

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Idebenon (Raxone[®])

Chiesi GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.03.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Übersicht der Ergebnisse der Studien RHODOS, LEROS und SNT-CRS-002 im Anwendungsgebiet LHON.....	12
Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse der Studien SNT-EAP, PAROS und Ishikawa im Anwendungsgebiet LHON.....	16
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CRB	Klinisch relevanter Vorteil (Clinically Relevant Benefit)
CRR	Klinisch relevante Verbesserung (Clinically Relevant Recovery)
CRS	Case Record Survey
CRS	Klinisch relevante Stabilisierung (Clinically Relevant Stabilization)
CRW	Klinisch relevante Verschlechterung (Clinical Relevant Worsening)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid)
EAP	Expanded Access Program
EMA	European Medicines Agency
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, deutsche Version (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems German Modification)
KI	Konfidenzintervall
LHON	Lebersche hereditäre Optikusneuropathie
logMAR	Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution)
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
OFU	Open-Label Follow-Up
P-gp	P-Glykoprotein
PZN	Pharmazentralnummer
RGZ	Retinale Ganglienzellen
RR	Relatives Risiko
SE	Standardfehler (Standard Error)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
VF-14	Visual Functioning 14 Questionnaire
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Chiesi GmbH
Anschrift:	Gasstr. 6 D-22761 Hamburg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Anschrift:	Marie-Curie-Straße 8 D-79539 Lörrach

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Idebenon
Handelsname:	Raxone®
ATC-Code:	N06BX13
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	23460
Pharmazentralnummer (PZN)	11213578
ICD-10-GM-Code	H47.2
Alpha-ID	I117877, I64992, I64991, I117608, I75585, I117874

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Raxone [®] wird zur Behandlung von Sechstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie (LHON) angewendet.	08.09.2015	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Jugendliche und erwachsene Patienten mit LHON	Nicht zutreffend, da es sich bei Idebenon um ein Orphan Drug handelt.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie</p>		

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

Bei Idebenon (Raxone®) handelt es sich um ein Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V. Das Arzneimittel hat am 15. Februar 2007 eine Orphan Designation für die genannte Indikation erhalten (EU/3/07/434). Der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht erbracht werden.

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

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Idebenon ist bis heute die einzige zugelassene medikamentöse Therapie zur Behandlung von Sehstörungen in der Indikation Lebersche hereditäre Optikusneuropathie (LHON). Da die European Medicines Agency (EMA) die Beobachtungsdauer der Studie RHODOS als zu kurz bewertete, erteilte sie die Zulassung unter der Auflage, zur Generierung von Langzeitdaten das laufende Expanded Access Program (SNT-EAP-001) fortzusetzen und eine historisch kontrollierte interventionelle Langzeitstudie (LEROS) durchzuführen. Als historische Kontrolle sollte dazu das bestehende Case Record Survey (CRS) beibehalten und weitergeführt werden. Zudem wurde die Durchführung einer nicht-interventionellen, registerbasierten Unbedenklichkeitsstudie (PAROS) als Zulassungsaufgabe festgelegt. Diese Studien entsprechen der Befristungsaufgabe des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), der zum Ablauf der Befristung explizit die Vorlage aller von der EMA verlangten Evidenz fordert. Im Rahmen der Erstbewertung hat der G-BA für Idebenon einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beschlossen. Alle dargestellten Studien stellen generell die bestverfügbare Evidenz in der Erkrankung dar. Im Rahmen dieser Studien wurden erstmals systematisch über einen sehr langen Zeitraum von mindestens 24 Monaten Patienten mit LHON beobachtet und die Wirksamkeit und Sicherheit einer Langzeitbehandlung mit Idebenon analysiert.

In Tabelle 1-7 findet sich eine Übersicht der Ergebnisse aus der Studie RHODOS sowie den ergänzend von der EMA berücksichtigten Studien LEROS vs. SNT-CRS-002.

In Tabelle 1-8 findet sich eine Übersicht über die weiteren dargestellten Studien SNT-EAP-001, PAROS, RHODOS-OFU und Ishikawa 2021.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht der Ergebnisse der Studien RHODOS, LEROS und SNT-CRS-002 im Anwendungsgebiet LHON

