**Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018**

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Idebenon (Raxone®)*

Chiesi GmbH

## Modul 3 A

*Behandlung von Sehstörungen bei Jugendlichen und Erwachsenen mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie (LHON)*

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

Stand: 30.03.2022

# Inhaltsverzeichnis

**Seite**

**Inhaltsverzeichnis ... 1**
**Tabellenverzeichnis ... 3**
**Abbildungsverzeichnis ... 4**
**Abkürzungsverzeichnis ... 5**
**3 Modul 3 – allgemeine Informationen ... 6**
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 ... 9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ... 9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... 10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung ... 17
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ... 25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ... 29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 30
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 ... 31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 ... 32
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 38
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer ... 38
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ... 40
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 41
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 42
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten ... 44
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen ... 45
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 ... 46
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 ... 47
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 48
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation ... 48
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen ... 52
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ... 53
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan ... 53
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 55
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 ... 56
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 ... 56

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V ..... 57
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 ..... 58

**Tabellenverzeichnis**

**Seite**

Tabelle 3-1: Antworten der an LHON-Erkrankten auf die einzelnen Fragen des VF-14 ..... 22
Tabelle 3-2: Prävalenzdaten zu LHON ..... 26
Tabelle 3-3: Inzidenz von LHON ..... 29
Tabelle 3-4: Erwartete Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz von LHON in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre ..... 29
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ..... 30
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) ..... 31
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ..... 39
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ..... 40
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ..... 40
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ..... 41
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ..... 43
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit ..... 43
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..... 44
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) ..... 45
Tabelle 3-15 Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach Häufigkeit ..... 51
Tabelle 3-16: Maßnahmen zur Risikominimierung ..... 54
Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 57

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Abbildung 1: Defekt der Atmungskette in den retinalen Ganglienzellen ..... 13
Abbildung 2: Minderung der Sehschärfe (oben) und Gesichtsfeldausfall vom Zentrum bis zum blinden Fleck (Zentralskotom) (unten) bei LHON..... 15
Abbildung 3: Die molekulare Pathologie (links) sowie die Ätiologie und der natürliche Verlauf (rechts) von LHON. ..... 16
Abbildung 4: Boxplot der VF-14 Ergebnisse..... 21

**Abkürzungsverzeichnis**

| Abkürzung | Bedeutung |
|---|---|
| ADP | Adenosindiphosphat |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| AUC | Fläche unter der Kurve (Area under the curve) |
| BSG | Bundessozialgericht |
| CRS | Klinisch relevante Stabilisierung |
| CYP | Cytochrom |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid) |
| EC | Europäische Kommission (European Commission) |
| EMA | Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency) |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| EU | Europäische Union |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HIV | Humanes Immundefizienzvirus |
| ICD-10 | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) |
| IU | International Unit |
| LHON | Lebersche hereditäre Optikusneuropathie |
| P | Phosphat |
| PSUR | Periodic Safety Update Report |
| RGZ | Retinale Ganglienzelle |
| ROS | Reaktive Sauerstoffspezies (Reactive Oxygen Species) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| VF | Visual Function |
| arLHON | Autosomal rezessiv vererbter LHON-Phänotyp |
| mtDNA | Mitochondriale DNA |
| nDNA | Nukleäre DNA |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

# 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

– Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)

– Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)

– Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

## 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Bei Idebenon (Raxone®) handelt es sich um ein Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V. Das Arzneimittel hat am 15. Februar 2007 eine Orphan Designation für die genannte Indikation erhalten (EU/3/07/434) (European Medicines Agency

(EMA), 2011). 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).

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Bei Idebenon (Raxone®) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), wodurch der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt gilt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien bestimmt. Eine zVT ist deshalb nicht zu bestimmen.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Bei Idebenon (Raxone®) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), wodurch der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt gilt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien bestimmt. Eine zVT ist deshalb nicht zu bestimmen.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Indikation von Idebenon wurde der aktuellen Fachinformation (Stand: August 2020) entnommen (Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH, 2020). Angaben zum Orphan-Drug-Status von Idebenon entstammen der Orphan Designation (Europäische Kommission, 2007; European Medicines Agency (EMA), 2011; European Medicines Agency (EMA), 2015); allgemeine Ausführungen zu Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden stammen aus der entsprechenden EG-Verordnung (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2000) und dem SGB V.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Europäische Kommission. 2007. Entscheidung der Kommission vom 15-II-2007 über die Ausweisung des Arzneimittels "Idebenon" als Arzneimittel für seltene Leiden. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007021520211/dec_20211_de.pdf [Zugriff am: 29.06.2021]
2. Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union. 2000. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Verfügbar unter: https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:DE:PDF [Zugriff am: 29.06.2021]
3. 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]
4. European Medicines Agency (EMA). 2015. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-raxone-idebenone_en.pdf [Zugriff am: 29.06.2021]
5. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH 2020. Fachinformation Raxone® 150 mg Filmtabletten, Stand August 2020.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

**Einleitung**

Die Gruppe der mitochondrialen Erkrankungen fasst sehr unterschiedliche Krankheitsbilder und Syndrome zusammen, für die sowohl Mutationen der mitochondrialen Desoxyribonukleinsäure (mtDNA) als auch der nukleären DNA (nDNA) ursächlich sein können. Sie gehören zu den häufigsten hereditären neurologischen Erkrankungen (Radelfahr & Klopstock, 2018). Die Lebersche hereditäre Optikusneuropathie (LHON) (ICD-10: H47.2, Optikusatrophie) ist eine sehr seltene Mitochondriopathie, deren Ursache in Punktmutationen in der mtDNA sowie in seltenen Fällen der nDNA liegt (Stenton et al., 2021), welche die Funktion der mitochondrialen Atmungskette beeinträchtigen. Durch nur zum Teil bekannte auslösende Faktoren kommt es zu einer Dekompensation der Mitochondrien und damit zu einem Energiemangel und oxidativen Stress in den retinalen Ganglienzellen (RGZ) (Priglinger et al., 2019). Die RGZ gehen in einen inaktiven Zustand über, weil sie nicht mehr mit ausreichender Energie versorgt werden und zudem vermehrt reaktive Sauerstoffspezies (ROS) in der Zelle entstehen. 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 (Riordan-Eva et al., 1995; Bartsch & Müller-York, 2016; Coussa et al., 2019). LHON war die erste identifizierte Erkrankung, bei der Punktmutationen im Genom der Mitochondrien als Krankheitsursache beschrieben wurden (Wallace, 1970; Wallace et al., 1988).

Die Erkrankung manifestiert sich meist zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr, jedoch sind etwa 11 % der Betroffenen jünger als 12 Jahre und etwa 8 % älter als 45 Jahre (Priglinger et al., 2019). In einer großen Fallserie trat der Beginn des Sehverlusts bei 95 % der Patienten vor dem 50. Lebensjahr ein (Newman, 2005). LHON kann bei beiden Geschlechtern vorkommen, die Penetranz liegt jedoch bei 49 % für männliche und 14 % für weibliche Mutationsträger. Das bedeutet, Männer werden deutlich häufiger symptomatisch als Frauen (3:1-8:1) (Hudson et al., 2007; Priglinger et al., 2019).

**Ätiologie von LHON**

Die häufigste Ursache für LHON sind spezifische Punktmutationen in der mtDNA. Mitochondrien sind Zellorganellen, die eine zentrale Rolle bei der zellulären Energiegewinnung (Produktion von Adenosintriphosphat (ATP)) und Detoxifikation von Sauerstoffspezies (ROS) spielen (Priglinger et al., 2019). Sie besitzen ein eigenes Genom, welches für nur 13 Proteine kodiert, und werden daher als semiautonom bezeichnet. Da der mtDNA die Histone und ein effektiver Reparaturapparat fehlen, ist sie erheblich anfälliger für Mutationen als die chromosomale DNA im Zellkern.

Da das mitochondriale Genom von den Müttern vererbt wird, folgt diese genetisch bedingte Form von LHON einem maternalen Erbgang. Die Bestandteile der Atmungskette werden einerseits durch die mtDNA, welche in mehreren kleinen, zirkulären Kopien vorliegt, und andererseits durch das nukleäre Genom kodiert (Löffler & Petrides, 2014). Dabei sind die mitochondrialen Gene MTND 1-6, die für Untereinheiten des Proteinkomplexes I der Atmungskette kodieren, von besonderer Relevanz. Etwa 90 % der Betroffenen tragen eine der drei primären Punktmutationen: m.3460G>A im MTND1-Gen (10-20 %), m.11778G>A im MTND4-Gen (60-75 %) und m.14484T>C im MTND6-Gen (10-20 %). Diese werden als primäre LHON-Mutationen bezeichnet, da die jeweilige mitochondriale Sequenzvariation hinreichend ist, um zur Erkrankung zu führen. Bei etwa 10 % der Patienten liegen sogenannte seltene Mutationen vor (Priglinger et al., 2019). In Einzelfällen werden immer wieder neue Mutationen entdeckt (Jancic et al., 2020; Krylova et al., 2020; Engvall et al., 2021).

Patienten mit dieser genetisch bedingten Form von LHON sind meist reinerbig für diese Mutationen, d. h. diese treten in all ihren Körperzellen auf. Dieser Zustand wird als Homoplasmie bezeichnet. Nur wenige Patienten weisen eine Heteroplasmie für die Mutationen auf, wobei der geringe Anteil mutierter DNA in nur wenigen Körperzellen zu Nachweisproblemen in der Diagnostik führen kann (Leo-Kottler & Wissinger, 2011; Löffler & Petrides, 2014).

Neben dem maternalen Phänotyp von LHON wurde zudem ein autosomal rezessiv vererbter LHON-Phänotyp (arLHON) identifiziert, als dessen Ursache biallelische Varianten in dem nukleär kodierten Gen DNAJC30 beschrieben wurden (Stenton et al., 2021). Funktionelle Studien deuten darauf hin, dass DNAJC30 ein Protein-Chaperon ist, das für den Austausch von beschädigten Komplex-I-Untereinheiten benötigt wird. Charakteristisch sind – wie bei Patienten mit maternaler LHON – eine unvollständige Penetranz, eine Prädominanz im männlichen Geschlecht und ein Ansprechen auf eine Therapie mit Idebenon (Stenton et al., 2021).

Wie bereits erwähnt, ist LHON durch eine unvollständige Penetranz gekennzeichnet, d. h. nicht alle Personen, die eine Mutation tragen, erkranken, jedoch gelten alle Träger einer Mutation als potenziell von LHON betroffen (siehe Krankheitsverlauf). Das klinische Erscheinungsbild ist relativ uniform. Erkrankungsbeginn, Schweregrad und Prognose können aber auch innerhalb einer Familie variabel sein. Als Erklärung für die unvollständige Penetranz, die Bevorzugung des männlichen Geschlechts und die interindividuelle und intrafamiliäre Variabilität werden

Umweltfaktoren sowie hormonelle und anatomische Besonderheiten diskutiert (Gallenmüller & Klopstock, 2014; Löffler & Petrides, 2014; Meyerson et al., 2015).

