Idebenon behandelten LHON-Patienten aus dem EAP unterstützt. Im Rahmen dieser Untersuchung zeigte sich eine erhöhte Anzahl der Responder mit der Behandlungsdauer (19 von 62 Patienten [30,6 %] nach 6 Monaten auf 17 von 47 Patienten [36,2 %] nach 12 Monaten). Dies könnte auf einen möglicher-

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Idebenon (Raxone®)

weise auch über die 6-monatige Behandlungszeit der RHODOS-Studie hinaus erzielten Therapieeffekt unter Idebenon hindeuten. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei der Lebensqualität jedoch eine leichte Verschlechterung unter der Therapie mit Idebenon für die Zeit vom Studienbeginn bis zur Nachuntersuchung (-1,7 %). Die Patienten unter Placebo verbesserten sich dabei leicht (+2,4 %). Dieses Ergebnis wurde auch im Bewertungsbericht der EMA angesprochen und wie folgt kommentiert: "While this finding might be explained by a lack of sensitivity of the HRQoL questionnaire used, which was originally developed for patient who underwent cataract surgery, it remained unclear if a possible treatment induced improvement in vision translated into benefits for the patient's daily activities." [2].

Weitere Zwischenergebnisse zu den derzeit noch laufenden Studien EAP und CRS betreffen den Endpunkt einer CRR vom Nadir. Die Interpretierbarkeit dieses Endpunktes wurde bereits in der RHODOS-Studie aufgrund methodischer Einschränkungen kritisch gesehen. Eine Darstellung dieser Ergebnisse erfolgte daher nicht.

3.4 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit und Sicherheit

Zentraler Morbiditätsendpunkt in der RHODOS-Studie war die Erhebung der Sehschärfe. Diese wurde anhand verschiedener Operationalisierungen erhoben. Der primäre und der sekundäre Hauptendpunkt zeigten keine statistisch signifikante Verbesserung unter der Therapie mit Idebenon. Numerische Vorteile bei diesen Endpunkten zugunsten von Idebenon werden auch in weiteren sekundären Sehschärfe-Endpunkten und den Ergebnissen zur Lebensqualität, gemessen anhand des VF-14-Fragebogens, beobachtet (ohne statistische Signifikanz). Statistisch signifikante Ergebnisse konnten lediglich für Subgruppen hinsichtlich einer Verschlechterung der Sehschärfe auf mindestens $\geq 1,0$ logMAR (8 Patienten) und einer Veränderung der Farbkontrastsensitivität (39 Patienten) gezeigt werden. Durch den Ausschluss dreier Patienten von der ursprünglichen ITT-Population liegt bei den Ergebnissen zu den Sehschärfe-Endpunkten, aber auch zur Analyse der Lebensqualität, eine Abweichung des ITT-Prinzips vor. Ergebnisse einzelner Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung der Daten dieser drei Patienten zeigten zwar vergleichbare Ergebnisse. Der allgemeine Ausschluss von diesen Patienten aus den Analysen kann jedoch nicht vollständig nachvollzogen werden.

Weitere signifikant vorteilige Ergebnisse der Sehschärfe unter der Therapie mit Idebenon betrafen Auswertungen basierend auf einer nachträglich eingeführten modifizierten Analysepopulation (mITT) unter Ausschluss eines weiteren Patienten aus der Placebo-Gruppe, der eine spontane Erholung der Sehkraft zeigte, sowie post hoc durchgeführte Responderanalysen. Die Ergebnisse dieser Endpunkte basierend auf der post hoc eingeführten mITT sollten jedoch aufgrund methodischer Einschränkungen mit Vorsicht und lediglich als unterstützend betrachtet werden.

Des Weiteren bleibt die klinische Relevanz der Effekte aufgrund fehlender Validierungsstudien für die gewählten Responsekriterien und dem VF-14-Fragebogen unklar.

Häufige Nebenwirkungen unter Idebenon waren insbesondere Diarrhö, Nasopharyngitis und Husten.