Endpunkt	Studie RHODOS (24 Wochen)	Studie LEROS vs. SNT-CRS-002 (6 Monate [26 Wochen])	Studie LEROS vs. SNT-CRS-002 (12 Monate [52 Wochen])	Studie LEROS vs. SNT-CRS-002 (24 Monate [104 Wochen])
	Idebenon vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Idebenon vs. Historische Kontrollgruppe Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Idebenon vs. Historische Kontrollgruppe Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Idebenon vs. Historische Kontrollgruppe Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Veränderung der Sehschärfe				
Beste Verbesserung der Sehschärfe	MWD: -0,064 [-0,184; 0,055]; 0,2912	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)
Veränderung der besten Sehschärfe	MWD: -0,120 [-0,255; 0,014]; 0,0782	MWD: -0,16[-0,24; -0,07]; 0,0002	MWD: -0,11 [-0,21; 0,00]; 0,0443	MWD: -0,06 [-0,19; 0,07]; 0,3897
Veränderung der Sehschärfe des besten Auges	MWD: -0,128 [-0,262; 0,006]; 0,0609	MWD: -0,13[-0,20; -0,06]; 0,0002	MWD: -0,11 [-0,20; -0,01]; 0,0264	MWD: -0,11 [-0,24; 0,01]; 0,0789
Veränderung der Sehschärfe beider Augen	MWD: -0,100 [-0,188; -0,012]; 0,0262	MWD: -0,16[-0,22; -0,11]; <0,0001	MWD: -0,14 [-0,21; -0,07]; 0,0001	MWD: -0,11 [-0,20; -0,02]; 0,0204
Anteil Patienten/Augen mit Verbesserung von off-chart zu on-chart				
Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart	RR: 8,08 [0,50; 131,24]; 0,0722	RR: 1,33 [0,70; 2,51]; 0,3789	RR: 1,62 [0,95; 2,77]; 0,0755	RR: 1,62 [0,90; 2,91]; 0,1106
Anteil an Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart	RR: 12,10 [0,74; 197,52]; 0,0078	RR: 1,27 [0,72; 2,25]; 0,4105	RR: 1,76 [1,08; 2,87]; 0,0222	RR: 1,53 [0,88; 2,65]; 0,1300
Anteil Patienten ohne Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR				
Anteil Patienten ohne Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR bei LHON-Patienten mit einem Auge $\leq 0,5$ logMAR bei Studienbeginn	RR: 0,09 [0,01; 1,30]; 0,0357	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie RHODOS (24 Wochen)	Studie LEROS vs. SNT-CRS-002 (6 Monate [26 Wochen])	Studie LEROS vs. SNT-CRS-002 (12 Monate [52 Wochen])	Studie LEROS vs. SNT-CRS-002 (24 Monate [104 Wochen])
	Idebenon vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Idebenon vs. Historische Kontrollgruppe Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Idebenon vs. Historische Kontrollgruppe Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Idebenon vs. Historische Kontrollgruppe Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Anteil Patienten/Augen mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR				
Anteil Patienten mit Verbesserung in "Beste Verbesserung der Sehschärfe"	RR: 1,56 [0,75; 3,25]; 0,2313	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)
Anteil Patienten mit Verbesserung in "Beste Sehschärfe"	RR: 1,53 [0,61; 3,83]; 0,4200	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)
Anteil Augen mit Verbesserung der Sehschärfe	RR: 1,64 [0,87; 3,11]; 0,1312	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)
Anteil Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR	(nicht erhoben)	RR: 1,39 [0,95; 2,03]; 0,0890	RR: 1,72 [1,24; 2,38]; 0,0011	RR: 1,62 [1,11; 2,37]; 0,0121
Anteil Patienten/Augen mit CRR/CRS/CRB/CRW				
Anteil Patienten mit CRR (Verbesserung um 0,2 logMAR)	RR: 4,23 [1,05; 17,08]; 0,0234	RR: 1,41 [0,98; 2,01]; 0,0623	RR: 1,73 [1,25; 2,39]; 0,0009	RR: 1,65 [1,14; 2,37]; 0,0072
Anteil Patienten mit CRR (Verbesserung um 0,3 logMAR)	(nicht erhoben)	RR: 1,19 [0,78; 1,82]; 0,4252	RR: 1,44 [1,00; 2,06]; 0,0479	RR: 1,52 [1,01; 2,31]; 0,0468
Anteil an Augen mit CRR (Verbesserung um 0,2 logMAR)	(nicht erhoben)	RR: 1,66 [1,22; 2,25]; 0,0012	RR: 1,76 [1,33; 2,31]; 0,0001	RR: 1,68 [1,23; 2,30]; 0,0011
Anteil an Augen mit CRR (Verbesserung um 0,3 logMAR)	(nicht erhoben)	RR: 1,39 [0,97; 2,00]; 0,0687	RR: 1,54 [1,14; 2,09]; 0,0050	RR: 1,48 [1,04; 2,10]; 0,0291
Anteil an Patienten mit CRS	(nicht erhoben)	RR: 1,84 [1,41; 2,41]; <0,0001	RR: 1,36 [1,03; 1,79]; 0,0282	RR: 1,00 [0,76; 1,31]; 1,0000