Ausgehend von den zugrunde liegenden Faktoren werden zwei verschiedene Krankheitstypen diskutiert, die sich vor allem im Manifestationsalter unterscheiden. Diejenigen, die rein genetisch bedingt sind (primäre LHON-Mutation plus unbekannter nukleärer genetischer Faktor), entwickeln die Erkrankung ohne weitere starke Auslöser mit einem Erkrankungsgipfel um das 15. Lebensjahr („LHON Typ I“). Die zweite Gruppe hingegen wird erst bei Vorliegen bestimmter Umweltfaktoren (z. B. starkes Rauchen) symptomatisch mit einem Erkrankungsgipfel um das 28. Lebensjahr oder noch später („LHON Typ II“) (Kirkman et al., 2009b; Carelli et al., 2016; Priglinger et al., 2019). Als genetische Faktoren gelten hierbei das Vorliegen eines bestimmten mitochondrialen Haplotyps, und damit von bestimmten haplotypspezifischen Polymorphismen, die die Penetranz mitbeeinflussen könnten. Zudem werden auch modifizierende Faktoren im nukleären Genom, bzw. ein X-chromosomaler Faktor diskutiert, jedoch noch nicht wissenschaftlich bestätigt (Priglinger et al., 2019). Als zusätzliche Manifestationsfaktoren, die bei Anwesenheit einer primären LHON-Mutation den Ausbruch der Erkrankung begünstigen, werden hormonelle Unterschiede zwischen den Geschlechtern, Umweltfaktoren sowie bestimmte Medikamente diskutiert (Meyerson et al., 2015; Priglinger et al., 2019). Eine 2021 publizierte Studie zeigt eine hohe Prävalenz des Rauchens sowie einen erhöhten Alkoholkonsum bei LHON-Mutationsträgern und weist zudem ein besonderes Risiko für psychische Gesundheitsprobleme bei asymptomatischen LHON-Mutationsträgerinnen nach (Rabenstein et al., 2021).

**Pathophysiologie von LHON**

Die neurodegenerativen Veränderungen betreffen in der Netzhaut ausschließlich die RGZ (Bahr et al., 2020). Die Erkrankung kann einseitig oder beidseitig beginnen. Häufiger ist der zunächst nur ein Auge betreffende Erkrankungsfall. Das zweite Auge folgt nach Tagen, Wochen oder Monaten, sehr selten erst nach Jahren. Für diese Veränderungen bei LHON wurden verschiedene Theorien postuliert. Die genetische Disposition verursacht einen Defekt des Proteinkomplexes I der Atmungskette. Dies führt zu einer verringerten mitochondrialen Atmungsrate und somit zu einer Beeinträchtigung der zellulären Energiegewinnung sowie zu einem Anstieg freier Radikale (z. B. reaktive Sauerstoffspezies (ROS)). Die Folge ist eine erhöhte Mitophagie und ein verringerter Gehalt an mtDNA (Carelli et al., 2004; Dombi et al., 2016), was schließlich zu einer Dysfunktion der RGZ und zur Apoptose führen kann.

Die Atmungskette ist in der inneren Membran der Mitochondrien lokalisiert und dient als Elektronentransportkette der Energiegewinnung, d. h. der Bildung von ATP (siehe Abbildung 1). Hierbei fließen Elektronen mit hohem Energiegehalt unter Beteiligung des Coenzyms 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. Gleichzeitig werden Protonen in den Intermembranraum gepumpt und so ein Protonengradient erzeugt. Der Rückfluss dieser Protonen liefert die Energie für die Bildung von ATP (Löffler & Petrides, 2014).

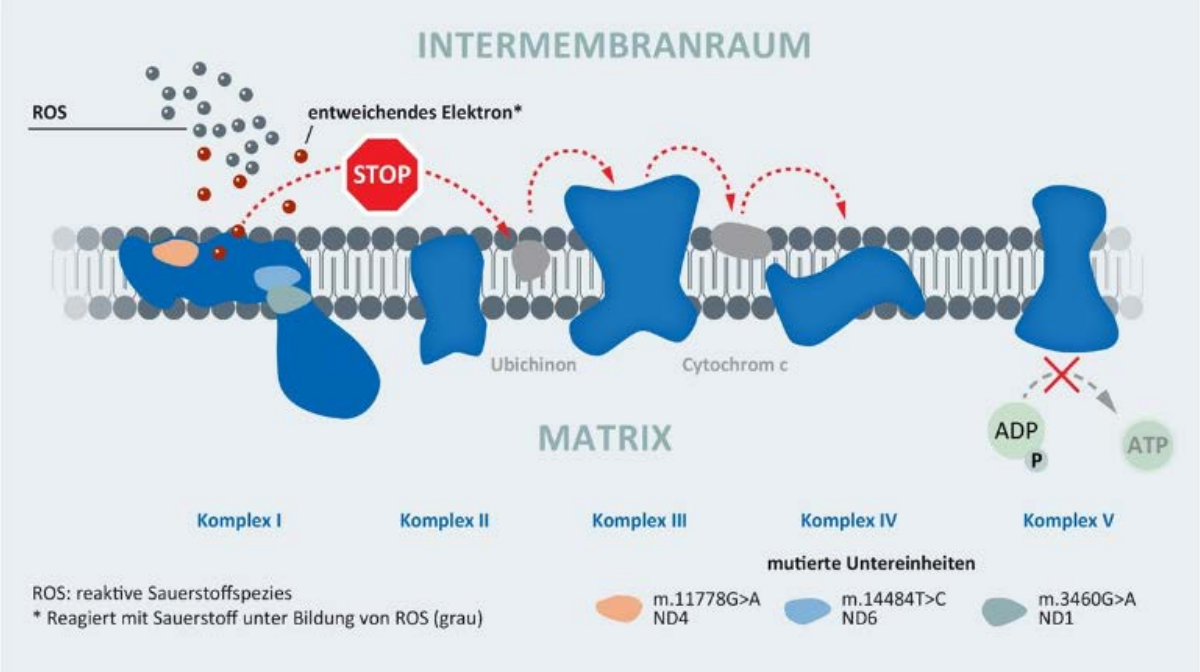


Abbildung 1: Defekt der Atmungskette in den retinalen Ganglienzellen
ADP: Adenosindiphosphat; ATP: Adenosintriphosphat; P: Phosphat; ROS: Reaktive Sauerstoffspezies
Quelle: Eigene Darstellung

Da die RGZ aufgrund ihres hohen Energiebedarfs eine hohe Mitochondrienzahl aufweisen und den retinalen sowie den prälaminaren Bereichen der Axone die Myelinschicht fehlt, reagieren diese Zellen besonders empfindlich auf einen bioenergetischen Defekt. Dies scheint bei LHON zu der beobachteten selektiven Degeneration der RGZ im Auge, zur Apoptose makulärer RGZ und konsekutiv zu einer subakuten, schmerzlosen Herabsetzung der zentralen Sehschärfe zu führen. Die Degeneration der RGZ geht einher mit einer Verringerung der Dicke der Choroidea und der retinalen Nervenfaserschicht (Darvizeh et al., 2020). Idebenon kann dem entgegenwirken, indem es als hochwirksamer Radikalfänger fungiert, den Elektronentransport in der mitochondrialen Atmungskette unterstützt und folglich die Mitophagie verringert (Pemp et al., 2021). Die Visusminderung ist final meist hochgradig und beidseitig (Fraser et al., 2010; Klopstock et al., 2011; Leo-Kottler & Wissinger, 2011).

Der Grund dafür, dass Defekte der Atmungskette sich selektiv auf den Sehnerv auswirken, ist zum einen der hohe Energieverbrauch des Zentralnervensystems. Dessen Anteil am Körpergewicht beträgt etwa 2 %, der Anteil am Energieverbrauch des Körpers jedoch etwa 20 %. Hinzu kommt, dass die Axone des Sehnervs im Bereich des Auges nicht myelinisiert sind, was den Energieverbrauch der RGZ weiter erhöht (Sadun et al., 2013). Der plötzliche Beginn der Symptome kann dadurch erklärt werden, dass die gestörte Bioenergetik und die erhöhten Konzentrationen der ROS in einem bestimmten Alter einen Schwellenwert erreichen, ab dem die Funktion der Mitochondrien so stark beeinträchtigt ist, dass Symptome auftreten. Die unvollständige Penetranz von LHON zugrunde liegenden Mutationen ist dadurch erklärbar,

dass Menschen, die besser in der Lage sind, die mitochondriale Dysfunktion durch eine Erhöhung der Mitochondrienmasse und der Anzahl mitochondrialer Genome zu kompensieren, bessere Aussichten haben, nicht von Symptomen betroffen zu sein (Sadun et al., 2013).

**Klinische Aspekte und Krankheitsverlauf**

LHON hat einen stadienhaften Verlauf, wobei funktionelle und strukturelle Veränderungen eine unterschiedliche Dynamik zeigen (Priglinger et al., 2019), wobei die ersten Stadien noch gut abgrenzbar sind, während der Übergang ins chronische Stadium fließend ist. Gemäß dem Internationalen Consensus Statement von 2017 unterscheidet man vier Erkrankungsstadien (Abbildung 3) (Carelli et al., 2017):

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

***Asymptomatisches Stadium***

Etwa 90 % der weiblichen und 50 % der männlichen Mutationsträger erkranken Zeit ihres Lebens nicht an LHON, d. h. sie nehmen keinerlei Sehstörung wahr. Dennoch können auch bei diesen Personen Anzeichen einer subklinischen Erkrankung, z. B. eine leichte Mikroangiopathie und Randunschärfe der Papille, vorhanden sein (Priglinger et al., 2019). Bei Patienten, die erkranken, beginnt bereits in dieser Phase die initiale Inaktivierung der RGZ sowie ein initialer Beginn des Zentralskotoms ohne Sehverlust.

***Subakutes Stadium***

Typischerweise manifestiert sich LHON als subakute, unilaterale, schmerzlose, progrediente Minderung der Sehschärfe auf meist <0,1 dezimal (75 % der Fälle) (Newman et al., 2006) (Abbildung 2). Zum Vergleich: Bei alten Menschen kann eine schwache Sehschärfe von 0,5 „normal“ sein und nicht selten findet man Testpersonen mit einer hohen Sehschärfe bis 1,6 (Grehn, 2008). Typischerweise beschreiben LHON-Patienten Verschwommensehen oder einen grauen Punkt, der sich jeden Tag vergrößert. Die schlechteste Sehschärfe, auch bezeichnet als Nadir, ist meist nach etwa drei Monaten erreicht. Nach etwa sechs Monaten hat sich die Sehschärfe häufig stabilisiert. Wochen bis Monate später (Mittel 6-8 Wochen) folgt das zweite Auge (Yu-Wai-Man et al., 2009). Innerhalb eines Jahres ist somit bei 97 % der erwachsenen Patienten das Partnerauge mitbetroffen. Da vor allem die Ganglienzellen des papillomakulären Bündels betroffen sind, entsteht ein Zentralskotom (Gesichtsfeldausfall vom Zentrum bis zum blinden Fleck), während das periphere Gesichtsfeld typischerweise weitgehend unberührt bleibt (Abbildung 2). Im weiteren Verlauf kann sich ein großes Zentralskotom entwickeln. Zudem verschlechtert sich das Farbsehen. Diese Dyschromatopsie ist eher entlang der Rot-Grün-Achse zu beobachten, seltener entlang der Blau-Gelb-Achse (Leo-Kottler & Wissinger, 2011).

