

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Idebenon (Raxone[®])

Chiesi GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.03.2022

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Inhaltsverzeichnis | 1 |
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 2 Modul 2 – allgemeine Informationen | 5 |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels..... | 6 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete | 9 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 9 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 9 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2..... | 10 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 11 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 5 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel..... | 6 |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 9 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 10 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Defekt der Atmungskette in den retinalen Ganglienzellen | 7 |
| Abbildung 2: Chemische Struktur von CoQ10 und Idebenon | 8 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ADP | Adenosindiphosphat |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| CoQ10 | Coenzym Q10/Ubichinon |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid) |
| EMA | European Medicines Agency |
| EU | Europäische Union |
| LHON | Lebersche hereditäre Optikusneuropathie |
| mtDNA | Mitochondriale Desoxyribonukleinsäure |
| nDNA | Nukleäre Desoxyribonukleinsäure |
| NAD(P) | Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid(-Phosphat) |
| P | Phosphat |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| RGZ | Retinale Ganglienzellen |
| ROS | Reaktive Sauerstoffspezies (Reactive Oxygen Species) |
| ZNS | Zentralnervensystem |

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---------------------|-----------------|
| Wirkstoff: | Idebenon |
| Handelsname: | Raxone® |
| ATC-Code: | N06BX13 |

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

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

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

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Idebenon (Raxone[®]) wird zur Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Leberscher Hereditärer Optikusneuropathie (LHON) angewendet. Raxone[®] ist seit dem 15. Februar 2007 mit einer Orphan Drug Designation als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden durch die European Medicines Agency (EMA) ausgewiesen (European Medicines Agency (EMA), 2011) und ist bis heute die einzige zugelassene medikamentöse Therapie zur Behandlung der genetisch bedingten Sehstörungen durch LHON. Idebenon wird eingesetzt bei drohender Beeinträchtigung im nicht betroffenen oder weniger stark betroffenen Auge von Patienten mit einseitiger Visusminderung. Bei Patienten mit hochgradiger, beidseitiger LHON ist Idebenon geeignet, eine Erholung des Visus zu erreichen. LHON gehört zu einer Gruppe von hereditären neurologischen Erkrankungen, die hauptsächlich mütterlicherseits vererbt werden. Ursächlich für LHON können sowohl Mutationen der mitochondrialen Desoxyribonukleinsäure (mtDNA) als auch der nukleären DNA (nDNA) sein (Stenton et al., 2021).

Der Wirkstoff Idebenon ist ein Zentralnervensystem (ZNS)-gängiges synthetisches Antioxidans und ein Analogon des Ubichinon, welches bei der Energiegewinnung der Zelle von Bedeutung ist. Idebenon wirkt als starker Radikalfänger, unterstützt den Elektronentransfer in der mitochondrialen Atmungskette, reduziert die Mitophagie und beeinflusst somit positiv die Energieversorgung (Gueven et al., 2021; Pemp et al., 2021).

Die Atmungskette ist Teil des Energiestoffwechsels der Zellen. Sie ist in der inneren Membran der Mitochondrien lokalisiert und dient als Elektronentransportkette der Energiegewinnung, d. h. der Bildung von Adenosintriphosphat (ATP). Hierbei fließen Elektronen mit hohem Energiegehalt unter Beteiligung des Coenzym Q10 und Cytochrom c über ein System aus vier Proteinkomplexen (Komplexe I-IV). In mehreren Redox-Reaktionen geben die Elektronen dabei einen großen Teil ihrer Energie ab, die dann in Form von ATP durch oxidative Phosphorylierung gespeichert wird (Löffler & Petrides, 2014).