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie RHODOS (24 Wochen)	Studie LEROS vs. SNT-CRS-002 (6 Monate [26 Wochen])	Studie LEROS vs. SNT-CRS-002 (12 Monate [52 Wochen])	Studie LEROS vs. SNT-CRS-002 (24 Monate [104 Wochen])
	Idebenon vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Idebenon vs. Historische Kontrollgruppe Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Idebenon vs. Historische Kontrollgruppe Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Idebenon vs. Historische Kontrollgruppe Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Anteil an Augen mit CRS	(nicht erhoben)	RR: 1,66 [1,34; 2,05]; <0,0001	RR: 1,39 [1,11; 1,74]; 0,0045	RR: 1,03 [0,83; 1,28]; 0,8009
Anteil an Patienten mit CRB (Verbesserung um 0,2 logMAR)	(nicht erhoben)	RR: 1,53 [1,18; 1,98]; 0,0013	RR: 1,54 [1,20; 1,98]; 0,0008	RR: 1,31 [1,00; 1,72]; 0,0473
Anteil an Patienten mit CRB (Verbesserung um 0,3 logMAR)	(nicht erhoben)	RR: 1,52 [1,15; 2,00]; 0,0031	RR: 1,44 [1,11; 1,87]; 0,0068	RR: 1,31 [0,98; 1,75]; 0,0650
Anteil an Augen mit CRB (Verbesserung um 0,2 logMAR)	(nicht erhoben)	RR: 1,64 [1,32; 2,04]; <0,0001	RR: 1,62 [1,31; 1,99]; <0,0001	RR: 1,38 [1,10; 1,75]; 0,0065
Anteil an Augen mit CRB (Verbesserung um 0,3 logMAR)	(nicht erhoben)	RR: 1,52 [1,20; 1,92]; 0,0005	RR: 1,49 [1,20; 1,86]; 0,0003	RR: 1,32 [1,03; 1,70]; 0,0298
Anteil Patienten mit CRW	(nicht erhoben)	RR: 0,42 [0,31; 0,57]; <0,0001	RR: 0,48 [0,33; 0,70]; 0,0002	RR: 0,54 [0,33; 0,87]; 0,0120
Anteil Augen mit CRW	(nicht erhoben)	RR: 0,33 [0,25; 0,44]; <0,0001	RR: 0,38 [0,27; 0,54]; <0,0001	RR: 0,42 [0,27; 0,65]; 0,0001
Farbkontrastsehen				
Veränderung der Protan- Farbwahrnehmung seit Studienbeginn	MWD: -7,550 [-13,894; -1,205]; 0,0200	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)
Veränderung der Tritan- Farbwahrnehmung seit Studienbeginn	MWD: -16,536 [-26,867; -6,206]; 0,0019	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Veränderung des VF-14	MWD: -1,37 [-6,246; 3,508]; 0,5774	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie RHODOS (24 Wochen)	Studie LEROS vs. SNT-CRS-002 (6 Monate [26 Wochen])	Studie LEROS vs. SNT-CRS-002 (12 Monate [52 Wochen])	Studie LEROS vs. SNT-CRS-002 (24 Monate [104 Wochen])
	Idebenon vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Idebenon vs. Historische Kontrollgruppe Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Idebenon vs. Historische Kontrollgruppe Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Idebenon vs. Historische Kontrollgruppe Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Sicherheit und Verträglichkeit				
Unerwünschte Ereignisse	RR: 1,03 [0,87, 1,22]; 0,7367		Studie LEROS (n/N (%)) 154/198 (77,8)	
Schwere unerwünschte Ereignisse	RR: 2,77 [0,14, 55,84]; 0,5378		Studie LEROS (n/N (%)) 27/198 (13,6)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,55 [0,04, 8,41]; 1,0000		Studie LEROS (n/N (%)) 13/198 (6,6)	
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 1,66 [0,07, 39,55]; 1,0000		Studie LEROS (n/N (%)) 10/198 (5,1)	
CRB: Klinisch relevanter Vorteil; CRR: Klinisch relevante Verbesserung; CRS: Klinisch relevante Stabilisierung; CRW: Klinisch relevante Verschlechterung; KI: Konfidenzintervall; LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; MWD: Mittelwertdifferenz; RR: Relatives Risiko; VF-14: Visual Functioning 14 Questionnaire				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse der Studien SNT-EAP-001, PAROS, RHODOS-OFU und Ishikawa 2021 im Anwendungsgebiet LHON