Abbildung 2: Minderung der Sehschärfe (oben) und Gesichtsfeldausfall vom Zentrum bis zum blinden Fleck (Zentralskotom) (unten) bei LHON.

***Dynamisches Stadium***

Das dynamische Stadium ist dadurch geprägt, dass sich die Gesichtsfelddefekte weiter ausbreiten können, während die Sehschärfe bereits den Nadir erreicht hat.

***Chronisches Stadium***

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 (Priglinger et al., 2019).

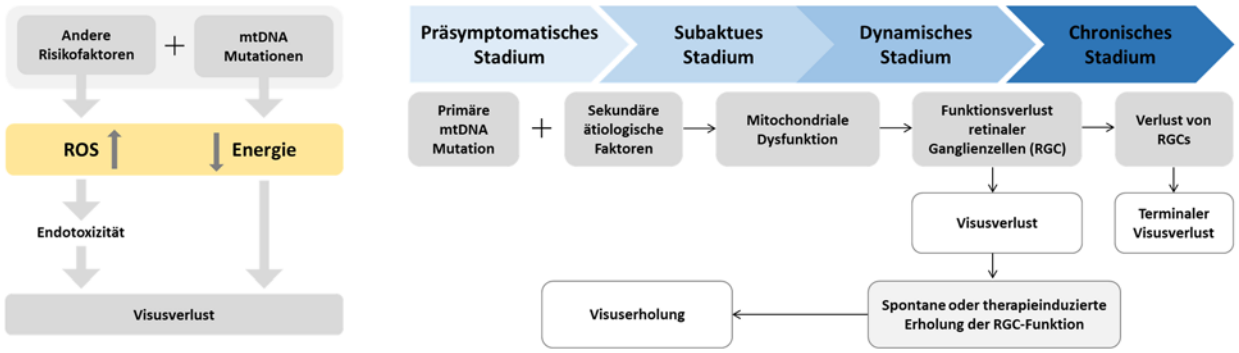


Abbildung 3: Die molekulare Pathologie (links) sowie die Ätiologie und der natürliche Verlauf (rechts) von LHON.
DNA: Desoxyribonukleinsäure; mtDNA: Mitochondriale DNA; RGC: Retinale Ganglienzelle; ROS: Reaktive Sauerstoffspezies
Quelle: Adaptiert nach (Howell, 1998; Gueven, 2014)

**Prognose**

Wie bereits geschildert, erkranken nicht alle Mutationsträger an LHON. Bislang sind keine prognostischen Marker beschrieben, die Aussagen über die Wahrscheinlichkeit einer Manifestation der Erkrankung geben können. Es sind allerdings Risikofaktoren bekannt, deren Vermeidung insbesondere bei noch symptomfreien Mutationsträgern die Wahrscheinlichkeit, an LHON zu erkranken, herabsetzen kann. Zu diesen Risikofaktoren gehören übermäßiger Alkohol- oder Tabakkonsum sowie Umweltgifte. Auch verschiedene Medikamente mit mitochondrialer oder ophthalmologischer Toxizität z. B. in den Indikationen Humanes Immundefizienzvirus (HIV), Malaria, Krebs, Herzkreislauferkrankungen oder Epilepsie sollten gemieden werden (Meyerson et al., 2015; Kornblum, 2021).

In den meisten Fällen bleibt die Sehschärfenherabsetzung für den Rest des Lebens bestehen. In Abhängigkeit von der vorliegenden Mutation ist in wenigen Fällen eine spontane Visusverbesserung im Verlauf möglich, nachdem eine Beeinträchtigung der Sehkraft begonnen hat (Barboni et al., 2006; Yen et al., 2006; Majander et al., 2017; Moon et al., 2020). 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 m.11778G>A haben bezüglich einer Visusverbesserung im Verlauf die ungünstigste Prognose mit spontanen Erholungsraten von 4-23 %. In verschiedenen Studien konnte eine Assoziation einer Visusverbesserung mit jüngerem Alter bei Manifestation und einer weniger starken Sehschärfenherabsetzung am Nadir gezeigt werden (Barboni et al., 2006; Yen et al., 2006; Majander et al., 2017; Moon et al., 2020).

Studien zum natürlichen Verlauf von LHON konnten eine gewisse Erholung der Sehschärfe in 26 % der betroffenen Augen (Moon et al., 2020) bzw. in 14,4 % der Patienten zeigen (Newman et al., 2020).

Eine Erholung des Visus auf Normalsicht ist selten und in der Literatur finden sich hierzu nur Einzelfallberichte (Leo-Kottler & Wissinger, 2011; Gallenmüller & Klopstock, 2014; Metz et al., 2014).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Idebenon ist die erste zugelassene, medikamentöse Therapieoption für LHON-Patienten. 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). Basierend auf diesem Wirkmechanismus scheint Idebenon RGZ vor Inaktivierung schützen und inaktive, aber lebensfähige RGZ reaktivieren zu können. Idebenon kann die Wiederherstellung der Sehkraft bei Patienten mit LHON verbessern (Klopstock et al., 2011; Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH, 2020). Neuste Fallstudien deuten darauf hin, dass Idebenon die Reaktivierung der RGZ und damit einhergehende Sehschärfenverbesserung unabhängig von der Krankheitsdauer ermöglichen kann (Pemp et al., 2021).

**Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen**

Idebenon erhielt am 08. September 2015 von der Europäischen Kommission nach Artikel 14 (8) der Verordnung (EC) Nr. 726/2004 (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2004) die Zulassung unter „außergewöhnlichen Umständen“ (approval under exceptional circumstances) (Europäische Kommission, 2015; European Medicines Agency (EMA), 2015b). Der Status als Orphan Drug wurde zudem am 25. Juni 2015 mit der Veröffentlichung des EPAR bestätigt (European Medicines Agency (EMA), 2015b; European Medicines Agency (EMA), 2015a).

In bestimmten Ausnahmefällen kann eine Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels erteilt werden, wenn der Antragsteller nachweisen kann, dass er aus objektiven und nachprüfbaren Gründen keine umfassenden Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels zur Verfügung stellen kann (EU-Verordnung (EG) Nr. 726/2004 Artikel 14 Absatz 8). Folglich soll durch die Zulassung unter besonderen Umständen den Patienten ein schneller Zugang zu neuen Therapien ermöglicht werden (European medicines Agency (EMA), 2022). Hierzu müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

a) Die Indikation des Anwendungsgebietes ist so selten, dass von dem Antragsteller nicht begründet erwartet werden kann, umfassende Evidenz vorzulegen, oder

b) nach heutigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis können keine umfassenden Informationen zur Verfügung gestellt werden, oder

c) es widerspräche den allgemein anerkannten Grundsätzen der Medizinethik, solche Informationen zu sammeln.

Zu a) Da LHON definiert ist als seltene Krankheit (Europäische Kommission, 2007) mit einer sehr niedrigen Prävalenzrate von etwa 1,9-3,2 Fällen pro 100.000 EU-Einwohnern (siehe Abschnitt 3.2.3) und etwa 10.000-16.000 Patienten in der Europäischen Union (EU), kann aufgrund der geringen Patientenanzahl nicht erwartet werden, dass umfassende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit unter herkömmlichen Studienbedingungen zur Verfügung gestellt werden können bzw. relevante Zusatzdaten innerhalb eines angemessenen Zeitraums erhoben werden können.

Zu b) Aktuell ist außer Idebenon noch kein weiteres Arzneimittel zur gezielten Behandlung von LHON in der EU zugelassen (Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH, 2020). Wegen der Seltenheit der Erkrankung und des heterogenen klinischen Krankheitsbildes ist die Evidenzlage über LHON eingeschränkt. Es gibt jedoch aktuell weitere klinische Entwicklungsprogramme, die die Wirksamkeit einer intravitrealen Gentherapie hinsichtlich der Verbesserung der Sehkraft spezifisch bei LHON-Patienten mit m.11778G>A-Mutation untersuchen (Yu-Wai-Man et al., 2020; Newman et al., 2021). Die Studien RHODOS (SNT-II-003), LEROS (SNT-IV-005), SNT-CRS-002, PAROS (SNT-IV-003) und SNT-EAP-001 stellen somit die bestmögliche Evidenz zur Beurteilung des klinischen Nutzens und Zusatznutzens von Idebenon bei LHON-Patienten unabhängig von der zugrundeliegenden Mutation dar.

Zu c) Da mit der Zulassung von Idebenon erstmals eine Therapieoption mit nachgewiesener Wirksamkeit bei LHON zur Verfügung steht, ist die Durchführung weiterer placebokontrollierter Studien nach den allgemein anerkannten Grundsätzen der Medizinethik nicht vertretbar. Da außer Idebenon keine weitere Therapie mit Wirksamkeitsnachweis auf dem Markt verfügbar ist, sind auch aktiv kontrollierte Studien bisher nicht durchführbar. Somit besteht keine Möglichkeit, in der Indikation LHON weitere randomisierte kontrollierte Studien mit Idebenon durchzuführen.

Im Rahmen der Zulassung bestätigte die Europäische Arzneimittelagentur (EMA); dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und des bereits bestehenden Einsatzes von Idebenon in der klinischen Praxis nicht praktikabel wäre, innerhalb einer angemessenen Zeitspanne umfassende Daten zu generieren (European Medicines Agency (EMA), 2015b).

**Erblindung und Folgen der Visusminderung**

Dem Begriff einer lebensbedrohlichen Erkrankung gleichgestellt sind andere Erkrankungen, bei denen die körperliche Unversehrtheit dauerhaft beeinträchtigt zu werden droht, wiederum

mit Eingrenzung auf akute, notstandsähnliche Extremsituationen. Die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts (BSG) erwähnt dazu:

- Nicht kompensierbarer Verlust eines wichtigen Sinnesorgans oder einer herausgehobenen Körperfunktion (BSG: Urteil vom 14. Dezember 2006; Az.: B 1 KR 12/06 R); Akut drohende Erblindung (BSG: Nichtzulassungsbeschluss vom 26. September 2006; Az.: B 1 KR 16/06 B) (GKV-Spitzenverband, 2008).

LHON kann zu einer hochgradigen Sehbehinderung bis hin zur Blindheit im Sinne des Gesetzes und darüber hinaus – meist auf beiden Augen – führen, überwiegend zwischen dem 15. und 35 Lebensjahr. Bei den meisten Patienten bestehen keine gravierenden Symptome über die Sehstörung hinaus, so dass die Lebenserwartung im Wesentlichen nicht verkürzt ist. Dies bedeutet ein Leben über viele Jahre oder sogar Jahrzehnte mit einer schwerwiegenden Behinderung, die alle Lebensbereiche beeinträchtigt.