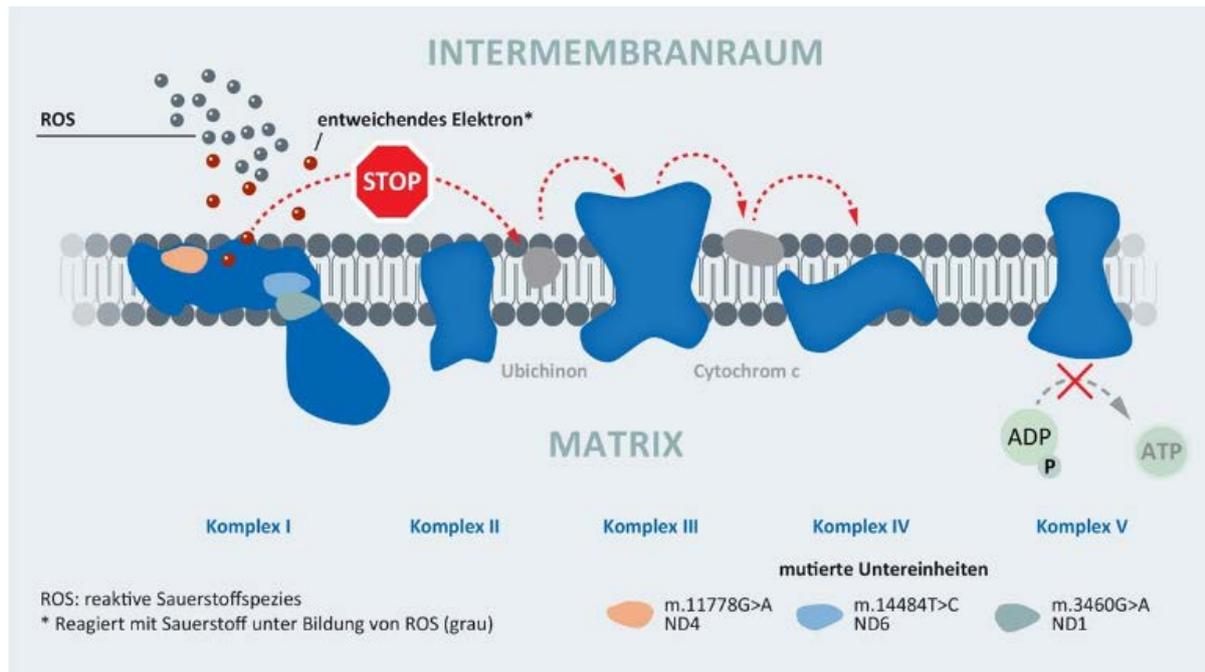


Abbildung 1: Defekt der Atmungskette in den retinalen Ganglienzellen

ADP: Adenosindiphosphat; ATP: Adenosintriphosphat; P: Phosphat; ROS: Reaktive Sauerstoffspezies

Quelle: Eigene Darstellung

Als häufigste Ursache weisen Patienten mit LHON spezifische Punktmutationen im mitochondrialen Genom auf, die eine Störung des Komplex I der mitochondrialen Atmungskette bedingen (Leo-Kottler & Wissinger, 2011; Kornblum, 2021). Dadurch wird die zelluläre Energieproduktion (ATP-Produktion) reduziert und gleichzeitig der oxidative Stress in den retinalen Ganglienzellen (RGZ), die aufgrund ihres hohen Energiebedarfs eine hohe Mitochondrienzahl aufweisen, erhöht. Da zudem den retinalen und prälaminaeren Bereichen der Axone die Myelinschicht fehlt, scheinen diese Zellen besonders empfindlich auf einen bioenergetischen Defekt zu reagieren. Die genetischen Mutationen der mtDNA führen bei LHON zu einer selektiven Inaktivierung und der später im Verlauf beobachteten selektiven Degeneration der RGZ im Auge und konsekutiv zu einer subakuten, schmerzlosen Herabsetzung der Sehschärfe. Die Visusminderung ist final meist hochgradig und beidseitig (Fraser et al., 2010; Klopstock et al., 2011; Leo-Kottler & Wissinger, 2011).