Endpunkt	Zeitpunkt	SNT-EAP-001 (Monat 24)	SNT-EAP-001 (Letzte Visite ^a)	PAROS (Letzte Visite ^b)	Studie RHODOS-OFU (OFU) ^c Idebenon vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ishikawa 2021 (Woche 48)
Veränderung der Sehschärfe						
Veränderung der besten Sehschärfe	Von Studienbeginn	MW [95 %-KI]: -0,18 [-0,33; -0,04]	(nicht erhoben)	MW (SE): -0,024 (0,3574)	MWD: -0,173 [-0,370; 0,024]; 0,0845	(nicht erhoben)
	Von Nadir	(nicht erhoben)		MW (SE): -0,084 (0,2442)		
Veränderung der Sehschärfe des besten Auges	Von Studienbeginn	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)	MWD: -0,221 [-0,428; -0,014]; 0,0362	(nicht erhoben)
	Von Nadir	(nicht erhoben)			(nicht erhoben)	
Veränderung der Sehschärfe beider Augen	Von Studienbeginn	MW [95 %-KI]: -0,23 [-0,37; -0,09]	(nicht erhoben)	MW (SE): -0,050 (0,3433)	MWD: -0,228 [-0,364; -0,092]; 0,0011	(nicht erhoben)
	Von Nadir	(nicht erhoben)		MW (SE): -0,1 (0,26)		
Anteil Patienten mit Verbesserung in „Beste Verbesserung der best-korrigierten Sehschärfe“	Von Studienbeginn	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)	n/N (%): 17/51 (33,3)
	Von Nadir					(nicht erhoben)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Zeitpunkt	SNT-EAP-001 (Monat 24)	SNT-EAP-001 (Letzte Visite ^a)	PAROS (Letzte Visite ^b)	Studie RHODOS-OFU (OFU) ^c Idebenon vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ishikawa 2021 (Woche 48)
Anteil Patienten ohne Änderung in „Verbesserung der best-korrigierten Sehschärfe“	Von Studienbeginn	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)	n/N (%): 19/51 (37,3)
	Von Nadir					(nicht erhoben)
Anteil Patienten mit Verschlechterung in „Verbesserung der best-korrigierten Sehschärfe“	Von Studienbeginn	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)	n/N (%): 15/51 (29,4)
	Von Nadir					(nicht erhoben)
Anteil Patienten/Augen mit Verbesserung von off-chart zu on-chart						
Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart	Von Studienbeginn	n/N (%): 4/18 (22,2)	n/N (%): 9/32 (28,1)	n/N (%): 13/61 (21,3)	RR: 2,00 [0,55; 7,24]; 0,3945	(nicht erhoben)
Anteil an Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart	Von Studienbeginn	n/N (%): 6/30 (20,0)	n/N (%): 14/50 (28,0)	n/N (%): 16/97 (16,5)	RR: 3,89 [1,00; 15,11]; 0,0199	(nicht erhoben)
Anteil Patienten/Augen mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR						
Anteil Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR	Von Studienbeginn	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)	n/N (%): 60/214 (28,0)	RR: 0,70 [0,32; 1,50]; 0,4651	(nicht erhoben)
	Von Nadir			n/N (%): 61/215 (28,4)	(nicht erhoben)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Zeitpunkt	SNT-EAP-001 (Monat 24)	SNT-EAP-001 (Letzte Visite ^a)	PAROS (Letzte Visite ^b)	Studie RHODOS-OFU (OFU) ^c Idebenon vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ishikawa 2021 (Woche 48)
Anteil Augen mit Verbesserung der Sehschärfe ≥0,2 logMAR	Von Studienbeginn	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)	n/N (%): 79/428 (18,5)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)
	Von Nadir			n/N (%): 81/430 (18,8)		
Anteil Patienten/Augen mit CRR/CRS/CRB/CRW						
Anteil Patienten mit CRR (Verbesserung um 0,2 logMAR)	Von Studienbeginn	n/N (%): 17/41 (41,5)	n/N (%): 42/105 (40,0)	n/N (%): 61/214 (28,5)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)
	Von Nadir	n/N (%): 24/40 (60,0)	n/N (%): 53/105 (50,5)	n/N (%): 63/215 (29,3)		
Anteil Patienten mit CRR (Verbesserung um 0,3 logMAR)	Von Studienbeginn	n/N (%): 16/41 (39,0)	n/N (%): 39/105 (37,1)	n/N (%): 45/214 (21,0)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)
	Von Nadir	n/N (%): 21/40 (52,5)	n/N (%): 47/105 (44,8)	n/N (%): 41/215 (19,1)		
Anteil an Augen mit CRR (Verbesserung um 0,2 logMAR)	Von Studienbeginn	n/N (%): 30/82 (36,6)	n/N (%): 69/209 (33,0)	n/N (%): 81/428 (18,9)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)
	Von Nadir	n/N (%): 41/80 (51,2)	n/N (%): 87/209 (41,6)	n/N (%): 83/430 (19,3)		
Anteil an Augen mit CRR (Verbesserung um 0,3 logMAR)	Von Studienbeginn	n/N (%): 26/82 (31,7)	n/N (%): 60/209 (28,7)	n/N (%): 60/428 (14,0)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)
	Von Nadir	n/N (%): 35/80 (43,8)	n/N (%): 73/209 (34,9)	n/N (%): 54/430 (12,6)		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Zeitpunkt	SNT-EAP-001 (Monat 24)	SNT-EAP-001 (Letzte Visite ^a)	PAROS (Letzte Visite ^b)	Studie RHODOS-OFU (OFU) ^c Idebenon vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ishikawa 2021 (Woche 48)
Anteil an Patienten mit CRS	Von Studienbeginn	n/N (%): 11/14 (78,6)	n/N (%): 22/35 (62,9)	n/N (%): 93/214 (43,5)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)
	Von Nadir	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)	n/N (%): 95/215 (44,2)		
Anteil an Augen mit CRS	Von Studienbeginn	n/N (%): 16/19 (84,2)	n/N (%): 31/47 (66,0)	n/N (%): 146/428 (34,1)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)
	Von Nadir	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)	n/N (%): 149/430 (34,7)		
Anteil Patienten mit CRB (Verbesserung um 0,2 logMAR)	Von Studienbeginn	n/N (%): 22/41 (53,7)	n/N (%): 49/105 (46,7)	n/N (%): 124/214 (57,9)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)
	Von Nadir	n/N (%): 25/40 (62,5)	n/N (%): 56/105 (53,3)	n/N (%): 131/215 (60,9)		
Anteil Patienten mit CRB (Verbesserung um 0,3 logMAR)	Von Studienbeginn	n/N (%): 21/41 (51,2)	n/N (%): 37/82 (45,1)	n/N (%): 116/214 (54,2)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)
	Von Nadir	n/N (%): 23/40 (57,5)	n/N (%): 39/80 (48,8)	n/N (%): 118/215 (54,9)		
Anteil an Augen mit CRB (Verbesserung um 0,2 logMAR)	Von Studienbeginn	n/N (%): 39/82 (47,6)	n/N (%): 86/209 (41,1)	n/N (%): 208/428 (48,6)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)
	Von Nadir	n/N (%): 43/80 (53,8)	n/N (%): 99/209 (47,4)	n/N (%): 210/430 (48,8)		
	Von Studienbeginn	n/N (%): 37/82 (45,1)	n/N (%): 77/209 (36,8)	n/N (%): 196/428 (45,8)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Zeitpunkt	SNT-EAP-001 (Monat 24)	SNT-EAP-001 (Letzte Visite ^a)	PAROS (Letzte Visite ^b)	Studie RHODOS-OFU (OFU) ^c Idebenon vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ishikawa 2021 (Woche 48)
Anteil an Augen mit CRB (Verbesserung um 0,3 logMAR)	Von Nadir	n/N (%): 52/105 (49,5)	n/N (%): 87/209 (41,6)	n/N (%): 191/430 (44,4)		
Anteil an Patienten mit CRW	Von Studienbeginn	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)	n/N (%): 40/214 (18,7)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)
	Von Nadir			n/N (%): 17/215 (7,9)		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Veränderung des VF-14	Von Studienbeginn	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)	MWD: -4,0 [-10,3, 2,2]; 0,2049	(nicht erhoben)
Sicherheit und Verträglichkeit						
Unerwünschte Ereignisse	Von Studienbeginn	(nicht erhoben)	n/N (%): 32/111 (28,8)	n/N (%): 131/224 (58,5)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Von Studienbeginn	(nicht erhoben)	n/N (%): 6/111 (5,4)	n/N (%): 26/224 (11,6)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)
Schwere unerwünschte Ereignisse	Von Studienbeginn	(nicht erhoben)	n/N (%): 2/111 (1,8)	n/N (%): 12/224 (5,4)	RR: 1,44 [0,06, 37,10]; 1,0000	(nicht erhoben)
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Von Studienbeginn	(nicht erhoben)	n/N (%): 9/111 (8,1)	n/N (%): 34/224 (15,2)	(nicht erhoben)	(nicht erhoben)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Zeitpunkt	SNT-EAP-001 (Monat 24)	SNT-EAP-001 (Letzte Visite^a)	PAROS (Letzte Visite^b)	Studie RHODOS-OFU (OFU)^c Idebenon vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ishikawa 2021 (Woche 48)
<p>a: Die letzte Visite der Patienten fand im Median 23,2 Monate nach Studienbeginn statt.</p> <p>b: Die letzte Visite der Patienten fand im Median 26,6 Monate nach Studienbeginn statt.</p> <p>c: Die Open-Label Follow-Up-Visite fand im Median 30,1 Monate nach Beginn der Studie RHODOS-OFU statt.</p> <p>CRB: Klinisch relevanter Vorteil; CRR: Klinisch relevante Verbesserung; CRS: Klinisch relevante Stabilisierung; CRW: Klinisch relevante Verschlechterung; KI: Konfidenzintervall; LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; OFU: Open-Label Follow-Up; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; VF-14: Visual Functioning 14 Questionnaire</p>						