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

Die Sehstörung wird durch die Minderung des Visus erfasst. Nach Angaben aus der Literatur besteht bei vielen Betroffenen langfristig ein Visus von ≤0,1 (Riordan-Eva et al., 1995; Metz et al., 2014), was rechtlich als Sehbehinderung (Visus >0,05 und <0,3) definiert ist (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft & Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V., 2011). Bei vielen Patienten bestehen vorübergehend oder langfristig stärkere Einschränkungen der Sehfähigkeit, so dass eine hochgradige Sehbehinderung (Visus über 0,02 und nicht mehr als 0,05) oder sogar eine Blindheit (Visus nicht mehr als 0,02) vorliegt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2008).

Einschlägig sind die folgenden Definitionen:

„Blind ist ein behinderter Mensch, dem das Augenlicht vollständig fehlt. Als blind ist auch ein behinderter Mensch anzusehen, dessen Sehschärfe auf keinem Auge und auch nicht beidäugig mehr als 0,02 (1/50) beträgt oder wenn andere Störungen des Sehvermögens von einem solchen Schweregrad vorliegen, dass sie dieser Beeinträchtigung der Sehschärfe gleichzustellen sind“ (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2008).

Eine dieser Beeinträchtigung der Sehschärfe gleichzustellende Störung des Sehvermögens liegt u. a. vor „bei großen Skotomen im zentralen Gesichtsfeldbereich, wenn die Sehschärfe nicht mehr als 0,1 (1/10) beträgt und im 50°-Gesichtsfeld unterhalb des horizontalen Meridians mehr als die Hälfte ausgefallen ist“ (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2008).

Zudem sind in der Anlage „Versorgungsmedizinische Grundsätze“ der Versorgungsmedizinverordnung die Voraussetzungen für die Inanspruchnahme von Rechten und Nachteilsausgleichen für Menschen mit Behinderung festgelegt. Die Sehbehinderung ist in dieser Anlage wie folgt definiert: „Sehbehinderung umfasst alle Störungen des Sehvermögens. Für die Beurteilung ist in erster Linie die korrigierte Sehschärfe maßgebend; daneben sind u. a. Ausfälle des Gesichtsfeldes und des Blickfeldes zu berücksichtigen.“ Zur Beurteilung des Grades der Behinderung werden oben ausgeführte Definitionen angelegt (Bundesministerium für Arbeit und Soziales, 2020).

Nach diesen Richtlinien, die für die Begutachtung bindend sind, dürfte durch das Zusammentreffen von Visusminderung und Zentralskotom ein großer Teil der an LHON-Erkrankten als blind gelten und Anspruch auf die Zahlung des Blindengeldes und Inanspruchnahme weiterer Rechte und Nachteilsausgleiche haben. Dies entspricht auch den Angaben in der Literatur (Kirkman et al., 2009a). Genaue Zahlen konnten hierzu nicht ermittelt werden.

In einer Studie von Kirkman et al. 2009 (Kirkman et al., 2009a), die in Großbritannien, den Niederlanden und Deutschland durchgeführt wurde, wurden die Einschränkungen der Sehfähigkeit von LHON-Patienten bei verschiedenen Aktivitäten des täglichen und beruflichen Lebens mithilfe des validierten Fragebogens VF-14 ermittelt. VF-14 steht hierbei für „visual function“. Es handelt sich um einen speziell für die Folgen von Augenerkrankungen entwickelten Fragebogen. Die Ergebnisse von 196 Erkrankten wurden mit denjenigen von Mutationsträgern (n=206) verglichen, die jedoch klinisch nicht erkrankt waren. Auf einer Skala von 0 (schlechtester Wert) bis 100 (bester Wert) erzielten die LHON-Patienten einen Median von 25,1 die Vergleichsgruppe von 97,3. Die Verteilung der Werte geht aus dem nachstehend gezeigten Boxplot hervor (Kirkman et al., 2009a).

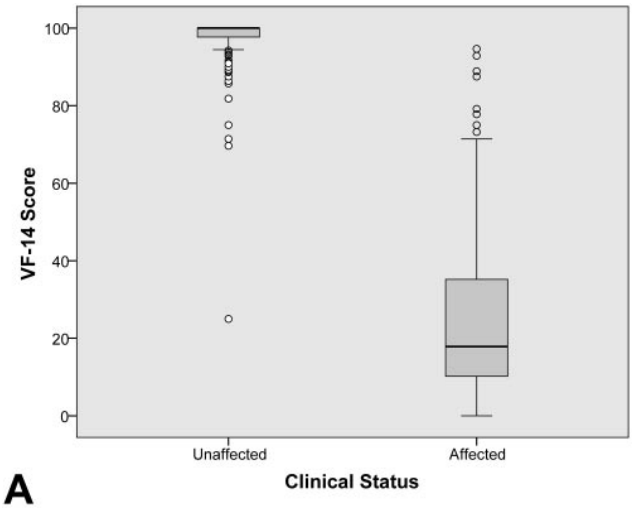


Abbildung 4: Boxplot der VF-14 Ergebnisse

Boxplot der VF-14-Scores, getrennt nach Erkrankten (rechts, affected) und nicht Erkrankten (links, unaffected). Die mittlere Linie stellt den Median des VF-14-Scores dar, die oberen und unteren Begrenzungen der Box die oberen bzw. unteren Quartile. Die vertikalen Linien geben das 95 %-Konfidenzintervall an. Die Kreise markieren Ausreißer.
Quelle: (Kirkman et al., 2009a)

Die Abbildung 4 zeigt, dass die meisten Erkrankten sich in einem niedrigen Bereich des VF-14-Scores befinden. Die meisten nicht Erkrankten hingegen liegen zwischen einem Score von etwa 90 und 100.

Die LHON-Patienten weisen schlechtere Werte auf als alle bisher untersuchten Patientengruppen, wie z. B. Patienten mit altersabhängiger Makuladegeneration (mittlerer Wert 89) oder Katarakt (mittlerer Wert vor Operation 73, nach Operation 91) (Kirkman et al., 2009a). Besonders deutlich wird die Einschränkung durch die Behinderung, wenn man die Antworten auf die einzelnen Fragen des VF-14 betrachtet (Tabelle 3-1).

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

| **Items (Anzahl der Patienten)** | **Ausmaß der Schwierigkeiten (%)** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **keine** | **keine** | **mittel-mäßige** | **große** | **unfähig zu tun** |
| Kleingedrucktes lesen (196) | 1,5 | 2,0 | 3,6 | 7,7 | 85,2 |
| Zeitungen und Bücher lesen (196) | 2,0 | 1,5 | 5,1 | 9,7 | 81,6 |
| Checks schreiben und Formulare ausfüllen (192) | 4,7 | 1,0 | 7,8 | 19,3 | 67,2 |
| Schilder lesen (195) | 2,1 | 3,1 | 8,7 | 21,0 | 65,1 |
| Handarbeit ausführen (147) | 3,4 | 5,4 | 15,0 | 29,3 | 46,9 |
| Menschen erkennen (196) | 3,6 | 4,6 | 8,2 | 38,8 | 44,9 |
| Brettspiele spielen (131) | 11,5 | 4,6 | 17,6 | 22,1 | 44,3 |
| Lange gedruckte Publikationen lesen (194) | 10,8 | 7,7 | 7,7 | 36,6 | 37,1 |
| Sport treiben (130) | 23,8 | 5,4 | 15,4 | 21,5 | 33,8 |
| Fernsehen schauen (194) | 5,2 | 4,1 | 12,9 | 53,1 | 24,7 |
| Stufen und Treppen erkennen (196) | 9,2 | 12,2 | 20,4 | 37,8 | 20,4 |
| Kochen (178) | 23,0 | 16,9 | 27,0 | 21,3 | 11,8 |
| Quelle: (Kirkman et al., 2009a) | | | | | |

Demnach sind 85,2 % der Befragten – auch mit Lesebrille – nicht in der Lage, Kleingedrucktes zu lesen, 81,6 % sind nicht fähig, eine Zeitung oder ein Buch zu lesen. Ein Anteil von 77,8 % ist stark eingeschränkt beim Fernsehen oder dazu gänzlich unfähig. 46,9 % können keine Handarbeiten ausführen, weitere 29,3 % sind dabei stark eingeschränkt. Noch am geringsten ist die Einschränkung beim Kochen. Hierbei sind 21,3 % stark eingeschränkt, weitere 11,8 % der Befragten sind aufgrund ihrer Sehbehinderung hierzu gänzlich nicht in der Lage (Kirkman et al., 2009a).

Es ist offenkundig, dass eine derartige Sehbehinderung zu massiven Einschränkungen im Alltag (Einkaufen, Kochen, Hausarbeit), im Familien- und Privatleben sowie bei Freizeit, Reisen und Urlaub führt. Durch die Erkrankung in jungen Jahren wird die Familiengründung erschwert. Das Erkrankungsrisiko für Kinder und Enkel bei der hereditären Erkrankung kann zusätzliche Sorgen hervorrufen.

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

Es wird deutlich, dass die von LHON Betroffenen mit zunehmendem Verlust des Sehvermögens nicht mehr das Leben führen können, das ihnen bisher normal und selbstverständlich erschien. Emotionale Erschütterungen sind unvermeidlich: Unausgeglichenheit und Gereiztheit, Stimmungsschwankungen bis hin zur Depression und Verzweiflung, Zukunftsangst und Existenzsorgen, sozialer Rückzug oder Flucht in Suchtverhalten treten häufig auf, bis hin zu körperlichen Reaktionen, Problemen im Beruf, in der Partnerschaft, in der Familie, im Freundes- oder Bekanntenkreis (PRO RETINA Deutschland e.V., 2018).

Dies wird durch eine Studie zu psychologischer Morbidität bei LHON untermauert, in der LHON-Patienten mittels eines Online-Fragebogens zu ihrer Lebensqualität und zum Auftreten von Depressionen befragt wurden (Hage & Vignal-Clermont, 2021). Etwa 71 % der Patienten berichteten über negative Auswirkungen ihrer Sehbehinderung auf zwischenmenschliche Beziehungen, etwa 74 % über negative Auswirkungen auf das Berufsleben, und etwa die Hälfte der Patienten litt unter Depressionen. Diese Ergebnisse bestätigen deutlich die negativen Auswirkungen der durch LHON verursachten Sehbehinderung auf die Lebensqualität und die psychische Gesundheit der Patienten.

**Bestehende therapeutische Möglichkeiten**

Der medizinische Bedarf wird augenblicklich durch die wie geschildert hohe Belastung der LHON-Patienten sowie durch eine eingeschränkte Verfügbarkeit speziell für LHON zugelassener Behandlungsoptionen charakterisiert. Um den Verlust der Sehkraft bei betroffenen Patienten zu verhindern oder die Sehkraft (wieder) zu verbessern, bedarf es daher wirksamen Behandlungsoptionen. Nicht nur gemäß der aktuellen S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie „*Mitochondriale Erkrankungen*“ liegen die Behandlungsschwerpunkte bei einer mitochondrialen Erkrankung wie LHON auf Prävention und symptomatischen Maßnahmen. Auch die „*Versorgungsmedizinischen Grundsätze“* des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales sehen eine regelhafte Versorgung im Fall von Hilflosigkeit vor, deren Voraussetzungen bei Blindheit und hochgradiger Sehbehinderung stets gegeben sind (Bundesministerium für Arbeit und Soziales, 2020; Kornblum, 2021).