Insgesamt stellt die kurze Studiendauer von 24 Wochen eine grundsätzliche Limitation der RHODOS-Studie dar. Derzeit liegen keine kontrollierten Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Idebenon vor. Vorteilige Ergebnisse aus den drei weiteren, für die Zulassung von Idebenon berücksichtigten Untersuchungen sind aufgrund ihres offenen und nicht-vergleichenden Studiendesigns mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet und somit lediglich als unterstützend zu sehen.

4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Behandlung sollte durch einen in der Behandlung von Leberscher Hereditärer Optikusneuropathie (LHON) erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und aus ethischen Gründen nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel Agentur wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5. Zusammenfassung der Bewertung

Idebenon ist zugelassen für die Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Leberscher Hereditärer Optikusneuropathie (LHON). Die Nutzenbewertung von Idebenon basiert auf der zulassungsbegründenden RHODOS-Studie. Es handelt sich bei der RHODOS-Studie um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, parallele Phase-II-Studie, in der die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Idebenon in der zugelassenen Dosierung von 900 mg pro Tag über einen Zeitraum von 24 Wochen untersucht wurde.

Die Ergebnisse basierend auf der ITT-Population der RHODOS-Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials zusammengefasst. Ergänzende Ergebnisse der mITT-Population werden lediglich bei abweichenden Effekten dargestellt. Es wird dargestellt, ob unter Idebenon ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotenzial bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotenzial bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Tabelle 35: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Endpunkt	Idebenon vs. Placebo	Effekt
Mortalität		
<i>Wurde nicht erhoben</i>		
Morbidität	Differenz Mittelwert [95%-KI] p-Wert (Veränderung in Buchstaben)	
Die beste Verbesserung der Sehschärfe ^{1,2)}	-0,064 [-0,184;0,055] 0,291 (= 3 Buchstaben)	\leftrightarrow ³⁾
Die Veränderung der besten Sehschärfe ^{4,5)}	-0,120 [-0,2546;0,0137] 0,078 (= 6 Buchstaben)	\leftrightarrow ³⁾
	mITT-Population: -0,160 [-0,289;-0,031] 0,0152 (= 8 Buchstaben)	\uparrow
Veränderung der Sehschärfe des besten Auges des Patienten	-0,128 [-0,262;0,006] 0,061 (6 Buchstaben)	\leftrightarrow ³⁾
	mITT Population: -0,165 [-0,294;-0,036] 0,0126 (8 Buchstaben)	\uparrow
Farbkontrastsensitivität (monozentrische Erhebung; N=39 Patienten) • Protan	-3,883 [-10,370;2,604] 0,239 (k.A.)	\uparrow
	mITT Population: -7,550 [-13,894;-1,205] 0,0200 (k.A.)	\uparrow

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Idebenon (Raxone®)