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Jugendliche und erwachsene Patienten mit LHON	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie		

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

LHON kann zu einer hochgradigen Sehbehinderung bis hin zur vollständigen Erblindung führen. Je nach Schwere des Sehverlustes verlieren die Patienten ihre Unabhängigkeit in der Verrichtung der täglichen Lebensaufgaben und werden von Fremdhilfe abhängig.

Die Erfassung der Sehschärfe gilt als zentraler und unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt bei LHON-Patienten. Unter Behandlung mit Idebenon kann sowohl eine Verringerung der Sehschärfe verhindert werden als auch eine Verbesserung der Sehschärfe und dadurch eine Verbesserung des Gesundheitszustandes erreicht werden. In der Gesamtschau unterstützen die dargestellten Ergebnisse die krankheitsmodifizierende Wirkung von Idebenon auf den natürlichen Verlauf von LHON.

Durch eine Langzeitbehandlung mit Idebenon erreichen signifikant mehr LHON-Patienten eine Verbesserung der Sehschärfe um mindestens 2 Zeilen (10 Buchstaben) auf der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Sehprobentafel oder eine Verbesserung vom off-chart-Sehschärfebereich in den on-chart-Sehschärfebereich, was eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Sehschärfe darstellt. Unter Idebenonbehandlung bleiben >75 % der Patienten, die zu Studienbeginn eine Sehschärfe mit einem Logarithmus des minimalen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Winkels des Auflösungsvermögens (logMAR) besser als 1,0 hatten, vor einer hochgradigen Sehbehinderung bewahrt.

Des Weiteren können durch eine Idebenonbehandlung statistisch signifikant mehr LHON-Patienten einen klinisch relevanten Vorteil und damit eine höhere Chance für eine Verbesserung oder Stabilisierung der Sehschärfe erreichen als unbehandelte LHON-Patienten. Darüber hinaus kann die Behandlung mit Idebenon einer klinisch relevanten und patientenrelevanten Verschlechterung der Sehschärfe um mindestens 2 Zeilen (10 Buchstaben) bei >74 % der Patienten entgegenwirken.

Die genannten Effekte einer Behandlung mit Idebenon können es LHON-Patienten ermöglichen, die Auswirkungen auf ihren Alltag gering zu halten bzw. ihren Alltag beruflich wie privat wieder zunehmend selbständig zu bestreiten. Zudem ist die Behandlung mit Idebenon über einen sehr langen Zeitraum gut verträglich.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie RHODOS werden durch die in dem hier vorgelegten Dossier eingeschlossenen weiteren Untersuchungen und insbesondere durch die Studie LEROS zur langfristigen Wirksamkeit von Idebenon bei der Behandlung von LHON-Patienten eindrucksvoll bestätigt. Da es sich hierbei um eine interventionelle Studie handelt, die überdies durch eine historische Vergleichsgruppe kontrolliert ist, liegt bei der Studie LEROS der höchste erreichbare Evidenzgrad in der Indikation LHON vor, da neue randomisierte klinische Studien aus medizinischen Gründen nicht durchführbar sind. Für die Ableitung des Zusatznutzens müssen die Ergebnisse in der Gesamtschau – und nicht ausschließlich durch die Einzelbetrachtung – berücksichtigt werden.