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 (LHON Deutschland e.V., 2020). Die S1-Leitlinie zu Mitochondrialen Erkrankungen empfiehlt zudem für Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen eine allgemeinen Beratung im Hinblick auf Ernährung, Reisen, Sport- und Freizeitverhalten, Hilfsmittelversorgung sowie Behandlung typischer Symptome und Vermeidung bekannter Komplikationen (z. B. Medikamente, Narkosen, Infekte) (Kornblum, 2021). Des Weiteren

sollten bekannte und weiter oben bereits genannte Manifestationsfaktoren insbesondere bei noch symptomfreien Mutationsträgern minimiert werden.

**Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Idebenon**

Bislang steht keine kurative Behandlung zur Verfügung, die LHON verhindern oder rückgängig machen kann. Die Zulassung von Idebenon in der Indikation LHON führt zu einer deutlich verbesserten Patientenversorgung. Idebenon ist unabhängig von der zugrunde liegenden Mutation geeignet, bei Patienten mit hochgradiger, beidseitiger LHON eine Erholung bzw. Stabilisierung des Visus zu erreichen.

Durch Idebenon steht Patienten mit LHON eine sehr gut verträgliche Therapiemöglichkeit zur Verfügung (siehe Modul 4, Abschnitte 4.3 und 4.4.2). 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 die betroffenen Patienten eine erhebliche Verbesserung der allgemeinen Lebenssituation, beispielsweise der Fähigkeiten zu lesen, einen Beruf auszuüben, am Straßenverkehr teilzunehmen oder Freizeitaktivitäten zu unternehmen. Zudem konnte bei Patienten mit gutem Rest-Visus zu Beginn der Behandlung eine klinisch relevante Stabilisierung des Visus (CRS) erreicht werden. 77,8 % der Patienten mit guter Restsicht auf mindestens einem Auge zeigten eine CRS, wodurch eine Blindheit im Sinne des Gesetzes verhindert wurde. 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.

Da die Wirkung von Idebenon am beeinträchtigten Elektronentransport ansetzt und nicht an spezifischen Mutationen, wie es bspw. bei gentherapeutischen Interventionen der Fall ist, kann Idebenon bei allen Mutationen, auch solchen, die in der Zukunft noch entwickelt/identifiziert werden, eingesetzt werden. Idebenon greift auch in diverse Signalübertragungswege ein und hat dadurch weitere zellprotektive Funktionen (Gueven et al., 2021). Aufgrund der unterschiedlichen Ansatzpunkte von Idebenon (Verbesserung des Elektronentransports, weitere zellprotektive Mechanismen) und gentherapeutischer Interventionen (Korrektur der zugrundeliegenden Mutation) werden auch synergistische Wirkungen diskutiert, die eine Kombination dieser beiden Therapieansätze vielversprechend aussehen lassen (Amore et al., 2021).

Die Zuerkennung und der Fortbestand des Orphan-Drug-Status bei jährlicher Neubewertung belegen die Anerkennung eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses und eines erheblichen Nutzens von Idebenon durch die EMA.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

**Prävalenz von LHON**

In einer orientierenden Recherche wurden vier Studien identifiziert, die Angaben zur Prävalenz von LHON enthalten und sich zur Abschätzung der Prävalenz von LHON in Deutschland eignen (Tabelle 3-2). Als Quellen wurden nur Primärstudien herangezogen. Die ausgewählten Studien stammen aus England (Yu-Wai-Man et al., 2003; Schaefer et al., 2008), Finnland (Puomila et al., 2007) und Dänemark (Rosenberg et al., 2016).

In der Studie Yu-Wai-Man 2003 wurden in den Jahren 1990-2002 alle in der Region Nordostengland neu diagnostizierten LHON-Patienten erfasst. Patienten mit einer der drei primären LHON-Mutationen wurden molekulargenetisch charakterisiert. Die Studie ergab eine Prävalenz von 3,22 pro 100.000 Einwohner (Yu-Wai-Man et al., 2003).

In der Studie Puomila 2007 wurden die Mitglieder aller seit 1970 in Finnland erfassten Familien mit LHON molekulargenetisch charakterisiert. Es wurden 932 Personen untersucht, davon 108 LHON-Patienten. Daraus ergibt sich eine Prävalenz von 2,06 pro 100.000 Einwohner (Puomila et al., 2007).

In der Studie Schaefer 2008 wurden in den Jahren 1990-2004 alle in der Region Nordostengland neu diagnostizierten Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen erfasst und molekulargenetisch charakterisiert. Die Studie ergab eine Prävalenz von 9,2 pro 100.000 Einwohner für klinisch manifeste mitochondriale Erkrankungen, von denen 3,13 pro 100.000 Einwohner eine der drei primären LHON-Mutationen trugen (Schaefer et al., 2008).

In der Studie Rosenberg 2016 wurden alle seit 1944 in Dänemark mit LHON diagnostizierten Patienten ausgewertet. Im Januar 2013 waren davon 104 Patienten mit LHON-Diagnose und pathogenen Mutationen in der mtDNA am Leben. Daraus ergibt sich eine Prävalenz von 1:54.000 in der dänischen Bevölkerung (Rosenberg et al., 2016). Das entspricht einer Prävalenz von 1,85 pro 100.000 Einwohner.

Angaben zur jährlichen Prävalenz schwanken somit je nach Studie zwischen 1,85 und 3,22 (pro 100.00 Personen). Das Geschlechterverhältnis zwischen Männern und Frauen lag je nach Studie zwischen 3,32:1 (Yu-Wai-Man et al., 2003) und 3,73:1 (Rosenberg et al., 2016).

Tabelle 3-2: Prävalenzdaten zu LHON

| **Quelle** | **Land/ Region** | **Anzahl Patienten mit LHON** | **Population** | **Prävalenz (pro 100.000)** | **Bezugsjahr** | **Alters-gruppen** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Yu-Wai-Man et al. 2003 (Yu-Wai-Man et al., 2003) | Nordost-England | 70 | 2.173.800 | 3,22 | 1998 | <65 Jahre |
| Puomila et al. 2007 (Puomila et al., 2007) | Finnland | 108 | 5.236.611 | 2,06 | 2004 | ≥5 Jahre |
| Schaefer et al. 2008 (Schaefer et al., 2008) | Nordost-England | 48 | 1.535.800 | 3,13 | 2001 | >16 und <60 Jahre (Frauen) bzw. >16 und <65 Jahre (Männer) |
| Rosenberg et al. 2016 (Rosenberg et al., 2016) | Dänemark | 104 | 5.602.628 | 1,85 | 2013 | Keine Alters-einschränkung |
| LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie | | | | | | |

In den betrachteten Studien wurden die in der jeweiligen Region mit LHON diagnostizierten Patienten erfasst und aus den Patientenzahlen die Prävalenz berechnet. Die Untersuchungen fanden an den Referenzzentren der jeweiligen Region statt, so dass von einer weitgehend vollständigen Erfassung der Patienten und damit von einer höchstens geringen Unterschätzung der Prävalenz auszugehen ist. Da nur Patienten mit einer bestätigten LHON-Diagnose erfasst wurden, ist von einer Überschätzung der Prävalenz nicht auszugehen.

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

1. In allen Studien wurden männliche und weibliche Patienten eingeschlossen.

2. Als Anzahl der Patienten mit LHON wurden alle Patienten definiert, die sowohl Symptome der Erkrankung als auch eine entsprechende Mutation der mtDNA aufwiesen.

3. In allen Studien wurden ähnliche Krankheitsdefinitionen verwendet.

In Bezug auf das Alter der untersuchten Populationen decken die vier genannten Primärerhebungen die deutsche Zielpopulation ebenfalls gut ab. Das Erkrankungsalter bei LHON liegt meist zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr (Gallenmüller & Klopstock, 2014) und der Beginn des Sehverlusts tritt bei 95 % der Patienten vor dem 50. Lebensjahr ein (Harding et al., 1995).

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

Auf Orphanet wird die Prävalenz in Europa auf 1,85 bis 3,7 pro 100.000 Einwohner geschätzt (Orphanet, 2021). Die EMA schätzt die Prävalenz in Europa auf nicht mehr als 2 pro 100.000 Einwohner (European Medicines Agency (EMA), 2015a). Diese beiden Quellen wurden nicht zur Prävalenzberechnung herangezogen, da sie keine Primärstudien sind und keine Primärquellen angegeben werden. Vermutlich sind die Zahlen von Orphanet und EMA im Wesentlichen auf die oben genannten zur Prävalenzberechnung herangezogenen Studien zurückzuführen. Dementsprechend stimmen die Zahlen gut mit der hier berechneten Prävalenz überein.

Zusammenfassend ergibt sich aus den verfügbaren Quellen eine Prävalenzspanne für LHON in Deutschland von 1,85 und 3,22 pro 100.000 Personen. Bei einer Gesamtbevölkerung von 83.222.442 Einwohnern zum 30. September 2021 (Statistisches Bundesamt, 2022) ergibt sich daraus eine theoretische absolute Prävalenz von 1.540-2.680 Patienten. Nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit liegt die Anzahl der Versicherten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Jahr 2021 in Deutschland bei insgesamt ca. 73.274.000 Personen (Bundesministerium für Gesundheit, 2021a). Somit liegt der Anteil der GKV-Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung bei rund 88,0 %. Unter Berücksichtigung dieses GKV-Anteils ergibt sich somit eine Anzahl von 1.356-2.359 LHON-Patienten in der GKV in Deutschland (Chiesi GmbH, 2022).

Die zur Prävalenzberechnung herangezogenen Studien sind wie oben beschrieben gut auf die Situation in Deutschland übertragbar. Sie wurden aber nicht in Deutschland selbst durchgeführt und können daher in begrenztem Umfang eine Über- oder Unterschätzung darstellen. Die Angabe zur Prävalenz ist daher mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Zur Anzahl der in Deutschland mit Idebenon behandelten Patienten siehe Abschnitt 3.3.6.

