

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Idebenon (Raxone®)*

Chiesi GmbH

## Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.03.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>13</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>14</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>17</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik .....	34
4.2.1 Fragestellung .....	34
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	36
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	38
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	39
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	39
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	40
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	41
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	42
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	44
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	44
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	45
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	68
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	70
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	70
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	72
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	75
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	75
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	75
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	76
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	79
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	80
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	82
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	90
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	91
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	92
4.3.1.3.1.1 Beste Verbesserung der Sehschärfe – RCT.....	96
4.3.1.3.1.2 Veränderung der besten Sehschärfe – RCT.....	100

4.3.1.3.1.3	Veränderung der Sehschärfe des besten Auges – RCT .....	103
4.3.1.3.1.4	Veränderung der Sehschärfe beider Augen – RCT .....	106
4.3.1.3.1.5	Responderanalyse für Patienten mit „off-chart“-Sehschärfe – RCT .....	109
4.3.1.3.1.6	Anteil Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe ≥0,2 logMAR – RCT .....	112
4.3.1.3.1.7	Anteil Patienten mit CRR – RCT .....	115
4.3.1.3.1.8	Anteil Patienten ohne Verschlechterung der Sehschärfe auf ≥1,0 logMAR – RCT .....	118
4.3.1.3.1.9	Farbkontrastsehen – RCT .....	121
4.3.1.3.1.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT .....	123
4.3.1.3.1.11	Sicherheit und Verträglichkeit – RCT .....	126
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT .....	133
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT .....	136
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	137
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	137
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	137
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	137
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	138
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	138
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	141
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	141
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	141
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	141
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	141
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	142
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	143
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	144
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	144
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	144
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	144
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	145
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	147
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	150
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	151
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	152
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	155
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	155
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	187
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	188
4.3.2.3.3.1	Endpunkte – Weitere Untersuchungen .....	189

4.3.2.3.3.1.1	Veränderung der besten Sehschärfe – weitere Untersuchungen	189
4.3.2.3.3.1.2	Veränderung der Sehschärfe beider Augen/des besten Auges – weitere Untersuchungen	197
4.3.2.3.3.1.3	Anteil Patienten bzw. Augen mit Verbesserung von off-chart zu on-chart – weitere Untersuchungen	212
4.3.2.3.3.1.4	Anteil Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR – weitere Untersuchungen	218
4.3.2.3.3.1.5	Anteil Patienten bzw. Augen mit CRR/CRS/CRB/CRW – weitere Untersuchungen	222
4.3.2.3.3.1.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen	248
4.3.2.3.3.1.7	Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen	250
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	257
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	281
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	283
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	283
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	285
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	320
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	321
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	321
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	321
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	322
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	322
4.6	Referenzliste	324
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche</b>		<b>331</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken</b>		<b>338</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)</b>		<b>341</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)</b>		<b>344</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT</b>		<b>379</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten</b>		<b>422</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	20
Tabelle 4-2: Übersicht der Ergebnisse der Studien RHODOS, LEROS und SNT-CRS-002 im Anwendungsgebiet LHON.....	22
Tabelle 4-3: Übersicht der Ergebnisse der Studien SNT-EAP-001, PAROS, RHODOS-OFU und Ishikawa 2021 im Anwendungsgebiet LHON .....	26
Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	38
Tabelle 4-5: Patientencharakteristika .....	47
Tabelle 4-6: Übersicht der im vorliegenden Modul 4 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte.....	48
Tabelle 4-7: Visus Umrechnung Snellen logMAR .....	50
Tabelle 4-8: Übersicht der im vorliegenden Modul 4 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte zur Veränderung der Sehschärfe .....	52
Tabelle 4-9: Übersicht der im vorliegenden Modul 4 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte zur Messung des Anteils Patienten bzw. Augen .....	56
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	91
Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Beste Verbesserung der Sehschärfe“ .....	96

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Beste Verbesserung der Sehschärfe“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	97
Tabelle 4-22: Baseline-Messungen der Sehschärfe in logMAR-Einheiten für die ITT-Population.....	97
Tabelle 4-23: Baseline Messungen der Sehschärfe in logMAR-Einheiten für die ITT-Population für das beste und schlechteste Auge .....	98
Tabelle 4-24: Ergebnisse für die „beste Verbesserung der Sehschärfe nach 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	98
Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Veränderung der besten Sehschärfe“ .....	100
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der besten Sehschärfe“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	101
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die „Veränderung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	102
Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Veränderung der Sehschärfe des besten Auges“ ....	103
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Sehschärfe des besten Auges“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	104
Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Veränderung der Sehschärfe des besten Auges“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	104
Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Veränderung der Sehschärfe beider Augen“ .....	106
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Sehschärfe beider Augen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Veränderung der Sehschärfe beider Augen nach 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Responderanalyse für Patienten bzw. Augen mit „off-chart“-Sehschärfe“ .....	109
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Responderanalyse für Patienten mit „off-chart“-Sehschärfe“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Responderanalyse für Patienten bzw. Augen mit „off-chart“-Sehschärfe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Anteil Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR“ .....	112
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Anteil Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR nach 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Anteil Patienten mit CRR“ .....	115
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil Patienten mit CRR“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	116

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Anteil Patienten mit CRR nach 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Anteil Patienten ohne Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR“ .....	118
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil Patienten ohne Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Anteil Patienten ohne Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR nach 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	119
Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Farbkontrastsehen" .....	121
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Farbkontrastsehen" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Farbkontrastsehen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-49: Operationalisierung von „gesundheitsbezogene Lebensqualität" .....	123
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	124
Tabelle 4-51: Ergebnisse für „gesundheitsbezogene Lebensqualität"aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	125
Tabelle 4-52: Operationalisierung von „Sicherheit und Verträglichkeit“ .....	126
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	127
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Gesamtraten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-55: Ergebnisse für UE nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-56: Ergebnisse für UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	129
Tabelle 4-57: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	132
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	132
Tabelle 4-59 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	134
Tabelle 4-60: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie RHODOS .....	135
Tabelle 4-61: Liste der eingeschlossenen Studien .....	136
Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	138

Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	138
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	139
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	139
Tabelle 4-66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	140
Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht-randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	142
Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht-randomisierten vergleichenden Studien .....	142
Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	143
Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht-randomisierte vergleichende Studien .....	143
Tabelle 4-71: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	146
Tabelle 4-72: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	147
Tabelle 4-73: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	150
Tabelle 4-74: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	152
Tabelle 4-75: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Tabelle 4-76: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	156
Tabelle 4-77: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	165
Tabelle 4-78: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie LEROS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	166
Tabelle 4-79: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien LEROS vs. SNT-CRS-002 (Monat 6) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Tabelle 4-80: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien LEROS vs. SNT-CRS-002 (Monat 12) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	169
Tabelle 4-81: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien LEROS vs. SNT-CRS-002 (Monat 24) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	170



Tabelle 4-82: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie SNT-EAP-001 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	172
Tabelle 4-83: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie PAROS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	173
Tabelle 4-84: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie RHODOS-OFU – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	175
Tabelle 4-85: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie Ishikawa 2021 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	177
Tabelle 4-86: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	187
Tabelle 4-87: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	188
Tabelle 4-88: Operationalisierung von „Veränderung der besten Sehschärfe“ – weitere Untersuchungen.....	189
Tabelle 4-89: Veränderung der besten Sehschärfe in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen.....	191
Tabelle 4-90: Beste Sehschärfe über die Zeit in SNT-EAP-001 – weitere Untersuchungen.	192
Tabelle 4-91: Veränderung der besten Sehschärfe in SNT-EAP-001 – weitere Untersuchungen.....	193
Tabelle 4-92: Beste Sehschärfe über die Zeit in PAROS – weitere Untersuchungen.....	194
Tabelle 4-93: Veränderung der besten Sehschärfe in PAROS – weitere Untersuchungen....	194
Tabelle 4-94: Veränderung der besten Sehschärfe RHODOS-OFU – weitere Untersuchungen.....	195
Tabelle 4-95: Operationalisierung von „Veränderung der Sehschärfe beider Augen/des besten Auges“ – weitere Untersuchungen.....	197
Tabelle 4-96: „Veränderung der Sehschärfe beider Augen/des besten Auges“ in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen.....	199
Tabelle 4-97: Sehschärfe beider Augen über die Zeit in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen.....	203
Tabelle 4-98: Sehschärfe beider Augen über die Zeit in SNT-EAP-001 – weitere Untersuchungen.....	205
Tabelle 4-99: Veränderung der Sehschärfe beider Augen in SNT-EAP-001 – weitere Untersuchungen.....	206
Tabelle 4-100: Sehschärfe beider Augen über die Zeit in PAROS – weitere Untersuchungen.....	208
Tabelle 4-101: Veränderung der Sehschärfe beider Augen in PAROS – weitere Untersuchungen.....	208
Tabelle 4-102: „Veränderung der Sehschärfe beider Augen/des besten Auges“ in RHODOS-OFU – weitere Untersuchungen .....	209
Tabelle 4-103: Operationalisierung von „Anteil Patienten bzw. Augen mit Verbesserung von off-chart zu on-chart“ – weitere Untersuchungen .....	212

Tabelle 4-104: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart“ in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen.....	214
Tabelle 4-105: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart“ in SNT-EAP-001 – weitere Untersuchungen.....	216
Tabelle 4-106: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart“ in PAROS – weitere Untersuchungen .....	217
Tabelle 4-107: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart“ in RHODOS-OFU – weitere Untersuchungen.....	217
Tabelle 4-108: Operationalisierung von „Anteil Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR“ – weitere Untersuchungen .....	218
Tabelle 4-109: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 0,2$ logMAR“ in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen.....	220
Tabelle 4-110: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 0,2$ logMAR“ in PAROS – weitere Untersuchungen .....	221
Tabelle 4-111: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 0,2$ logMAR“ in RHODOS-OFU – weitere Untersuchungen.....	221
Tabelle 4-112: Operationalisierung von „Anteil Patienten bzw. Augen mit CRR/CRS/CRB/CRW“ – weitere Untersuchungen .....	222
Tabelle 4-113: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit CRR“ in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen.....	225
Tabelle 4-114: Ergebnisse für „Anteil an Augen mit CRR“ in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen.....	226
Tabelle 4-115: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit CRS“ in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen .....	228
Tabelle 4-116: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit CRB“ in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen.....	229
Tabelle 4-117: Ergebnisse für „Anteil an Augen mit CRB“ in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen.....	231
Tabelle 4-118: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit CRW“ in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen .....	232
Tabelle 4-119: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit CRR im Vergleich zu Studienbeginn“ in SNT-EAP-001 – weitere Untersuchungen .....	234
Tabelle 4-120: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit CRR im Vergleich zum Nadir“ in SNT-EAP-001 – weitere Untersuchungen .....	236
Tabelle 4-121: Ergebnisse für „Zeit bis CRR“ in SNT-EAP-001 – weitere Untersuchungen.....	237
Tabelle 4-122: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit CRS“ in SNT-EAP-001 – weitere Untersuchungen.....	239
Tabelle 4-123: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit CRB im Vergleich zu Studienbeginn“ in SNT-EAP-001 – weitere Untersuchungen .....	240