Es wird angenommen, dass Idebenon als Cofaktor für das zelluläre Enzym Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid(-Phosphat) (NAD(P)H)-Dehydrogenase (genauer NAD(P)H:Coenzym Q Oxidoreduktase) wirkt. Idebenon kann Elektronen unter Umgehung des bei LHON-Patienten defekten Komplexes I der mitochondrialen Atmungskette direkt auf den Komplex III übertragen, was dem physiologischen Prozess entspricht. Da Idebenon auch im Zytoplasma gelöst vorliegt, kann es bereits nach dem Eintritt in die Zelle durch die zytosolische NAD(P)H-Dehydrogenase in die biologisch aktive Hydrochinonform Idebenol umgewandelt werden. Idebenol wiederum kann in die Mitochondrienmembran diffundieren und dort durch den Komplex III der Atmungskette reoxidiert werden. Somit wird Komplex I, der von allen drei primären LHON verursachenden Mutationen der mtDNA betroffen ist, umgangen und die

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ATP-Gewinnung wiederhergestellt. Dies bedeutet, dass hier ein alternativer Stoffwechselweg genutzt wird, um Elektronen aus dem Zytosol in die Atmungskette zu schleusen (Gueven et al., 2015; Jaber & Polster, 2015; Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH, 2020). Durch diesen Prozess wird die Energieversorgung in den RGZ wiederhergestellt (Haefeli et al., 2011). Basierend auf diesem Wirkmechanismus scheint Idebenon inaktive, aber lebensfähige RGZ reaktivieren zu können. Eine kontinuierliche Behandlung mit Idebenon wirkt krankheitsmodifizierend auf den natürlichen Verlauf von LHON und kann zu einer erheblichen Verbesserung der allgemeinen Lebenssituation von Patienten mit LHON führen (Klopstock et al., 2011; Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH, 2020).

Abgrenzung von Idebenon zu Q10

Ubichinon (Coenzym Q10; CoQ10), ein natürliches, vom Körper selbst gebildetes Chinon-Derivat mit lipophiler Isoprenoid-Seitenkette, ist ein in die innere Mitochondrienmembran eingebetteter Elektronen- und Protonen-Überträger zwischen den Enzymkomplexen I/II und III der mitochondrialen Atmungskette. Basierend auf ihrer teilweise strukturellen Verwandtschaft teilen CoQ10 und Idebenon die Fähigkeit, Elektronen an den Komplex III der Atmungskette zu spenden.

Darüber hinaus unterscheiden sich beide Moleküle jedoch signifikant in Bezug auf Pharmakokinetik, Bioaktivierung und Modulation der zellulären Energieproduktion, hauptsächlich aufgrund ihrer unterschiedlichen Schwanzstruktur, die zu einer unterschiedlichen Löslichkeit in wässrigen Lösungen führt (Gueven et al., 2015). Idebenon weist am C10 seiner Seitenkette eine Hydroxylgruppe auf (Abbildung 2) und ist daher teilweise hydrophil, sodass es auch im Zytoplasma gelöst vorliegt und membranpermeabel ist – im Gegensatz zu CoQ10, das *membrangebunden* ist. Diese Eigenschaft führt zu einer unterschiedlichen subzellulären Lokalisierung der beiden Moleküle, was wiederum ihre Interaktionen mit verschiedenen Proteinen, Enzymen und Signalwegen beeinflusst und Idebenon ermöglicht, durch die zytosolische NAD(P)H-Dehydrogenase zu Idebenol reduziert zu werden (Gueven et al., 2015; Jaber & Polster, 2015). Diese spezifische Wirkung in der Atmungskette unterscheidet Idebenon auch von anderen Antioxidantien, da es in der Zelle eher indirekt antioxidativ wirkt, indem es die Expression einer Reihe von antioxidativ wirkenden Enzymen, wie z. B. Katalase oder Superoxid-Dismutase, erhöht (Gueven et al., 2021).

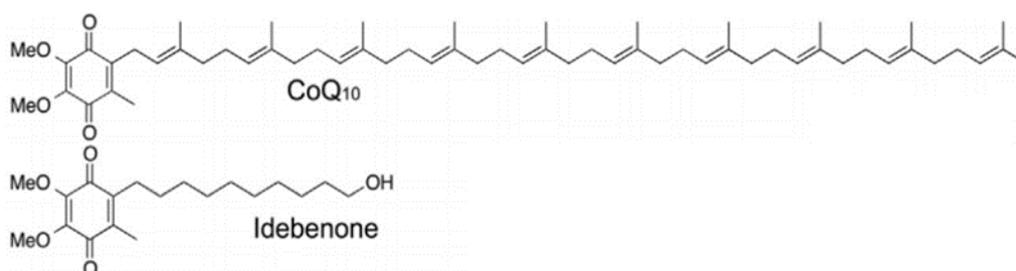


Abbildung 2: Chemische Struktur von CoQ10 und Idebenon

Quelle: (Gueven et al., 2015)