Wie die Ergebnisse der vorliegenden Studien zeigen, steht für LHON-Patienten und die behandelnden Ärzte durch Idebenon eine wirksame und sehr gut verträgliche Arzneimitteltherapie zur Verfügung. Für LHON-Patienten, die ihren Endvisus im Krankheitsverlauf noch nicht erreicht haben, wird durch die Behandlung mit Idebenon eine weitere Verringerung der Sehschärfe verhindert. Sie werden vor einer Erblindung (schlechter als 1,7 logMAR (0,02 dezimal)) oder vor dem Verlust Buchstaben lesen zu können bewahrt. Besonders schwerwiegend ist der Verlust einer noch bestehenden guten Sehschärfe (besser als 1,0 logMAR), wovon die deutliche Mehrheit der behandelten LHON-Patienten bewahrt und der Status „Hochgradig sehbehindert laut SGB“ verhindert wird.

Erst nach Erreichen des Endvisus oder der Stabilisierung der Sehschärfe unter einer Idebenonbehandlung können LHON-Patienten eine Verbesserung der Sehschärfe erlangen. Mit anhaltender Therapie erfolgt nicht nur eine stetig steigende Verbesserung der mittleren Sehschärfe, sondern es nimmt auch der Anteil der Patienten zu, die eine spürbare Verbesserung ihrer Sehschärfe um mindestens 2 Zeilen erfahren. Zudem verbessert sich unter einer Langzeittherapie mit Idebenon die Sehschärfe um 2 Zeilen über alle Augen. Jeder zweite behandelte LHON-Patient erfährt eine Verbesserung von mindestens 2 Zeilen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die tatsächliche Sehschärfe ist für LHON-Patienten von besonders hoher Relevanz. Für diejenigen, die von einer hochgradigen Sehbehinderung oder Erblindung betroffen sind oder deren Sehschärfe sogar im off-chart-Bereich liegt, stellt die Verbesserung der Sehschärfe das vorrangige Therapieziel dar. Idebenon-behandelte Patienten, die laut SGB erblindet oder hochgradig sehbehindert waren und deren Visus sich unter Idebenon auf besser als 0,1 dezimal (1,0 logMAR) verbessert, können von einer höheren Selbstständigkeit profitieren, wie beispielsweise dem Wiedereinstieg ins Berufsleben. Eine langfristige Idebenonbehandlung ermöglicht vielen schwer betroffenen Patienten, sich wieder auf den messbaren Sehbereich zu verbessern, d. h. wieder mindestens 5 Buchstaben lesen zu können, anstatt nur Handbewegungen oder Schatten zu erkennen.

Der Anteil der Patienten, die mit Idebenon behandelt werden und einen klinisch relevanten Vorteil erreichen, ist signifikant höher im Vergleich zu unbehandelten LHON-Patienten. Dass Idebenon den natürlichen Verlauf von LHON aufhält, zeigen mindestens 74,2 % der behandelten Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung der Sehschärfe erfahren.

Die Ergebnisse in der Gesamtschau und die statistisch signifikanten Effekte zeigen, dass eine kontinuierliche Behandlung mit Idebenon zu einer erheblichen Verbesserung der allgemeinen Lebenssituation von Patienten mit LHON führen kann. Dies bedeutet, dass sie beispielsweise die Fähigkeiten zu lesen, einen Beruf auszuüben, am Straßenverkehr teilzunehmen oder Freizeitaktivitäten zu unternehmen, erhalten oder wiedererlangen können. Hierbei profitieren einige LHON-Patienten bereits zu Therapiebeginn mit Idebenon, während andere erst nach einer längeren Therapiedauer ansprechen. Insgesamt unterstützen die Ergebnisse die krankheitsmodifizierende Wirkung von Idebenon auf den natürlichen Verlauf von LHON.

Idebenon ist seit 2015 die einzige zugelassene medikamentöse Therapie in der Indikation LHON. Idebenon führt unabhängig von der zugrunde liegenden Mutation zu einer deutlich verbesserten Patientenversorgung. In der Gesamtschau der Studienergebnisse ergibt sich auf Basis einer gegenüber der Kontrollgruppe bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von Kapitel 5, § 3 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA, insbesondere durch eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung durch die Therapie mit Idebenon sowie der guten Verträglichkeit, ein Zusatznutzen mit **nicht quantifizierbarem** Ausmaß für Patienten mit LHON.

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

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

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

Idebenon (Raxone®) ist zugelassen zur Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit LHON. LHON (ICD-10: H47.2, Optikusatrophie) ist eine sehr seltene, erblich bedingte Mitochondriopathie, deren Ursache in Punktmutationen in der mitochondrialen Desoxyribonukleinsäure (DNA) bzw. der nukleären DNA liegt, welche die Funktion der mitochondrialen Atmungskette beeinträchtigen. Retinale Ganglienzellen (RGZ) gehen aufgrund mangelnder Energieversorgung und der Anreicherung reaktiver Sauerstoffspezies in der Zelle in einen inaktiven Zustand über. Im Verlauf bleibt ein Teil der RGZ „dormant dysfunktional“, wohingegen vor allem makuläre RGZ degenerieren. Dies geht zunächst mit einer zentralen Sehminderung und im weiteren Verlauf mit einer Atrophie des Sehnervs einher.