Tabelle 4-124: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit CRB im Vergleich zum Nadir“ in SNT-EAP-001 – weitere Untersuchungen .....	241
Tabelle 4-125: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit CRR“ in PAROS – weitere Untersuchungen .....	243
Tabelle 4-126: Ergebnisse für „Zeit bis CRR“ in PAROS – weitere Untersuchungen.....	243
Tabelle 4-127: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit CRS“ in PAROS – weitere Untersuchungen .....	245
Tabelle 4-128: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit CRB“ in PAROS – weitere Untersuchungen .....	246
Tabelle 4-129: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit CRW“ in PAROS – weitere Untersuchungen .....	247
Tabelle 4-130: Veränderung der besten Sehschärfe in Ishikawa 2021 – weitere Untersuchungen.....	247
Tabelle 4-131: Operationalisierung von „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – weitere Untersuchungen.....	248
Tabelle 4-132: Veränderung des VF-14 in RHODOS und RHODOS-OFU – weitere Untersuchungen.....	249
Tabelle 4-133: Operationalisierung von „Sicherheit und Verträglichkeit“ – weitere Untersuchungen.....	250
Tabelle 4-134: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in LEROS – weitere Untersuchungen.....	252
Tabelle 4-135: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in LEROS – weitere Untersuchungen .....	253
Tabelle 4-136: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in SNT-EAP-001 – weitere Untersuchungen.....	255
Tabelle 4-137: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in PAROS – weitere Untersuchungen.....	255
Tabelle 4-138: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in PAROS – weitere Untersuchungen .....	256
Tabelle 4-139: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RHODOS-OFU – weitere Untersuchungen .....	257
Tabelle 4-140 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie LEROS vs. SNT-CRS-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	258
Tabelle 4-141: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie LEROS vs. SNT-CRS-002.....	259
Tabelle 4-142: Subgruppenanalysen für Veränderung der besten Sehschärfe in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen .....	262
Tabelle 4-143: Subgruppenanalysen für Veränderung der Sehschärfe beider Augen in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen .....	264
Tabelle 4-144: Subgruppenanalysen für Veränderung der Sehschärfe des besten Auges in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen .....	266

Tabelle 4-145: Subgruppenanalysen für Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen .....	268
Tabelle 4-146: Subgruppenanalysen für Anteil an Patienten mit CRR in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen .....	269
Tabelle 4-147: Subgruppenanalysen für Anteil an Augen mit CRR in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen .....	270
Tabelle 4-148: Subgruppenanalysen für Anteil an Patienten bzw. Augen mit CRS in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen .....	273
Tabelle 4-149: Subgruppenanalysen für Anteil an Patienten mit CRB in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen .....	275
Tabelle 4-150: Subgruppenanalysen für Anteil an Augen mit CRB in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen .....	277
Tabelle 4-151: Liste der eingeschlossenen Studien .....	281
Tabelle 4-152: Übersicht der Ergebnisse der Studien RHODOS, LEROS und SNT-CRS-002 im Anwendungsgebiet LHON.....	289
Tabelle 4-153: Übersicht der Ergebnisse der Studien SNT-EAP-001, PAROS, RHODOS-OFU und Ishikawa 2021 im Anwendungsgebiet LHON .....	293
Tabelle 4-154: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	320
Tabelle 4-155 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RHODOS.....	380
Tabelle 4-156 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RHODOS-OFU .....	394
Tabelle 4-157 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LEROS .....	398
Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SNT-IR-006.....	404
Tabelle 4-159 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SNT-CRS-002 .....	405
Tabelle 4-160 (Anhang): Studiendesign und -methodik für SNT-EAP-001.....	410
Tabelle 4-161 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PAROS .....	413
Tabelle 4-162 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Ishikawa 2021.....	418
Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RHODOS.....	423
Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LEROS+SNT-CRS-002 .....	436
Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SNT-EAP-001 .....	444
Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PAROS .....	451
Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RHODOS-OFU .....	459
Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Ishikawa 2021.....	467



**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Klinisch relevante Verbesserung und Stabilisierung der Sehschärfe durch die Therapie mit Idebenon bei LHON. LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens Quelle: eigene Darstellung .....	62
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	78
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	149
Abbildung 4: Veränderung der besten Sehschärfe über die Zeit (RHODOS und RHODOS-OFU).....	196
Abbildung 5: Sigmoid-Plot für Veränderung der Sehschärfe beider Augen – LEROS vs. SNT-CRS-002 (Monat 6).....	201
Abbildung 6: Sigmoid-Plot für Veränderung der Sehschärfe beider Augen – LEROS vs. SNT-CRS-002 (Monat 12).....	201
Abbildung 7: Sigmoid-Plot für Veränderung der Sehschärfe beider Augen – LEROS vs. SNT-CRS-002 (Monat 24).....	202
Abbildung 8: Veränderung der Sehschärfe beider Augen über die Zeit (SNT-EAP-001).....	207
Abbildung 9: Veränderung der Sehschärfe beider Augen über die Zeit (RHODOS und RHODOS-OFU).....	211
Abbildung 10: Veränderung der Sehschärfe des besten Auges über die Zeit (RHODOS und RHODOS-OFU).....	212
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis CRR (SNT-EAP-001) CRR: Klinisch relevante Verbesserung; LP: Label Population; LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie; LHONP: LHON-Patients.....	238
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis CRR von Studienbeginn (PAROS) .....	244
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis CRR von Nadir (PAROS) .....	245
Abbildung 14: Behandlungseffekte von Idebenon vs. Placebo für die Endpunkte zur Sehschärfe in der Studie RHODOS und Idebenon vs. historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) für die Endpunkte in der Studie LEROS.....	304
Abbildung 15: Flow-Chart der Studie RHODOS .....	393
Abbildung 16: Flow-Chart der Studie RHODOS-OFU .....	397
Abbildung 17: Flow-Chart der Studie LEROS .....	403
Abbildung 18: Flow-Chart der Studie SNT-CRS-002 .....	409
Abbildung 19: Flow-Chart für SNT-EAP-001 .....	412
Abbildung 20: Flow-Chart der Studie PAROS .....	417
Abbildung 21: Flow-Chart der Publikation Ishikawa 2021 .....	421

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AIDS	Erworbenes Immundefizienzsyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
AMIce/AMIS	Arzneimittelinformationssystem
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
ANOVA	Varianzanalyse (Analysis of Variance)
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
BCVA	Beste korrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity)
BMI	Body Mass Index
CF	Fingerzählen (Counting Fingers)
CGIC	Clinical Global Impression of Change
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRB	Klinisch relevanter Vorteil (Clinically Relevant Benefit)
CRO	Auftragsforschungsinstitut
CRR	Klinisch relevante Verbesserung (Clinically Relevant Recovery)
CRS	Case Record Survey
CRS	Klinisch relevante Stabilisierung (Clinically Relevant Stabilization)
CRW	Klinisch relevante Verschlechterung (Clinically Relevant Worsening)
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid)
EAP	Expanded Access Program
eCRF	Electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft

EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EU-CTR	European Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulatory Authorities Clinical Trials
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
HM	Handbewegung (Hand Motion)
HRQOL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LHON	Lebersche hereditäre Optikusneuropathie
LHONP	LHON-Patienten
LOCF	Last-Observation-Carried-Forward
logMAR	Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution)
LP	Lichtwahrnehmung (Light Perception)
LP	Label Population
MAR	Minimaler Winkel des Auflösungsvermögens (Minimum Angle of Resolution)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	Modifizierte Intention to Treat
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
mtDNA	Mitochondriale Desoxyribonukleinsäure
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NB	Nicht berechenbar



NCT	National Clinical Trial (US)
nDNA	Nukleäre DNA
OCT	Optische Kohärenztomografie (Optical Coherence Tomography)
OFU	Open-Label Follow-Up
OR	Odds Ratio
PASS	Post Authorisation Safety Study
PICOS	Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design
PP	Per-Protocol
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RGZ	Retinale Ganglienzelle
RNFL	Retinal Nerve Fiber Layer
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
sCRR	Spontane klinisch relevante Verbesserung (Spontaneous Clinically Relevant Recovery)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardized MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VA	Sehschärfe (Visual Acuity)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
VF-14	Visual Functioning 14 Questionnaire
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

##### **Fragestellung**

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Idebenon (Raxone<sup>®</sup>) zur Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie (LHON) anhand patientenrelevanter Endpunkte im Hinblick auf Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen.

Bei Idebenon handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Demzufolge gilt gemäß Kapitel 5 § 12 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 Sozialgesetzbuch (SGB) V durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, ist gemäß Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO nachzuweisen.

Im Rahmen der Erstbewertung hat der G-BA für Idebenon einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vergeben. Der G-BA fordert zum Ablauf der Befristung die Vorlage aller von der European Medicines Agency (EMA) als Zulassungsaufgaben verlangten Daten.

Die EMA erteilte die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen unter der Auflage, zur Generierung von Langzeitdaten das laufende Expanded Access Program (EAP) (SNT-EAP-001) fortzusetzen und eine historisch kontrollierte interventionelle Langzeitstudie durchzuführen (LEROS). Als historische Kontrolle sollte dazu das bestehende Case Report Survey (CRS) beibehalten (SNT-IR-006) und weitergeführt werden (SNT-CRS-002). Die Daten der Studie SNT-CRS-002 wurden mit den Daten der Studie SNT-IR-006 zusammengeführt und als historische Vergleichsgruppe für die Studie LEROS herangezogen. Im Folgenden wird die historische Kontrollgruppe als SNT-CRS-002 bezeichnet. Zudem wurde die Durchführung einer nicht-interventionellen, registerbasierten Unbedenklichkeitsstudie (PAROS) als Zulassungsaufgabe festgelegt.

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 existiert, sind auch aktiv kontrollierte Studien nicht durchführbar. Somit besteht keine Möglichkeit, in der Indikation LHON weitere randomisierte Studien mit Idebenon durchzuführen. Daher ist es erforderlich, dass alle Studientypen in der Gesamtschau – und nicht ausschließlich durch die Einzelbetrachtung – für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Aufgrund der Zulassung unter besonderen Umständen sowie der Seltenheit und Heterogenität der Erkrankung ist dies ein sachgerechtes Vorgehen und unabdingbar zur Herleitung des Ausmaßes des Nutzens und des Zusatznutzens von Idebenon. Insgesamt stellt das klinische

Studienprogramm einen bedeutenden wissenschaftlichen Fortschritt auf dem Gebiet der LHON-Erkrankung dar.

Daher werden Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen dargestellt, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Idebenon bei LHON-Patienten abzubilden, die im Rahmen einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie (RCT) sowohl ethisch als auch methodisch nicht umsetzbar wären.

### **Datenquellen**

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Idebenon erfolgt im vorliegenden Dossier auf der Grundlage der Zulassung sowie der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie RHODOS. Gemäß der Befristungsaufgabe des G-BA-Beschlusses werden die Ergebnisse der historisch kontrollierten Langzeitstudie LEROS entsprechend den Vorgaben der VerfO umfänglich präsentiert. Als historische Kontrollgruppe dient hierzu die Fallberichtsammlung SNT-CRS-002 einschließlich der Daten der Fallberichtsammlung SNT-IR-006. Ergänzend sind hier außerdem die Ergebnisse der Studie RHODOS zugehörigen Beobachtungsstudie RHODOS-OFU sowie der registerbasierten Studie PAROS und des Follow-up-Programms zum EAP, SNT-EAP-001, dargestellt.

Alle dargestellten Studien stellen generell die bestverfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet LHON dar und bildeten für das Zulassungsverfahren der EMA im vorliegenden Anwendungsgebiet die Grundlage für die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses bzw. wurden aufgrund der Auflage der EMA für die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen durchgeführt. Da der G-BA als Befristungsaufgabe explizit die Vorlage der von der EMA verlangten Evidenz fordert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b), ist diese Evidenz in der Gesamtschau – und nicht ausschließlich durch die Einzelbetrachtung – als bewertungsrelevant einzustufen und wird zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Des Weiteren wurde im Rahmen der Informationsbeschaffung die Publikation von Ishikawa 2021 als bewertungsrelevant identifiziert.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens der Behandlung mit Idebenon ist in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Patientenpopulation	Jugendliche und Erwachsene mit LHON (Lebersche hereditäre Optikusneuropathie)	Kinder unter 12 Jahren Andere Augenerkrankungen oder gesunde Probanden
Intervention <sup>a</sup>	Idebenon gemäß Fachinformation: 900 mg Idebenon pro Tag (300 mg, dreimal täglich)	Die Anwendung oder Dosierung entspricht nicht der Fachinformation Andere Interventionen
Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Keine Einschränkung	-
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen 1 Mortalität 2 Morbidität 3 Lebensqualität 4 Unerwünschte Ereignisse	Es werden keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet
Studientypen	Interventionelle Studien, Beobachtungsstudien <sup>b</sup>	Einzelfallberichte, Fallserien
Behandlungsdauer	≥24 Wochen	<24 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht oder Ergebnisse in Studienregistern verfügbar	Andere Publikationstypen, (z. B. Reviews, Comments, Letters, Conference Abstracts) bzw. keine Ergebnisse verfügbar. Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden <sup>c</sup>
Sprache	Deutsch oder Englisch	Andere Sprachen
<p>a: Die Wirkstoffe von Intervention und Vergleichstherapie müssen gemäß der jeweiligen deutschen Fachinformation verabreicht werden.</p> <p>b: Für Abschnitt 4.3.1 werden nur randomisierte kontrollierte Studien (RCT) berücksichtigt.</p> <p>c: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie</p>		

### Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt entsprechend der in der Dossiervorlage beschriebenen Methodik anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus Studienberichten und Publikationen. Die Aussagekraft der eingeschlossenen Studien wird für jeden patientenrelevanten Endpunkt separat bewertet. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich

die Grundaussagen der Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss der Daten. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

Die Darstellung von Design und Methodik erfolgt für RCT entsprechend den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements. Im Sinne der Dossievorlage wurden für alle eingeschlossenen Studien die entsprechenden Informationen zu den CONSORT-Items 2b bis 14 aus den Studienprotokollen extrahiert. Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen, behandelten und analysierten Patienten wurden adäquat beschrieben. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien erfolgt nach den Anforderungen des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)- bzw. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)-Statements.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

In Tabelle 4-2 findet sich eine Übersicht der Ergebnisse aus der Studie RHODOS sowie den ergänzend von der EMA berücksichtigten Studien LEROS vs. SNT-CRS-002.

In der Tabelle 4-3 findet sich eine Übersicht über die weiteren dargestellten Studien SNT-EAP-001, PAROS, RHODOS-OFU und Ishikawa 2021.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-2: Übersicht der Ergebnisse der Studien RHODOS, LEROS und SNT-CRS-002 im Anwendungsgebiet LHON

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-3: Übersicht der Ergebnisse der Studien SNT-EAP-001, PAROS, RHODOS-OFU und Ishikawa 2021 im Anwendungsgebiet LHON

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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



## **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Idebenon ist bis heute die einzige zugelassene medikamentöse Therapie zur Behandlung von Sehstörungen in der Indikation LHON. Da die EMA die Beobachtungsdauer der Studie RHODOS als zu kurz bewertete, erteilte sie die Zulassung unter der Auflage, zur Generierung von Langzeitdaten das laufende EAP fortzusetzen und eine historisch kontrollierte interventionelle Langzeitstudie (LEROS) durchzuführen. Als historische Kontrolle sollte dazu das bestehende CRS beibehalten und weitergeführt werden. Zudem wurde die Durchführung einer nicht-interventionellen, registerbasierten Unbedenklichkeitsstudie (PAROS) als Zulassungsaufgabe festgelegt. Diese Studien entsprechen der Befristungsaufgabe des G-BA, der zum Ablauf der Befristung explizit die Vorlage aller von der EMA verlangten Evidenz fordert. Im Rahmen der Erstbewertung hat der G-BA für Idebenon einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beschlossen.

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

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

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

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

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

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

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

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Idebenon (Raxone<sup>®</sup>) zur Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit LHON im Hinblick auf Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen.

### Hintergrund

Bei Idebenon handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Demzufolge gilt gemäß Kapitel 5 § 12 Nr. 1 VerfO des G-BA der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, ist gemäß Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO nachzuweisen.

Idebenon ist seit dem 15.02.2007 mit einer Orphan Drug Designation als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden durch die EMA ausgewiesen (European Medicines Agency (EMA), 2011). Am 08.09.2015 wurde für Idebenon eine Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen ausgesprochen (Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH,

2020). Für Idebenon in der Indikation LHON hat der G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V das Ausmaß des Zusatznutzens mit Beschluss vom 17. März 2016 als „nicht quantifizierbar“ bewertet. Dieser Beschluss war bis zum 1. April 2018 befristet. Die Befristung wurde mit Beschluss vom 18. Januar 2018 auf den 1. September 2020 und mit Beschluss vom 22. November 2019 auf den 1. April 2022 verlängert. Der G-BA fordert zum Ablauf der Befristung die Vorlage aller von der EMA als Zulassungsaufgaben verlangten Daten sowie weitere Evidenz, die geeignet ist, Unsicherheiten zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand patientenrelevanter Endpunkte zu beheben (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b).

### **Patientenpopulation**

Die Zielpopulation der zu bewertenden Intervention umfasst gemäß der Zulassung jugendliche und erwachsene Patienten mit LHON (Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH, 2020).

### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist Idebenon gemäß Fachinformation. Die zugelassene Dosierung beträgt 900 mg Idebenon pro Tag (dreimal täglich 300 mg) (Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH, 2020).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Bei Idebenon 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 zweckmäßige Vergleichstherapie ist deshalb nicht zu bestimmen.

### **Endpunkte**

Das Ausmaß des Nutzens und des Zusatznutzens wird anhand patientenrelevanter Endpunkte hinsichtlich therapeutischer Effekte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse bewertet. Da LHON keine lebensbedrohende Krankheit ist und die Lebenserwartung nicht verkürzt, wird im Folgenden nicht näher auf die Mortalität eingegangen. Die herangezogenen Endpunkte und die Begründung ihrer Patientenrelevanz sind in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt.

### **Studientypen**

Grundsätzlich stellen RCT aufgrund ihrer großen Ergebnissicherheit den Goldstandard bei der Bewertung medizinischer Interventionen dar (IQWiG, 2022). Da jedoch 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 existiert, sind auch aktiv kontrollierte Studien nicht durchführbar. Somit besteht keine Möglichkeit, in der Indikation LHON weitere randomisierte Studien mit Idebenon durchzuführen. Daher ist es erforderlich, dass alle Studientypen, sowohl interventionelle als auch Beobachtungsstudien, in der Gesamtschau – und

nicht ausschließlich durch die Einzelbetrachtung – für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Aufgrund der Zulassung unter besonderen Umständen sowie der Seltenheit und Heterogenität der Erkrankung ist dies ein sachgerechtes Vorgehen und unabdingbar zur Herleitung des Ausmaßes des Nutzens und des Zusatznutzens von Idebenon. Insgesamt stellt das klinische Studienprogramm einen bedeutenden wissenschaftlichen Fortschritt auf dem Gebiet der LHON-Erkrankung dar.