CoQ10: Coenzym Q10

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Darüber hinaus handelt es sich bei Idebenon um ein von der EMA seit 2015 zugelassenes Arzneimittel zur Behandlung von LHON, das eine qualitätsgesicherte Anwendung mit entsprechender Pharmakovigilanz sicherstellt. Dagegen ist CoQ10 lediglich als sogenanntes Nutrazeutikum klassifiziert und weist keine Evidenz gemäß der evidenzbasierten Medizin hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit zur Behandlung von LHON vor.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

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

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

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

Die Informationen wurden der Fachinformation von Raxone[®] entnommen (Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH, 2020).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

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

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

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Informationen, die das Arzneimittel betreffen, stammen aus der Fachinformation zu Raxone® (Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH, 2020). Zu Abschnitt 2.1.2 erfolgte zudem eine orientierende Literaturrecherche über PubMed sowie im Internet über Suchmaschinen wie Google und in anschließenden Handrecherchen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. European Medicines Agency (EMA). 2011. Public summary of opinion on orphan designation - Idebenone for the treatment of Leber's hereditary optic neuropathy. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/07/434-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-idebenone-treatment-lebers-hereditary-optic_en.pdf [Zugriff am: 02.03.2021]
2. Fraser, J. A., Biousse, V. & Newman, N. J. 2010. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol*, 55(4), 299-334.
3. Gueven, N., Woolley, K. & Smith, J. 2015. Border between natural product and drug: Comparison of the related benzoquinones idebenone and coenzyme Q10. *Redox Biology*, 4, 289-95.
4. Gueven, N., Ravishankar, P., Eri, R. & Rybalka, E. 2021. Idebenone: When an antioxidant is not an antioxidant. *Redox Biology*, 38, 101812-.
5. Haefeli, R. H., Erb, M., Gemperli, A. C., Robay, D., Courdier Fruh, I., Anklin, C., et al 2011. NQO1-dependent redox cycling of idebenone: effects on cellular redox potential and energy levels. *PLoS One*, 6(3), e17963.
6. Jaber, S. & Polster, B. M. 2015. Idebenone and neuroprotection: antioxidant, pro-oxidant, or electron carrier? *J Bioenerg Biomembr*, 47(1-2), 111-8.
7. Klopstock, T., Yu-Wai-Man, P., Dimitriadis, K., Rouleau, J., Heck, S., Bailie, M., et al 2011. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*, 134(Pt 9), 2677-86.
8. Kornblum, C. 2021. Mitochondriale Erkrankungen, S1-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Verfügbar unter: https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/02/030049_LL_Mitochondriale-Erkrankungen_2021.pdf [Zugriff am: 18.04.2021]
9. Leo-Kottler, B. & Wissinger, B. 2011. [Leber's hereditary optic neuropathy]. *Ophthalmologe*, 108(12), 1179-92; quiz 93-4.
10. Löffler, G. & Petrides, P. E. 2014. *Biochemie und Pathobiochemie*, Springer-Verlag.
11. Pemp, B., Mitsch, C., Kircher, K. & Reitner, A. 2021. Changes in Visual Function and Correlations with Inner Retinal Structure in Acute and Chronic Leber's Hereditary Optic Neuropathy Patients after Treatment with Idebenone. *Journal of Clinical Medicine*, 10(1), 151.
12. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH 2020. Fachinformation Raxone® 150 mg Filmtabletten, Stand August 2020.
13. Stenton, S. L., Sheremet, N. L., Catarino, C. B., Andreeva, N. A., Assouline, Z., Barboni, P., et al 2021. Impaired complex I repair causes recessive Leber's hereditary optic neuropathy. *J Clin Invest*, 131(6).