Die Erkrankung manifestiert sich meist zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr. Die Penetranz von LHON liegt bei 49 % für männliche und bei 14 % für weibliche Mutationsträger. Das bedeutet, Männer werden deutlich häufiger symptomatisch als Frauen (3:1-8:1).

LHON hat einen stadienhaften Verlauf, wobei funktionelle und strukturelle Veränderungen eine unterschiedliche Dynamik zeigen. Die ersten Stadien sind noch gut abgrenzbar, während der Übergang ins chronische Stadium fließend ist. Gemäß des Internationalen Consensus Statements von 2017 unterscheidet man vier Erkrankungsstadien:

- asymptomatisches Stadium, vertreten durch gesunde Mutationsträger
- subakutes Stadium, das die ersten 6 Monate des Sehverlustes umfasst
- dynamisches Stadium, zwischen 6 und 12 Monate nach Beginn der Sehbehinderung
- chronisches Stadium, 12 Monaten nach Beginn der Sehbehinderung

Bei Patienten, die erkranken, beginnt bereits im asymptomatischen Stadium die initiale Inaktivierung der RGZ sowie ein initialer Beginn des Zentralskotoms (Gesichtsfeldausfall vom

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zentrum bis zum blinden Fleck) ohne Sehverlust. Typischerweise manifestiert sich LHON als subakute, unilaterale, schmerzlose, progrediente Minderung der Sehschärfe auf meist $<0,1$ dezimal (75 % der Fälle). Da vor allem die Ganglienzellen des papillomakulären Bündels betroffen sind, entsteht ein Zentralskotom, während das periphere Gesichtsfeld typischerweise weitgehend unberührt bleibt. Im weiteren Verlauf kann sich ein großes Zentralskotom entwickeln. Zudem verschlechtert sich das Farbsehen. Das dynamische Stadium ist dadurch geprägt, dass sich die Gesichtsfelddefekte weiter ausbreiten können, während die Sehschärfe bereits den Nadir (=schlechteste gemessene Sehschärfe) erreicht hat. Nach Degeneration der RGZ entwickelt sich aufgrund des zunehmenden Ausfalls der Axone der Nervenfasern eine Atrophie des Sehnervs. Einige RGZ werden jedoch lediglich inaktiviert und können über einen längeren Zeitraum lebensfähig sein. Eine Vielzahl der Patienten ist zu diesem Zeitpunkt blind im Sinne des Gesetzes. In den meisten Fällen bleibt die Sehschärfeherabsetzung für den Rest des Lebens bestehen.

Das Anwendungsgebiet von Idebenon basiert auf den zulassungsbegründenden Studien und der darüber hinaus geforderten Evidenz, die Patienten mit LHON und keiner anderen Sehstörung einschloss. Daher entsprechen alle Studienpopulationen der hier betrachtenden Zielpopulation und decken das Anwendungsgebiet gemäß Zulassung adäquat ab.

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

Besonders belastend für LHON-Patienten ist das mit der Krankheit typischerweise einhergehende Zentralskotom auf beiden Augen, wodurch sich der Betroffene durch die erhaltenen Lichtempfindungen zwar noch grob in seiner Umgebung orientieren kann, die für den Beruf und das tägliche Leben entscheidende Sehfähigkeit in der Mitte des Gesichtsfeldes jedoch stark eingeschränkt ist. Arbeiten in der Nähe und Lesen ist kaum oder nicht mehr möglich. Je nach Schwere des Sehverlustes verlieren die Patienten ihre Unabhängigkeit in der Verrichtung der täglichen Lebensaufgaben und werden von Fremdhilfe abhängig. Zudem isolieren sich viele Patienten aufgrund ihrer Erkrankung, wodurch die Teilhabe am alltäglichen Leben tiefgreifend eingeschränkt wird.

Der medizinische Bedarf wird augenblicklich durch die hohe Belastung der LHON-Patienten sowie durch eine eingeschränkte Verfügbarkeit speziell für LHON zugelassener Behandlungsoptionen charakterisiert. Bislang steht keine kurative Behandlung zur Verfügung, die LHON verhindern oder rückgängig machen kann. Um den Verlust der Sehkraft bei betroffenen Patienten zu verhindern oder die Sehkraft (wieder) zu verbessern, bedarf es daher wirksamen Behandlungsoptionen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vor der Zulassung von Idebenon beruhte die Versorgung der Patienten in erster Linie auf rein supportiven Ansätzen. Sehhilfen und Hilfsmittel, die bei der Bewältigung des Alltags helfen sollen, beinhalten unter anderem Hilfsmittel zur Orientierung (z. B. Langstock, Blindenführhund, Navigationssysteme und -Apps), technische Hilfsmittel für Computer und Laptop sowie zum Lesen von Dokumenten und Büchern (z. B. Screenreader, Braillezeile, Texterkennungs-Apps, Vergrößerungs-Hilfsmittel) oder auch Lupenbrillen und Leuchten. Weiterhin stehen Betroffenen Hilfen im Haushaltsbereich (z. B. Küchen- und Haushaltsgeräte) sowie spezielle Trainings (lebenspraktische Fähigkeiten, blindentechnische Grundausbildung) zur Verfügung. Die S1-Leitlinie zu mitochondrialen Erkrankungen empfiehlt zudem für Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen eine allgemeine Beratung im Hinblick auf Ernährung, Reisen, Sport- und Freizeitverhalten, Hilfsmittelversorgung sowie Behandlung typischer Symptome und Vermeidung bekannter Komplikationen (z. B. Medikamente, Narkosen, Infekte). Des Weiteren sollten bekannte und weiter oben bereits genannte Manifestationsfaktoren insbesondere bei noch symptomfreien Mutationsträgern minimiert werden.