Die EMA erteilte dementsprechend die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen unter der Auflage, zur Generierung von Langzeitdaten das laufende EAP fortzusetzen und eine historisch kontrollierte interventionelle Langzeitstudie durchzuführen. Als historische Kontrolle sollte dazu das bestehende CRS beibehalten und weitergeführt werden. Zudem wurde die Durchführung einer nicht-interventionellen, registerbasierten Unbedenklichkeitsstudie als Zulassungsaufgabe festgelegt (European Medicines Agency (EMA), 2015a). Da der G-BA als Befristungsaufgabe explizit die Vorlage der von der EMA verlangten Evidenz fordert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b), ist diese Evidenz in der Gesamtschau als bewertungsrelevant einzustufen und wird zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Daher werden Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen dargestellt, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Idebenon bei LHON-Patienten abzubilden, die im Rahmen einer weiteren RCT sowohl ethisch als auch methodisch nicht umsetzbar wären.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Idebenon herangezogen werden, orientieren sich an der zuvor definierten Fragestellung und basieren auf dem PICOS-Schema: PICOS=Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design (Cochrane Deutschland Stiftung et al., 2019). Unter

Berücksichtigung des Zulassungsstatus von Idebenon sind die Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien wie folgt definiert und begründet:

### **Patientenpopulation**

Die Patientenpopulation entspricht der Zielpopulation gemäß Fachinformation: jugendliche und erwachsene Patienten mit LHON (Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH, 2020).

### **Intervention**

Die Intervention ist die Behandlung mit Idebenon gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 900 mg Idebenon pro Tag (Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH, 2020).

### **Vergleichstherapie**

Da auch nicht vergleichende Studien eingeschlossen werden, entfällt das Einschlusskriterium der Vergleichstherapie.

### **Endpunkte**

Es muss mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse berichtet werden.

### **Studientyp**

Wie in Abschnitt 4.2.1 ausgeführt besteht keine Möglichkeit, in der Indikation LHON weitere randomisierte Studien mit Idebenon durchzuführen. Um die bestverfügbare Evidenz in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet vollständig abzubilden, werden alle Studientypen, sowohl interventionelle als auch Beobachtungsstudien, für die Nutzenbewertung herangezogen. Reine Fallserien oder Einzelfallberichte werden nicht berücksichtigt.

### **Behandlungsdauer**

Da es sich bei LHON um eine chronische Erkrankung handelt und die Dauer der Behandlung mit Idebenon nicht begrenzt ist (Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH, 2020), wird für eine Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit eine Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen für erforderlich erachtet.

### **Sprache**

Der Ausschluss nicht englischer Publikationen hat in der Regel keinen Einfluss auf das Fazit systematischer Übersichtsarbeiten (IQWiG, 2022). Englisch ist die allgemein anerkannte Sprache der Wissenschaft, sodass davon auszugehen ist, dass relevante medizinische Erkenntnisse und Studien in dieser Sprache publiziert sind. Folglich werden nur Publikationen in englischer oder deutscher Sprache für die Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Patientenpopulation	Jugendliche und Erwachsene mit LHON (Lebersche hereditäre Optikusneuropathie)	Kinder unter 12 Jahren Andere Augenerkrankungen oder gesunde Probanden
Intervention <sup>a</sup>	Idebenon gemäß Fachinformation: 900 mg Idebenon pro Tag (300 mg, dreimal täglich)	Die Anwendung oder Dosierung entspricht nicht der Fachinformation Andere Interventionen
Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Keine Einschränkung	-
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen 1 Mortalität 2 Morbidität 3 Lebensqualität 4 Unerwünschte Ereignisse	Es werden keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet
Studientypen	Interventionelle Studien, Beobachtungsstudien <sup>b</sup>	Einzelfallberichte, Fallserien
Behandlungsdauer	≥24 Wochen	<24 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht oder Ergebnisse in Studienregistern verfügbar	Andere Publikationstypen, (z. B. Reviews, Comments, Letters, Conference Abstracts) bzw. keine Ergebnisse verfügbar. Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden <sup>c</sup>
Sprache	Deutsch oder Englisch	Andere Sprachen
<p>a: Die Wirkstoffe von Intervention und Vergleichstherapie müssen gemäß der jeweiligen deutschen Fachinformation verabreicht werden.</p> <p>b: Für Abschnitt 4.3.1 werden nur randomisierte kontrollierte Studien (RCT) berücksichtigt.</p> <p>c: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>		

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wurde über die Suchplattform Ovid in den Datenbanken Embase, Medline und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials)



durchgeführt. Die verwendete Suchstrategie besteht aus einer Kombination von Suchwortblöcken zur Indikation und Intervention. Die Suchstrategie ist an die jeweilige Datenbank angepasst. Eine zeitliche Einschränkung erfolgt nicht. Es werden Studien in deutscher und englischer Sprache berücksichtigt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Suche in Studienregistern erfolgte entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) und European Clinical Trials Register (EU-CTR). Es wurden je nach Möglichkeiten in der jeweiligen Datenbank Schlagworte zur Indikation und Intervention verwendet. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Die verwendeten Suchstrategien sind an die durchsuchten Plattformen angepasst. Diese sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Des Weiteren wurde geprüft, ob im Suchportal der EMA oder im Arzneimittelinformationssystem (AMIS) Ergebnisse zu den anderweitig identifizierten relevanten Studien vorhanden sind.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Entsprechend den Vorgaben wurde auf der Website des G-BA eine Suche nach Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation LHON durchgeführt. Das identifizierte Verfahren zu Idebenon (Vorgangsnummer 2015-10-01-D-191) wurde daraufhin überprüft, ob dort Ergebnisse zu den als bewertungsrelevant identifizierten Studien berichtet werden, die über bereits vorliegende Daten hinausgehen.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die Selektion der Studien aus dem Ergebnis der Recherchen wird von zwei Personen unabhängig voneinander vorgenommen. Die Selektion erfolgt auf Grundlage der im Voraus festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2). Bei voneinander abweichenden Meinungen im Selektionsprozess wird durch Diskussion ein Konsens herbeigeführt.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

#### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt entsprechend der in der Dossiervorlage beschriebenen Methodik anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus Studienberichten und Publikationen.