**Inzidenz von LHON**

Es konnten keine aussagekräftigen Schätzungen in der Literatur für die Inzidenz von LHON in Deutschland identifiziert werden, so dass für die Berechnung der Inzidenz die Prävalenz und die Erkrankungsdauer herangezogen werden. Dabei wird zur Berechnung der Inzidenz die Prävalenz durch die mittlere Erkrankungsdauer geteilt. Das Erkrankungsalter liegt meist zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr (Gallenmüller & Klopstock, 2014). Somit liegt der

mittlere Erkrankungsbeginn bei 25 Jahren. Da der Anteil an Männern deutlich höher ist als der Frauenanteil unter den Erkrankten und die beiden Geschlechter sich in der durchschnittlichen Lebenserwartung unterscheiden, wird die Inzidenz hier getrennt ermittelt. Bei einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 83,4 Jahren für Frauen und 78,6 Jahren für Männer (Bundesministerium für Gesundheit, 2021b) ergibt sich eine durchschnittliche Erkrankungsdauer von ca. 58,4 Jahren für Frauen und ca. 53,6 Jahren für Männer. Basierend auf der Annahme einer Gesamtprävalenz von LHON in Deutschland von 1,85-3,22 pro 100.000 Personen, einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von neudiagnostizierten LHON-Patienten von ca. 58,4 Jahren für Frauen und ca. 53,6 Jahren für Männer sowie einem Geschlechterverhältnis zwischen Männern und Frauen von 3,32:1 bis 3,73:1 (entsprechend einem Frauenanteil von 21-23 %) wird die Inzidenz wie folgt berechnet:

Zur Berechnung der Prävalenz der Frauen wurde der Frauenanteil (21-23 %) mit der Prävalenz (1,85-3,22/100.000) multipliziert. Es ergibt sich eine Prävalenz von 0,391-0,745 pro 100.000 Personen. Dabei wurden jeweils die Obergrenzen und die Untergrenzen miteinander multipliziert.

Zur Berechnung der Prävalenz der Männer wurde der Männeranteil (77-79 %) mit der Prävalenz (1,85-3,22/100.000) multipliziert. Es ergibt sich eine Prävalenz von 1,422-2,539 pro 100.000 Personen. Dabei wurden ebenfalls jeweils die Obergrenzen und die Untergrenzen miteinander multipliziert.

Zur Berechnung der Inzidenz wurden diese Werte durch die mittlere Erkrankungsdauer (58,4 Jahre bei Frauen, 53,6 Jahre bei Männern) geteilt. Es ergibt sich eine Inzidenz von 0,007-0,013 pro 100.000 Personen pro Jahr für die Frauen und 0,027-0,047 pro 100.000 Personen pro Jahr für die Männer. Die Addition der Inzidenzen der Frauen und der Männer ergibt eine Gesamtinzidenz von 0,033-0,060 pro 100.000 Personen.

Für Deutschland mit 83,2 Millionen Einwohnern (im Jahr 2021) ergibt sich eine Inzidenz von 28-50 LHON-Neuerkrankungen pro Jahr.

Tabelle 3-3: Inzidenz von LHON

| | **Untergrenze** | **Obergrenze** |
|---|---|---|
| Anteil Frauen | 21% | 23% |
| Anteil Männer | 77% | 79% |
| Prävalenz Frauen (pro 100.000 Personen) | 0,391 | 0,745 |
| Prävalenz Männer (pro 100.000 Personen) | 1,422 | 2,539 |
| Durchschnittliche Erkrankungsdauer Frauen | 58,4 Jahre | |
| Durchschnittliche Erkrankungsdauer Männer | 53,6 Jahre | |
| Inzidenz Frauen (pro 100.000 Personen/Jahr) | 0,007 | 0,013 |
| Inzidenz Männer (pro 100.000 Personen/Jahr) | 0,027 | 0,047 |
| Inzidenz gesamt (pro 100.000 Personen/Jahr) | 0,033 | 0,060 |
| Anzahl der Neuerkrankungen/Jahr in Deutschland | 28 | 50 |

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

Aufgrund der genetischen Ursachen von LHON wird eine wesentliche Veränderung der Inzidenz und Prävalenz in den kommenden Jahren nicht angenommen.

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

| **Jahr** | **2022** | **2023** | **2024** | **2025** | **2026** | **2027** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Prävalenz (pro 100.000) | 1,85-3,22 | 1,85-3,22 | 1,85-3,22 | 1,85-3,22 | 1,85-3,22 | 1,85-3,22 |
| Inzidenz (pro 100.000 pro Jahr) | 0,033-0,060 | 0,033-0,060 | 0,033-0,060 | 0,033-0,060 | 0,033-0,060 | 0,033-0,060 |

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

*weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.*

*Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).*

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

| **Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)** | **Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)** | **Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)** |
|---|---|---|
| Idebenon (Raxone®) | 1.540-2.680 | 1.356-2.359 |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Die Zielpopulation entspricht der Prävalenz von LHON in Deutschland und wird im Abschnitt 3.2.3 hergeleitet.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

| **Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)** | **Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen** | **Ausmaß des Zusatznutzens** | **Anzahl der Patienten in der GKV** |
|---|---|---|---|
| Idebenon (Raxone®) | Jugendliche und erwachsene Patienten mit LHON | Nicht quantifizierbar | 1.356-2.359 |

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

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Definition der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird in Modul 4 abgeleitet.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

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

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe*

*Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Verfügbare Fachpublikationen wurden in medizinischen bibliografischen Datenbanken identifiziert. Zur Berechnung von Prävalenz und Inzidenz wurden öffentliche Quellen des Bundesministeriums für Gesundheit und des Statistischen Bundesamts herangezogen. Alle Quellen sind im Text zitiert und in der Referenzliste im Abschnitt 3.2.7 aufgelistet.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Amore, G., Romagnoli, M., Carbonelli, M., Barboni, P., Carelli, V. & La Morgia, C. 2021. Therapeutic Options in Hereditary Optic Neuropathies. *Drugs*, 81(1), 57-86.
2. Bahr, T., Welburn, K., Donnelly, J. & Bai, Y. 2020. Emerging model systems and treatment approaches for Leber's hereditary optic neuropathy: Challenges and opportunities. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1866(6), 165743.
3. Barboni, P., Savini, G., Valentino, M. L., La Morgia, C., Bellusci, C., De Negri, A. M., et al. 2006. Leber's hereditary optic neuropathy with childhood onset. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47(12), 5303-9.
4. Bartsch, V. & Müller-York, A. 2016. Idebenon – die erste zugelassene und effektive Behandlungsmöglichkeit der Leberschen Hereditären Optikus-Neuropathie (LHON). 6. Verfügbar unter: http://www.jmdrev.com/fileadmin/user_upload/Medien-Dateien/JMDR_Idebenon_2016.pdf [Zugriff am: 02.02.2021]
5. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. 2008. Verordnung zur Durchführung des § 1 Abs. 1 und 3, des § 30 Abs. 1 und des § 35 Abs. 1 des Bundesversorgungsgesetzes (Versorgungsmedizin-Verordnung - VersMedV). Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/versmedv/BJNR241200008.html [Zugriff am: 17.01.2022]
6. Bundesministerium für Arbeit und Soziales. 2020. Versorgungsmedizinverordnung– VersMedV – Versorgungsmedizinische Grundsätze. Verfügbar unter: https://www.bmas.de/SharedDocs/Downloads/DE/Publikationen/k710-versorgungsmed-verordnung.pdf?__blob=publicationFile&v=1 [Zugriff am: 17.01.2021]
7. Bundesministerium für Gesundheit. 2021a. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf [Zugriff am: 20.02.2022]
8. Bundesministerium für Gesundheit. 2021b. Zahlen und Fakten zur Pflegeversicherung. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/Pflegeversicherung/Zahlen_und_Fakten/Zahlen_und_Fakten_der_SPV_Juni_2021_bf.pdf [Zugriff am: 20.02.2022]

9. Carelli, V., Rugolo, M., Sgarbi, G., Ghelli, A., Zanna, C., Baracca, A., et al. 2004. Bioenergetics shapes cellular death pathways in Leber's hereditary optic neuropathy: a model of mitochondrial neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta*, 1658(1-2), 172-9.
10. Carelli, V., d'Adamo, P., Valentino, M. L., La Morgia, C., Ross-Cisneros, F. N., Caporali, L., et al. 2016. Parsing the differences in affected with LHON: genetic versus environmental triggers of disease conversion. *Brain*, 139(Pt 3), e17.
11. Carelli, V., Carbonelli, M., de Coo, I. F., Kawasaki, A., Klopstock, T., Lagrèze, W. A., et al. 2017. International Consensus Statement on the Clinical and Therapeutic Management of Leber Hereditary Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol*, 37(4), 371-81.
12. Chiesi GmbH. 2022. Berechnung der Patientenzahl in der Zielpopulation für Idebenon (Raxone®).
13. Coussa, R. G., Merat, P. & Levin, L. A. 2019. Propagation and Selectivity of Axonal Loss in Leber Hereditary Optic Neuropathy. *Sci Rep*, 9(1), 6720.
14. Darvizeh, F., Asanad, S., Falavarjani, K. G., Wu, J., Tian, J. J., Bandello, F., et al. 2020. Choroidal thickness and the retinal ganglion cell complex in chronic Leber's hereditary optic neuropathy: a prospective study using swept-source optical coherence tomography. *Eye*, 34(9), 1624-30.
15. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft & Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. 2011. Leitlinie Nr. 7 - Versorgung von Sehbehinderten und Blinden. Verfügbar unter: https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Leitlinie-Nr.-7-Versorgung-von-Sehbehinderten-und-Blinden.pdf [Zugriff am: 17.01.2022]
16. Dombi, E., Diot, A., Morten, K., Carver, J., Lodge, T., Fratter, C., et al. 2016. The m.13051G>A mitochondrial DNA mutation results in variable neurology and activated mitophagy. *Neurology*, 86(20), 1921-3.
17. Engvall, M., Kawasaki, A., Carelli, V., Wibom, R., Bruhn, H., Lesko, N., et al. 2021. Case Report: A Novel Mutation in the Mitochondrial MT-ND5 Gene Is Associated With Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON). *Frontiers in Neurology*, 12, 391.
18. Europäische Kommission. 2007. Entscheidung der Kommission vom 15-II-2007 über die Ausweisung des Arzneimittels "Idebenon" als Arzneimittel für seltene Leiden. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007021520211/dec_20211_de.pdf [Zugriff am: 29.06.2021]
19. Europäische Kommission. 2015. Commission Implementing Decision of 8.9.2015 granting, in exceptional circumstances, marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Raxone - idebenone", an orphan medicinal product for human use. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150908132693/dec_132693_en.pdf [Zugriff am: 24.06.2021]
20. Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union. 2004. Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur. Verfügbar unter: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02004R0726-20130605&from=NL [Zugriff am: 17.01.2022]
21. European Medicines Agency (EMA). 2015a. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-

maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-raxone-idebenone_en.pdf [Zugriff am: 29.06.2021]
22. European Medicines Agency (EMA). 2015b. Assessment Report Raxone. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/raxone-epar-public-assessment-report_en.pdf [Zugriff am: 09.12.2020]
23. European medicines Agency (EMA). 2022. European Medicines Agency pre-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-pre-authorisation-procedural-advice-users-centralised-procedure_en-0.pdf [Zugriff am: 03.03.2022]
24. Fraser, J. A., Biousse, V. & Newman, N. J. 2010. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol*, 55(4), 299-334.
25. Gallenmüller, C. & Klopstock, T. 2014. [Leber's hereditary optic neuropathy - phenotype, genetics, therapeutic options]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 231(3), 216-21.
26. GKV-Spitzenverband. 2008. Begutachtungsanleitung Außervertragliche „Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB)“. Verfügbar unter: https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/05_BegAnl_NUB_2008-10-08.pdf [Zugriff am: 05.07.2021]
27. Grehn, F. 2008. *Augenheilkunde*, Springer Verlag.
28. Gueven, N. 2014. Optic Neurodegeneration: Time to Act. *Biology and Medicine*, 1, 1-6.
29. Gueven, N., Ravishankar, P., Eri, R. & Rybalka, E. 2021. Idebenone: When an antioxidant is not an antioxidant. *Redox Biology*, 38, 101812-.
30. Hage, R. & Vignal-Clermont, C. 2021. Leber Hereditary Optic Neuropathy: Review of Treatment and Management. *Front Neurol*, 12, 651639.
31. Harding, A. E., Sweeney, M. G., Govan, G. G. & Riordan-Eva, P. 1995. Pedigree analysis in Leber hereditary optic neuropathy families with a pathogenic mtDNA mutation. *Am J Hum Genet*, 57(1), 77-86.
32. Howell, N. 1998. Leber hereditary optic neuropathy: respiratory chain dysfunction and degeneration of the optic nerve. *Vision Research*, 38(10), 1495-504.
33. Hudson, G., Carelli, V., Spruijt, L., Gerards, M., Mowbray, C., Achilli, A., et al. 2007. Clinical expression of Leber hereditary optic neuropathy is affected by the mitochondrial DNA-haplogroup background. *Am J Hum Genet*, 81(2), 228-33.
34. Jancic, J., Rovcanin, B., Djuric, V., Pepic, A., Samardzic, J., Nikolic, B., et al. 2020. Analysis of secondary mtDNA mutations in families with Leber's hereditary optic neuropathy: Four novel variants and their association with clinical presentation. *Mitochondrion*, 50, 132-8.
35. Kirkman, M. A., Korsten, A., Leonhardt, M., Dimitriadis, K., De Coo, I. F., Klopstock, T., et al. 2009a. Quality of life in patients with leber hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50(7), 3112-5.
36. Kirkman, M. A., Yu-Wai-Man, P., Korsten, A., Leonhardt, M., Dimitriadis, K., De Coo, I. F., et al. 2009b. Gene-environment interactions in Leber hereditary optic neuropathy. *Brain*, 132(Pt 9), 2317-26.
37. 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.

38. 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]
39. Krylova, T. D., Sheremet, N. L., Tabakov, V. Y., Lyamzaev, K. G., Itkis, Y. S., Tsygankova, P. G., et al. 2020. Three rare pathogenic mtDNA substitutions in LHON patients with low heteroplasmy. *Mitochondrion*, 50, 139-44.
40. Leo-Kottler, B. & Wissinger, B. 2011. [Leber's hereditary optic neuropathy]. *Ophthalmologe*, 108(12), 1179-92; quiz 93-4.
41. LHON Deutschland e.V. 2020. Hilfsmittel im Alltag. Verfügbar unter: https://www.lhon-deutschland.de/leben-mit-lhon/hilfsmittel/hilfsmittel-im-alltag/ [Zugriff am: 02.03.2021]
42. Löffler, G. & Petrides, P. E. 2014. *Biochemie und Pathobiochemie*, Springer-Verlag.
43. Majander, A., Bowman, R., Poulton, J., Antcliff, R. J., Reddy, M. A., Michaelides, M., et al. 2017. Childhood-onset Leber hereditary optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*, 101(11), 1505-9.
44. Metz, G., Coppard, N., Petraki, D., Meier, T., Klopstock, T. & Sahel, J. 2014. A case report survey (CRS) on the natural history of visual acuity in patients with Leber's hereditary optic neuropathy (LHON). *Acta Ophthalmologica*, 92(s253), 0-.
45. Meyerson, C., Van Stavern, G. & McClelland, C. 2015. Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives. *Clin Ophthalmol*, 9, 1165-76.
46. Moon, Y., Kim, U. S., Han, J., Ahn, H. & Lim, H. T. 2020. Clinical and Optic Disc Characteristics of Patients Showing Visual Recovery in Leber Hereditary Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol*, 40(1), 15-21.
47. Newman, N. J. 2005. Hereditary optic neuropathies: from the mitochondria to the optic nerve. *Am J Ophthalmol*, 140(3), 517-23.
48. Newman, N. J., Biousse, V., Newman, S. A., Bhatti, M. T., Hamilton, S. R., Farris, B. K., et al. 2006. Progression of visual field defects in leber hereditary optic neuropathy: experience of the LHON treatment trial. *Am J Ophthalmol*, 141(6), 1061-7.
49. Newman, N. J., Carelli, V., Taiel, M. & Yu-Wai-Man, P. 2020. Visual Outcomes in Leber Hereditary Optic Neuropathy Patients With the m.11778G>A (MTND4) Mitochondrial DNA Mutation. *J Neuroophthalmol*, 40(4), 547-57.
50. Newman, N. J., Yu-Wai-Man, P., Carelli, V., Moster, M. L., Biousse, V., Vignal-Clermont, C., et al. 2021. Efficacy and Safety of Intravitreal Gene Therapy for Leber Hereditary Optic Neuropathy Treated within 6 Months of Disease Onset. *Ophthalmology*.
51. Orphanet. 2021. Leber hereditary optic neuropathy. Verfügbar unter: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=167&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=lhon&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Leber-hereditary-optic-neuropathy&title=Leber%20hereditary%20optic%20neuropathy&search=Disease_Search_Simple [Zugriff am: 29.06.2021]
52. 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.

53. Priglinger, C., Klopstock, T., Rudolph, G. & Priglinger, S. G. 2019. Leber'sche hereditäre Optikusneuropathie. *Klin Monbl Augenheilkd*, 236(11), 1271-82.
54. PRO RETINA Deutschland e.V. 2018. Arbeitskreis Psychologische Beratung. Verfügbar unter: https://www.pro-retina.de/beratung/psychologische-beratung [Zugriff am: 17.01.2022]
55. Puomila, A., Hämäläinen, P., Kivioja, S., Savontaus, M. L., Koivumäki, S., Huoponen, K., et al. 2007. Epidemiology and penetrance of Leber hereditary optic neuropathy in Finland. *Eur J Hum Genet*, 15(10), 1079-89.
56. Rabenstein, A., Catarino, C. B., Rampeltshammer, V., Schindler, D., Gallenmüller, C., Priglinger, C., et al. 2021. Smoking and alcohol, health-related quality of life and psychiatric comorbidities in Leber's Hereditary Optic Neuropathy mutation carriers: a prospective cohort study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), 127.
57. Radelfahr, F. & Klopstock, T. 2018. Diagnostik und Therapie Mitochondrialer Erkrankungen. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 86(09), 584-91.
58. Riordan-Eva, P., Sanders, M. D., Govan, G. G., Sweeney, M. G., Da Costa, J. & Harding, A. E. 1995. The clinical features of Leber's hereditary optic neuropathy defined by the presence of a pathogenic mitochondrial DNA mutation. *Brain*, 118 ( Pt 2), 319-37.
59. Rosenberg, T., Nørby, S., Schwartz, M., Saillard, J., Magalhães, P. J., Leroy, D., et al. 2016. Prevalence and Genetics of Leber Hereditary Optic Neuropathy in the Danish Population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 57(3), 1370-5.
60. Sadun, A. A., La Morgia, C. & Carelli, V. 2013. Mitochondrial optic neuropathies: our travels from bench to bedside and back again. *Clin Exp Ophthalmol*, 41(7), 702-12.
61. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH. 2020. Raxone: EPAR - Product Information. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/raxone-epar-product-information_de.pdf [Zugriff am: 08.12.2020]
62. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH 2020. Fachinformation Raxone® 150 mg Filmtabletten, Stand August 2020.
63. Schaefer, A. M., McFarland, R., Blakely, E. L., He, L., Whittaker, R. G., Taylor, R. W., et al. 2008. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. *Ann Neurol*, 63(1), 35-9.
64. Spruijt, L., Kolbach, D. N., de Coo, R. F., Plomp, A. S., Bauer, N. J., Smeets, H. J., et al. 2006. Influence of mutation type on clinical expression of Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 141(4), 676-82.
65. Statistisches Bundesamt. 2022. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2021. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html [Zugriff am: 20.02.2022]
66. 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).
67. Wallace, D. C. 1970. A new manifestation of Leber's disease and a new explanation for the agency responsible for its unusual pattern of inheritance. *Brain*, 93(1), 121-32.
68. Wallace, D. C., Singh, G., Lott, M. T., Hodge, J. A., Schurr, T. G., Lezza, A. M., et al. 1988. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science*, 242(4884), 1427-30.
69. Yen, M. Y., Wang, A. G. & Wei, Y. H. 2006. Leber's hereditary optic neuropathy: a multifactorial disease. *Prog Retin Eye Res*, 25(4), 381-96.

70. Yu-Wai-Man, P., Griffiths, P. G., Brown, D. T., Howell, N., Turnbull, D. M. & Chinnery, P. F. 2003. The Epidemiology of Leber Hereditary Optic Neuropathy in the North East of England. *The American Journal of Human Genetics*, 72(2), 333-9.
71. Yu-Wai-Man, P., Griffiths, P. G., Hudson, G. & Chinnery, P. F. 2009. Inherited mitochondrial optic neuropathies. *J Med Genet*, 46(3), 145-58.
72. Yu-Wai-Man, P., Newman, N. J., Carelli, V., Moster, M. L., Biousse, V., Sadun, A. A., et al. 2020. Bilateral visual improvement with unilateral gene therapy injection for Leber hereditary optic neuropathy. *Science Translational Medicine,* 12(573), eaaz7423.

## 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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

### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient* ***pro Jahr****, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage* ***pro Jahr*** *an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| **Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)** | **Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe** | **Behandlungsmodus** | **Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)** | **Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)** |
|---|---|---|---|---|
| **Zu bewertendes Arzneimittel** | | | | |
| Idebenon (Raxone®) | Jugendliche und erwachsene Patienten mit LHON | 3x täglich 300 mg (kontinuierlich) | 365 | kontinuierlich |
| *Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.*<br>LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie | | | | |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Angaben zum Behandlungsmodus wurden der entsprechenden Fachinformation entnommen. Die Dosierungs- und Anwendungsempfehlung für Idebenon (Raxone®) sieht die dreimal tägliche Einnahme von 300 mg (900 mg Tagesgesamtdosis) vor. Die Behandlung soll kontinuierlich erfolgen. Gemäß Fachinformation ist die Therapiedauer nicht beschränkt, damit ergeben sich 365 Behandlungstage pro Jahr (Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH, 2020).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| **Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)** | **Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe** | **Behandlungsmodus** | **Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)** |
|---|---|---|---|
| **Zu bewertendes Arzneimittel** | | | |
| Idebenon (Raxone®) | Jugendliche und erwachsene Patienten mit LHON | 3x täglich 300 mg (kontinuierlich) | 365 |
| *Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.*<br>LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie | | | |

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| **Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)** | **Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe** | **Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)** | **Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)** | **Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)** |
|---|---|---|---|---|
| **Zu bewertendes Arzneimittel** | | | | |
| Idebenon (Raxone®) | Jugendliche und erwachsene Patienten mit LHON | 365 | 300 mg 3x täglich (900 mg) | 900 mg x 365 Behandlungstage/Jahr = 328.500 mg/Jahr |
| LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie | | | | |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Bei einer kontinuierlichen, dreimal täglichen Einnahme von 300 mg (= 900 mg) beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch 328.500 mg (Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH, 2020).