Endpunkt	Idebenon vs. Placebo	Effekt
• Tritan	-13,632 [-23,607;-3,656] 0,008 (k.A.) mITT Population: -16,536 [-26,867;-6,206] 0,0019 (k.A.)	↑ ↑
	RR [95%-KI]⁶⁾ ARR [95%-KI]⁶⁾ p-Wert	
Anteil der Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR ²⁾		
• Anteil Patienten mit Verbesserung in "Beste Verbesserung der Sehschärfe"	0,53 [0,19;1,45] -0,14 [-0,34;0,07] 0,231	↔ ³⁾
• Anteil Patienten mit Verbesserung in "Beste Sehschärfe"	0,58 [0,19;1,82] -0,09 [-0,27;0,09] 0,420	↔ ³⁾
Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR (N=8) ²⁾	0,02 [0;1,01] / -1,00 [-1,46;-0,54] 0,036	↑
Anteil der Patienten mit einer CRR seit Studienbeginn ⁷⁾	0,18 [0,04; 0,84] / -0,23 [-0,39;-0,07] 0,023	↑
Anteil der Patienten mit einer CRW seit Studienbeginn ⁷⁾	k.A. 0,606	↔ ³⁾
Responderanalyse für Patienten mit „off-chart“-Sehschärfe zu Studienbeginn ⁸⁾	0,09 [0;1,74] / -0,28 [-0,48,-0,08]; 0,072	↔ ³⁾
Lebensqualität gemessen anhand des VF-14-Fragebogen⁸⁾	OR p-Wert [95%-KI]	
• Veränderung seit Studienbeginn zu Woche 24	k.A. 0,577 [-6,246;3,508]	↔
• Anteil an Patienten mit einer Verbesserung im VF-14-Score	1,16 0,764 [0,438;3,080]	↔
• Anteil an Patienten ohne Verschlechterung im VF-14-Score	1,08 0,881 [0,403;2,883]	↔ ³⁾
Unerwünschte Ereignisse (UE)	RR [95%-KI]⁶⁾ ARR [95%-KI]⁶⁾ p-Wert	
Patienten mit UE, welche zu einem Behandlungsabbruch führten	1,68 [0,07;42,49] 0,02 [-0,04;0,08] 1,000	↔ ⁹⁾
Patienten mit mind. einem schweren UE	2,85 [0,13;61,33] 0,04 [-0,03;0,11] 0,538	↔ ⁹⁾
Davon Patienten mit mind. einem schweren behandlungsbedingten UE	1,68 [0,07; 42,49] 0,02 [-0,04; 0,08] 1,000	↔ ⁹⁾
Patienten mit mind. einem SUE	0,54 [0,03;8,90] -0,02 [-0,09;0,06]	↔ ⁹⁾

Endpunkt	Idebenon vs. Placebo	Effekt
	1,000	
Patienten mit SUE, das zum Therapieabbruch geführt hat	0	---
Todesfälle	0	---
Diarrhö	0,90 [0,20;4,06] -0,01 [-0,14;0,12] 1,000	↔ ⁹⁾
Nasopharyngitis	1,71 [0,55;5,32] 0,09 [-0,09;0,26] 0,423	↔ ⁹⁾
Husten	8,01 [0,44;147,28] 0,11 [0,01;0,20] 0,086	↔ ⁹⁾

¹⁾ Primärer Endpunkt.

²⁾ Ähnliche Ergebnisse in der Analyse zu allen randomisierten Patienten (Sensitivitätsanalyse) und der mITT-Population

³⁾ Mit einem insgesamt hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene; vgl. Tabelle 7 der Nutzenbewertung (Abschnitt 2.5.2).

⁴⁾ Sekundärer Hauptendpunkt.

⁵⁾ Ähnliche Ergebnisse in der Analyse zu allen randomisierten Patienten (Sensitivitätsanalyse).

⁶⁾ Vom pU zusätzlich im Dossier angegeben. Diese Angaben finden sich nicht im Studienbericht.

⁷⁾ Post-hoc-Analyse. Ergebnisse liegen nur für die mITT-Population vor.

⁸⁾ Keine separaten Daten. ITT und mITT identisch nach Angaben der beiden Studienberichte.

⁹⁾ Mit einem insgesamt niedrigen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene; vgl. Tabelle 7 der Nutzenbewertung (Abschnitt 2.5.2).

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CRR: klinisch relevante Verbesserung; CRW: klinisch relevante Verschlechterung; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se