Die Aussagekraft der eingeschlossenen Studien wird für jeden patientenrelevanten Endpunkt separat bewertet. Dazu werden die folgenden Endpunkt-übergreifenden und Endpunkt-spezifischen Aspekte systematisch extrahiert (siehe Anhang 4-D und Anhang 4-F):

**A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Prüfarztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

**B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips
- Prüfung, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt
- Sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene werden tabellarisch zusammengefasst. Dabei wird gemäß Verfahrensordnung das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Grundaussagen der Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss der Daten. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Darstellung von Design und Methodik erfolgt für RCT entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements. Im Sinne der Dossiervorlage wurden für alle eingeschlossenen Studien die entsprechenden Informationen zu den CONSORT-Items 2b bis 14 aus den Studienprotokollen extrahiert. Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen, behandelten und analysierten Patienten wurden adäquat beschrieben und in einem Patienten-Flow-Chart in Anhang 4-E dargestellt. Die Darstellung nicht-randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien erfolgt den Anforderungen des TREND- bzw. STROBE-Statements.

#### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n)*

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

*Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

Gegenstand der Bewertung sind die Studien RHODOS, RHODOS-OFU, LEROS, SNT-CRS-002, SNT-EAP-001 und PAROS sowie die Publikation von Ishikawa 2021 (Ishikawa et al., 2021).

Die Studien RHODOS und RHODOS-OFU waren Gegenstand der Erstbewertung und werden aus Gründen der Vollständigkeit nochmals dargestellt.

Die EMA erteilte die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen unter der Auflage, zur Generierung von Langzeitdaten das laufende EAP fortzusetzen (SNT-EAP-001) und eine historisch kontrollierte interventionelle Langzeitstudie durchzuführen (LEROS). Als historische Kontrolle sollte dazu das bestehende CRS (SNT-IR-006) beibehalten und weitergeführt werden (SNT-CRS-002). Zudem wurde die Durchführung einer nicht-interventionellen, registerbasierten Unbedenklichkeitsstudie (PAROS) als Zulassungsaufgabe festgelegt (European Medicines Agency (EMA), 2015a).

Des Weiteren wurde im Rahmen der Informationsbeschaffung die Publikation von Ishikawa 2021 als bewertungsrelevant identifiziert (Ishikawa et al., 2021).

### **Patientencharakteristika**

Zur Beschreibung der Studienpopulationen der vorliegenden Studien wurden demografische Daten, Informationen zur medizinischen Vorgeschichte und Begleiterkrankungen, krankheitsspezifische Charakteristika sowie Angaben zur Medikamenteneinnahme zu Studienbeginn erhoben, um die jeweiligen Patientenkollektive in Bezug auf die Krankheitsschwere und die Verteilung prognostischer Faktoren adäquat zu untersuchen.

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben wurden, werden in Tabelle 4-5 beschrieben. Hinsichtlich der verschiedenen Studien wurden unterschiedliche Patientencharakteristika dargestellt.

Folgende Patientencharakteristika wurden, soweit vorliegend, aufgeführt:

Tabelle 4-5: Patientencharakteristika

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
<b>Demografische Charakteristika</b>	
Geschlecht	n (%) Männlich Weiblich
Alter (Jahre)	MW (SD)
Abstammung	n (%) Kaukasisch Schwarz Andere
Region	n (%)
Körpergröße (cm)	MW (SD)
Gewicht (kg)	MW (SD)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	MW (SD)
<b>Krankheitsspezifische Charakteristika</b>	
mtDNA-Mutation	11778G>A, 14484T>C oder 3460G>A zu >60 % im Blut
Dauer seit Erkrankungsbeginn (Monate)	MW (SD)
Sehschärfe (logMAR)	MW (SD) n (%)
Raucher	n (%)
BMI: Body-Mass-Index; DNA: Desoxyribonukleinsäure; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; mtDNA: Mitochondriale DNA, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung	

### Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) werden zur Bewertung des Ausmaßes des patientenrelevanten Zusatznutzens von Idebenon gemäß § 3 Abs. 2 und 1 des 5. Kapitels VerFO des G-BA Ergebnisse bezüglich nachfolgender patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b). „Als patientenrelevant soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (IQWiG, 2022).

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, sodass die Lebenserwartung im Wesentlichen nicht verkürzt ist. Dies bedeutet ein Leben über viele Jahre oder sogar Jahrzehnte mit einer hochgradigen



Sehbehinderung, die alle Lebensbereiche beeinträchtigt. Besonders belastend für die Betroffenen ist das mit der Krankheit typischerweise einhergehende Zentralskotom auf beiden Augen, womit sich die Betroffenen durch die erhaltenen Lichtempfindungen noch grob in ihrer Umgebung orientieren können. Die für den Beruf und das tägliche Leben entscheidende Sehfähigkeit in der Mitte des Gesichtsfeldes ist jedoch so weit eingeschränkt, dass Arbeiten in der Nähe und Lesen kaum oder nicht mehr möglich ist. Die durch LHON verursachte Sehbehinderung hat gravierende Auswirkungen auf die Lebensqualität und die psychische Gesundheit der Patienten (Hage & Vignal-Clermont, 2021). Je nach Schwere des Sehverlustes verlieren die Patienten ihre Unabhängigkeit bei 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.

Das Ziel einer Therapie von LHON mit Idebenon ist es, den fortschreitenden Sehverlust bei betroffenen Patienten aufzuhalten oder die Sehkraft zu verbessern. Die ausgewählten ophthalmologischen Wirksamkeitsendpunkte sind jene, die eine Bewertung des für die betroffenen Patienten medizinisch relevanten Behandlungseffekts von Idebenon zulassen. Die Erkrankung beginnt in den meisten Fällen auf einem Auge mit einer subakuten, schmerzlosen Verringerung der Sehschärfe mit zentralem Gesichtsfeldausfall (Zentralskotom), wobei meist binnen weniger Wochen oder Monate auch das zweite Auge betroffen ist. Die Erfassung der Sehschärfe gilt deshalb als zentraler und unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt bei LHON-Patienten. Die Sehschärfe wird anhand verschiedener Operationalisierungen mittels unterschiedlicher Schwellenwerte erhoben.