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

*Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| **Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)** | **Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)** | **Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro** |
|---|---|---|
| **Zu bewertendes Arzneimittel** | | |
| Idebenon (Raxone®) | 4.543,84 €<br>(Packung mit 180 Filmtabletten à 150 mg) | 4.542,07 €<br>(1,77 €[a]) |
| a: Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V (Apothekenabschlag)<br>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch<br>Quelle: Lauer-Taxe Raxone® 150 mg (Stand: 01.02.2022) | | |

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

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie der Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels wurden der Lauer-Taxe online (Stand 01. Februar 2022) entnommen. Die angegebenen Kosten werden unter Abzug des anfallenden, gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts nach § 130 Sozialgesetzbuch (SGB) V in Höhe von 1,77 € berechnet.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| **Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)** | **Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe** | **Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung** | **Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.** | **Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr** |
|---|---|---|---|---|
| **Zu bewertendes Arzneimittel** | | | | |
| Idebenon (Raxone®) | Jugendliche und erwachsene Patienten mit LHON | keine | keine | keine |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie | | | | |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die Therapie mit Idebenon erfolgt kontinuierlich und erfordert gemäß Fachinformation keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH, 2020).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| **Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung** | **Kosten pro Leistung in Euro** |
|---|---|
| keine | keine |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung | |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Es sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen erforderlich.

*Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für*

*zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| **Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)** | **Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe** | **Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung** | **Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro** |
|---|---|---|---|
| **Zu bewertendes Arzneimittel** | | | |
| Idebenon (Raxone®) | Jugendliche und erwachsene Patienten mit LHON | keine | keine |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie | | | |

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

*Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| **Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)** | **Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe** | **Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €** | **Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €** | **Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €** | **Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Zu bewertendes Arzneimittel** | | | | | |
| Idebenon (Raxone®) | Jugendliche und erwachsene Patienten mit LHON | 55.261,85 € | keine | keine | 55.261,85 € |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie | | | | | |

**Berechnung der Jahrestherapiekosten von Idebenon**

Die Therapie mit Idebenon erfolgt kontinuierlich. Eine Packung beinhaltet 180 Filmtabletten à 150 mg und der Packungspreis beträgt nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte 4.542,07 €. Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nicht an. Bei 365 Behandlungstagen mit einer Tagesgesamtdosis von 900 mg Idebenon liegen die Jahrestherapiekosten pro Patient bei 55.261,85 €, was gerundet ca. 12,17 Packungen entspricht (Chiesi GmbH, 2022).

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für die Behandlung mit Idebenon beträgt zwischen 1.356 und 2.359 Patienten (siehe Abschnitt 3.2.3). Es stehen zum aktuellen Zeitpunkt keine Therapiealternativen zur Verfügung, so dass eine Behandlung mit Idebenon grundsätzlich für jeden dieser Patienten möglich ist, sofern keine Kontraindikationen bestehen.

**Kontraindikationen**

Die Fachinformation nennt als Kontraindikationen gegen die Behandlung mit Idebenon nur die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder die sonstigen Bestandteile des Präparats.

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

**Therapieabbrüche**

Eine Therapie mit Idebenon (900 mg/Tag) führte zu einer Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse von 1,8 % (1 von 55) (Studie RHODOS, siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.11). Die Anzahl von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant. Daher kann nicht mit einer bedeutsamen Verminderung der Versorgungsanteile aufgrund von Therapieabbrüchen gerechnet werden.

**Ambulant versus Stationär**

Eine Unterscheidung in ambulanten und stationären Bereich erscheint vor dem Hintergrund, dass LHON mehrheitlich ambulant behandelt wird, nicht notwendig (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft et al., 2021).

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

Es sind keine Änderungen für die beschriebenen Jahrestherapiekosten zu erwarten.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

Die Angaben zum Arzneimittel wurden der Fachinformation von Raxone® entnommen (Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH, 2020).

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Chiesi GmbH. 2022. Berechnung der Jahrestherapiekosten für Idebenon (Raxone®).
2. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft & Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. 2021. Erbliche Netzhaut-, Aderhaut- und Sehbahnerkrankungen - S1-Leitlinie. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/045-023l_S1_Erbliche-Netzhaut-Aderhaut-Sehbahn-Erkrankungen_2021-09_01.pdf [Zugriff am: 17.01.2022]
3. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH 2020. Fachinformation Raxone® 150 mg Filmtabletten, Stand August 2020.

## 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die nachfolgenden Angaben sind der Fachinformation von Raxone® (Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH, 2020) entnommen.

**Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen**

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

**Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung**

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

**Anforderungen an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung**

***Art der Anwendung***

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

***Besondere Patientengruppen***

*Ältere Patienten*

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

*Leber- oder Nierenfunktionsstörungen*

Es wurden keine Untersuchungen bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen durchgeführt. Bei der Behandlung von Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Raxone® bei LHON-Patienten unter zwölf Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

**Gegenanzeigen**

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

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

***Überwachung***

Patienten sollten gemäß lokaler klinischer Praxis regelmäßig überwacht werden.

***Leber- oder Nierenfunktionsstörungen***

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

***Chromurie***

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

***Lactose***

Raxone® enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Raxone® nicht einnehmen.

***Gelborange S***

Raxone enthält Gelborange S (E110), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

*In vivo* ist Idebenon ein schwacher CYP3A4-Hemmer. Die Ergebnisse einer Arzneimittelinteraktionsstudie mit 32 gesunden Probanden zeigen, dass sich der Metabolismus des CYP3A4-Substrats Midazolam am ersten Tag einer oralen Anwendung von Idebenon in einer Dosis von 3 x 300 mg/d nicht veränderte, wenn beide Arzneimittel gleichzeitig verabreicht

wurden. Nach wiederholter Gabe nahm die $C_{max}$ von Midazolam um 28 %, die AUC um 34 % zu, wenn Midazolam in Kombination mit 3 x 300 mg/d Idebenon verabreicht wurde.

CYP3A4-Substrate mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Alfentanil, Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Ciclosporin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus oder Ergotalkaloide wie Ergotamin und Dihydroergotamin) sollten daher 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 gegenüber Dabigatranetexilat, Digoxin oder Aliskiren. Diese Arzneimittel sollten daher bei Patienten, die Idebenon erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. *In vitro* ist Idebenon kein Substrat für P-gp.

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

***Schwangerschaft***

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

***Stillzeit***

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier haben gezeigt, dass Idebenon in die Milch übergeht (zu weiteren Informationen siehe Abschnitt 5.3). 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.

***Fertilität***

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

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

**Nebenwirkungen**

***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

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

***Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen***

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

Tabelle 3-15 Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach Häufigkeit

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

| Systemorganklasse | Bevorzugte Bezeichnung | Häufigkeit |
|---|---|---|
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Unwohlsein | Nicht bekannt |

***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

**Überdosierung**

Im Rahmen der RHODOS-Studie wurde über keine Überdosierungen berichtet. In klinischen Studien wurden Dosierungen von bis zu 2.250 mg/Tag verabreicht, wobei ein Sicherheitsprofil ermittelt wurde, das mit dem in Abschnitt 4.8 berichteten übereinstimmt.

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

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

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

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (B-C) der EPAR-Produktinformation entnommen (Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH, 2020).

**Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch**

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

**Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

***Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte***

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

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

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

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

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

Für Idebenon liegt kein Annex IV aus dem EPAR vor.

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

Nicht zutreffend, da für Idebenon kein Annex IV aus dem EPAR vorliegt.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

In Tabelle 3-16 sind die im Abschnitt 2.8 des EPAR (European Medicines Agency (EMA), 2015) beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung benannt.

Tabelle 3-16: Maßnahmen zur Risikominimierung

| **Sicherheitsbedenken** | **Routinemaßnahmen zur Risikominimierung** | **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung** |
|---|---|---|
| Potentielles Risiko: | | |
| Auffällige Leberwerte und Hepatitis | Fachinformation verschreibungspflichtiges Medikament.<br>Die Behandlung sollte durch einen Arzt mit Erfahrung in LHON eingeleitet und überwacht werden. | Keine |
| Auffälligkeiten des Blutbildes | Fachinformation verschreibungspflichtiges Medikament.<br>Die Behandlung sollte durch einen Arzt mit Erfahrung in LHON eingeleitet und überwacht werden. | Keine |
| Fehlende Informationen: | | |
| Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit | Fachinformation verschreibungspflichtiges Medikament.<br>Die Behandlung sollte durch einen Arzt mit Erfahrung in LHON eingeleitet und überwacht werden. | Keine |
| Anwendung bei älteren Patienten | Fachinformation verschreibungspflichtiges Medikament.<br>Die Behandlung sollte durch einen Arzt mit Erfahrung in LHON eingeleitet und überwacht werden. | Keine |
| Anwendung bei Kindern unter 14 Jahren | Fachinformation verschreibungspflichtiges Medikament.<br>Die Behandlung sollte durch einen Arzt mit Erfahrung in LHON eingeleitet und überwacht werden. | Keine |
| Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung | Fachinformation verschreibungspflichtiges Medikament.<br>Die Behandlung sollte durch einen Arzt mit Erfahrung in LHON eingeleitet und überwacht werden. | Keine |
| Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung | Fachinformation verschreibungspflichtiges Medikament.<br>Die Behandlung sollte durch einen Arzt mit Erfahrung in LHON eingeleitet und überwacht werden. | Keine |

| Sicherheitsbedenken | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|---|---|---|
| Sicherheit bei einer Langzeitbehandlung mit Raxone® | Keine | Keine |
| Mögliche prä-systemische Hemmung von CYP3A4 | Fachinformation verschreibungspflichtiges Medikament.<br>Die Behandlung sollte durch einen Arzt mit Erfahrung in LHON eingeleitet und überwacht werden. | Keine |
| Mögliche Hemmung von P-GP | Fachinformation verschreibungspflichtiges Medikament.<br>Die Behandlung sollte durch einen Arzt mit Erfahrung in LHON eingeleitet und überwacht werden. | Keine |

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

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

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben beruhen auf Informationen aus der deutschen Fachinformation von Raxone®, dem EPAR und der EPAR-Produktinformation.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency (EMA). 2015. Assessment Report Raxone. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/raxone-epar-public-assessment-report_en.pdf [Zugriff am: 09.12.2020]
2. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH. 2020. Raxone: EPAR - Product Information. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/raxone-epar-product-information_de.pdf [Zugriff am: 08.12.2020]
3. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH 2020. Fachinformation Raxone® 150 mg Filmtabletten, Stand August 2020.

## 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-17 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|---|---|---|---|
| | Keine | - | - |

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Der Stand der Fachinformation ist August 2020 (Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH, 2020).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-17, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-17 bei.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Nicht zutreffend.

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH 2020. Fachinformation Raxone® 150 mg Filmtabletten, Stand August 2020.