Referenzen

1. **Carelli V, La Morgia C, Valentino ML, Rizzo G, Carbonelli M, De Negri AM, Sadun F, Carta A, Guerriero S, Simonelli F, Sadun AA, Aggarwal D, Liguori R, Avoni P, Baruzzi A, Zeviani M, Montagna P, Barboni P.** Idebenone treatment in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2011; 134 (Pt 9): e188.
2. **Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).** CHMP Assessment Report - Raxone. London (GBR): European Medicines Agency (EMA), 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003834/WC500193838.pdf. Zugriff am 14.12.2015.
3. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Mitochondriale Erkrankungen. AWMF-Registernummer: 030/049. Stand: September 2012. Berlin (GER): DGN, 2012. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-049I_S1_Mitochondriale_Erkrankungen_2012_1.pdf. Zugriff am 14.12.2015.
4. **Fraser JA, Biousse V, Newman NJ.** The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol* 2010; 55 (4): 299-334.
5. **Gallenmüller C, Klopstock T.** Lebersche hereditäre Optikusneuropathie - Klinik, Genetik, therapeutische Optionen. *Klin Monbl Augenheilkd* 2014; 231 (3): 216-21.
6. **Haefeli RH, Erb M, Gemperli AC, Robay D, Courdier Fruh I, Anklin C, Dallmann R, Gueven N.** NQO1-dependent redox cycling of idebenone: effects on cellular redox potential and energy levels. *PloS one* 2011; 6 (3): e17963.
7. **Hudson G, Carelli V, Spruijt L, Gerards M, Mowbray C, Achilli A, Pyle A, Elson J, Howell N, La Morgia C, Valentino ML, Huoponen K, Savontaus ML, Nikoskelainen E, Sadun AA, Salomao SR, Belfort R, Jr., Griffiths P, Man PY, De Coo RF, Horvath R, Zeviani M, Smeets HJ, Torroni A, Chinnery PF.** Clinical expression of Leber hereditary optic neuropathy is affected by the mitochondrial DNA-haplogroup background. *Am J Hum Genet* 2007; 81 (2): 228-33.
8. **Huoponen K.** Leber hereditary optic neuropathy: clinical and molecular genetic findings. *Neurogenetics* 2001; 3 (3): 119-25.
9. **International Foundation for Optic Nerve Disease (IFOND).** Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON). Cornwall (USA): IFOND, 2015. <http://www.ifond.org/lhon.php3>, Zugriff am 14.12.2015.
10. **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 PG, Meier T, Chinnery PF.** A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2011; 134 (Pt 9): 2677-86.
11. **Leo-Kottler B, Wissinger B.** Lebersche Optikusneuropathie. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 2011; 108 (12): 1179-92.

12. **Maguire AM, High KA, Auricchio A, Wright JF, Pierce EA, Testa F, Mingozi F, Bennicelli JL, Ying GS, Rossi S, Fulton A, Marshall KA, Banfi S, Chung DC, Morgan JI, Hauck B, Zeleniaia O, Zhu X, Raffini L, Coppieters F, De Baere E, Shindler KS, Volpe NJ, Surace EM, Acerra C, Lyubarsky A, Redmond TM, Stone E, Sun J, McDonnell JW, Leroy BP, Simonelli F, Bennett J.** Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2009; 374 (9701): 1597-605.
13. **Meier T.** Methods for the assignment of logMAR values to LHON patients with severe vision loss resulting in semi-quantitative visual acuity (counting fingers, hand motion and light perception). 2011.
14. **Meyerson C, Van Stavern G, McClelland C.** Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives. *Clinical Ophthalmol* 2015; 9: 1165-76.
15. **Newman NJ.** Hereditary optic neuropathies: from the mitochondria to the optic nerve. *Am J Ophthalmol* 2005; 140 (3): 517-23.
16. **Sadun A.** Leber-Optikusneuropathie, hereditäre. Stand Oktober 2011. In: Orphanet. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=167. Zugriff am 14.12.2015.
17. **Statistisches Bundesamt.** Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (Online). Wiesbaden (GER): Statistisches Bundesamt, 2015. https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staat_sangehoerigkeit.html;jsessionid=9AE854ED1D6DD06A235C7BF39F414935.cae3. Zugriff am 15.07.2015.
18. **Wallace DC.** A new manifestation of Leber's disease and a new explanation for the agency responsible for its unusual pattern of inheritance. *Brain* 1970; 93 (1): 121-32.
19. **Wallace DC, Singh G, Lott MT, Hodge JA, Schurr TG, Lezza AM, Elsas LJ, Nikoskelainen EK.** Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 1988; 242 (4884): 1427-30.