Durch Idebenon, die erste und bislang einzige zugelassene, medikamentöse Therapieoption im Anwendungsgebiet LHON, steht Patienten eine sehr gut verträgliche und wirksame Therapiemöglichkeit zur Verfügung. Bei Patienten, die mit einem oder beiden Augen keinen einzigen Buchstaben auf der ETDRS-Sehprobentafel erkennen können, kann eine Therapie mit Idebenon die Sehschärfe so weit verbessern, dass wieder mindestens fünf Buchstaben erkannt werden können. Dies bedeutet für diese besonders schwer betroffenen LHON-Patienten eine erhebliche Verbesserung der allgemeinen Lebenssituation, beispielsweise der Fähigkeiten zu lesen, einen Beruf auszuüben, am Straßenverkehr teilzunehmen oder Freizeitaktivitäten zu unternehmen. LHON-Patienten, die laut SGB erblindet oder hochgradig sehbehindert waren und deren Visus sich unter Idebenon auf besser als 0,1 dezimal (1,0 logMAR) verbessert, können unter Idebenonbehandlung von einer höheren Selbstständigkeit profitieren. Bei Patienten mit gutem Rest-Visus kann zu Beginn der Behandlung eine klinisch relevante Stabilisierung des Visus erreicht werden, wodurch eine hochgradige Sehbehinderung und „Blind laut SGB“ verhindert wird. Darüber hinaus kann durch die Behandlung mit Idebenon eine klinisch relevante Verbesserung erreicht und einer klinisch relevanten Verschlechterung der Sehschärfe entgegengewirkt werden. Eine kontinuierliche Behandlung mit Idebenon kann somit zu einer erheblichen Verbesserung der allgemeinen Lebenssituation von Patienten mit LHON führen. Die Studienergebnisse in der Gesamtschau unterstützen die krankheitsmodifizierende Wirkung von Idebenon auf den natürlichen Verlauf von LHON.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Jugendliche und erwachsene Patienten mit LHON	1.356-2.359
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie		

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Jugendliche und erwachsene Patienten mit LHON	Jugendliche und erwachsene Patienten mit LHON	Nicht quantifizierbar	1.356-2.359
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Jugendliche und erwachsene Patienten mit LHON	55.261,85 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Jugendliche und erwachsene Patienten mit LHON	Nicht zutreffend	Jugendliche und erwachsene Patienten mit LHON	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Die Haltbarkeit von Raxone[®] beträgt fünf Jahre. Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Raxone[®] Filmtabletten sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt werden. Die Tabletten dürfen nicht zerteilt oder gekaut werden. Raxone[®] sollte zusammen mit Nahrung eingenommen werden, da durch Nahrung die Bioverfügbarkeit von Idebenon erhöht wird.

Gegenanzeige der Behandlung mit Idebenon ist eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Es sind keine spezifischen Dosisanpassungen für die Behandlung von LHON bei älteren Patienten erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Raxone[®] bei LHON-Patienten unter zwölf Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Bei der Behandlung von Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten.

Die Metaboliten von Idebenon weisen eine Färbung auf und können zu Chromurie, also zu einer rötlich-braunen Verfärbung des Urins, führen. Hierbei handelt es sich um einen harmlosen Effekt, der nicht mit Hämaturie in Zusammenhang steht und keine Anpassung der Dosis bzw. keinen Behandlungsabbruch erforderlich macht. Es ist Vorsicht geboten, um sicherzustellen, dass durch die Chromurie keine auf andere Gründe zurückzuführenden farblichen Veränderungen (z. B. Erkrankungen der Nieren oder des Blutes) verschleiert werden.

Wechselwirkungen

Substrate von Cytochrom P450 3A4 mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Alfentanil, Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Ciclosporin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus oder Ergotalkaloide wie Ergotamin und Dihydroergotamin) sollten bei Patienten, die Idebenon erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Idebenon hemmt möglicherweise das P-Glykoprotein (P-gp), was zu einer gesteigerten Exposition führen kann, beispielsweise

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gegenüber Dabigatranetexilat, Digoxin oder Aliskiren. Diese Arzneimittel sollten daher bei Patienten, die Idebenon erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit von Idebenon bei schwangeren Frauen ist nicht erwiesen. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Idebenon sollte bei schwangeren Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter, bei denen eine Schwangerschaft wahrscheinlich ist, nur angewendet werden, wenn davon ausgegangen wird, dass der Nutzen der therapeutischen Wirkung gegenüber potenziellen Risiken überwiegt.

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier haben gezeigt, dass Idebenon in die Milch übergeht. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Raxone[®] verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Raxone[®] zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

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

Nebenwirkungen

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

Informationen zum Risk Management Plan

Im Risk Management Plan zu Idebenon werden folgende potenziellen Risiken genannt:

- Auffällige Leberwerte und Hepatitis
- Auffälligkeiten des Blutbildes

Es wurden keine Risiken erkannt, die Maßnahmen erfordern, welche über die in der Fach- und Gebrauchsinformation hinaus genannten Routinemaßnahmen zur Risikominimierung hinausgehen.