Um das Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens zu quantifizieren, wurden folgende patientenrelevante Endpunkte aus den Studien RHODOS, LEROS, SNT-CRS-002, SNT-EAP-001, PAROS, RHODOS-OFU sowie der Publikation von Ishikawa 2021 betrachtet (siehe Tabelle 4-6):

Tabelle 4-6: Übersicht der im vorliegenden Modul 4 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

Nutzendimension	Endpunkte
<b>Morbidität</b>	<p>Messungen der Sehschärfe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beste Verbesserung der Sehschärfe</li> <li>• Veränderung der besten Sehschärfe</li> <li>• Veränderung der Sehschärfe des besten Auges</li> <li>• Veränderung der Sehschärfe beider Augen</li> </ul> <p>Analysen zum Anteil der Patienten bzw. Augen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe <math>\geq 0,2</math> logMAR</li> <li>• Anteil Patienten ohne Verschlechterung der Sehschärfe auf <math>\geq 1,0</math> logMAR bei LHON-Patienten mit einem Auge <math>\leq 0,5</math> logMAR bei Studienbeginn</li> <li>• Anteil Patienten bzw. Augen mit CRR (0,2) und CRR (0,3)</li> <li>• Anteil Patienten bzw. Augen mit CRS</li> <li>• Anteil Patienten bzw. Augen mit CRB (0,2) und CRB (0,3)</li> </ul>

Nutzendimension	Endpunkte
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil Patienten bzw. Augen mit CRW</li> <li>• Anteil Patienten bzw. Augen mit Verbesserung von off-chart zu on-chart</li> </ul> Weitere ophtalmologische Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Farbkontrastsehen</li> <li>• Gesichtsfeldbestimmung</li> </ul>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	Fragebogen VF-14
<b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>	Unerwünschte Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE (jeglichen Schweregrades)</li> <li>• Schwerwiegende UE (SUE)</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund von UE</li> </ul>
CRB: Klinisch relevanter Vorteil; CRR: Klinisch relevante Verbesserung; CRS: Klinisch relevante Stabilisierung; CRW: Klinisch relevante Verschlechterung; LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; VF-14: Visual Functioning 14 Questionnaire	

## Morbidität

### *Messungen der Sehschärfe*

Als Maßeinheit zur Erhebung der Sehschärfe dient der Logarithmus des minimal auflösbaren Winkels (logMAR). Per Definition ist die Sehschärfe eine dimensionslose Zahl mit relativem Bezug zur Größe  $1'$  (1 Winkelminute). Eine normale Sehschärfe von 1,0 bedeutet, dass zwei Objektpunkte, die unter einem Sehwinkel von 1 Winkelminute erscheinen, getrennt wahrgenommen werden können (Grehn, 2008). Der logMAR-Visus entspricht der Angabe des Visus als Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens (MAR) und ist vor allem im wissenschaftlichen Kontext stark verbreitet (Ferris et al., 1982; Wesemann et al., 2020). MAR ist der Kehrwert der Sehschärfe und wird in Winkelminuten gemessen. Bei abnehmendem Visus werden die logMAR-Werte größer. Ein abnehmender logMAR-Wert ist somit einer Verbesserung der Sehschärfe gleichzusetzen.

Für die Messung der Sehschärfe sind die Snellen- und Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Sehprobentafeln am weitesten verbreitet (Kaiser, 2009).

Die Snellen-Sehprobentafel wurde erstmals 1862 von dem niederländischen Augenarzt Dr. Hermann Snellen eingeführt. Die Tafel enthält Buchstaben unterschiedlicher Größe, die vom größten Buchstaben oben bis zum kleinsten unten angeordnet sind und mit je einem Auge aus einer Entfernung von sechs Metern gelesen werden. Die kleinste Zeile, die genau gelesen werden kann, zeigt die Sehschärfe für das betreffende Auge an. Die Snellen-Sehschärfe wird in der Regel als Bruch ausgedrückt, wobei der Zähler der Entfernung von der Tafel entspricht und der Nenner die Normentfernung ist (diejenige Entfernung, bei der ein Mensch mit einer Sehschärfe von 1,0 dasselbe Sehzeichen erkennen könnte). Für statistische Auswertungen kann

der ermittelte Wert der Sehschärfe in die logMAR-Schreibweise umgewandelt werden (siehe Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7: Visus Umrechnung Snellen logMAR

Snellen Dezimal	Snellen/Meter	logMAR	Kommentar
<b>2,0</b>	6/3	-0,3	
<b>1,60</b>	6/4	-0,2	
<b>1,25</b>	6/5	-0,1	
<b>1,00</b>	<b>6/6</b>	<b>0,0</b>	<b>Normwert</b>
<b>0,8</b>	6/7,5	0,1	
<b>0,4</b>	6/15	0,4	
<b>0,32</b>	5/15	0,5	<b>Wesentliche Sehbehinderung</b>
<b>0,2</b>	6/30	0,7	
<b>0,1</b>	6/60	1,0	
<b>0,05</b>	<b>6/120</b>	<b>1,3</b>	<b>Blind laut WHO/hochgradige Sehbehinderung laut SGB</b>
<b>0,025</b>		<b>1,6</b>	
<b>0,02</b>		<b>1,7</b>	<b>Blind laut SGB</b>
<b>0,01/Fingerzählen möglich</b>	<b>6/600</b>	<b>1,9</b>	<b>„off-chart“-Sehschärfe</b>
<b>Handbewegung</b>	<b>6/1.200</b>	<b>2,3</b>	
<b>Lichtwahrnehmung</b>	<b>6/3.000</b>	<b>2,7</b>	

Quelle: eigene Darstellung nach (Kniestedt & Stamper, 2003)  
logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; SGB: Sozialgesetzbuch;  
WHO: Weltgesundheitsorganisation

Die ETDRS-Sehprobentafeln wurden 1982 vom US-amerikanischen National Eye Institute basierend auf dem Design der Bailey-Lovie-Sehprobentafeln aus dem Jahr 1976 entwickelt (Bailey & Lovie, 1976; Cantrill, 1984). Die ETDRS-Sehprobentafel ist aus 14 Sehzeichenreihen mit jeweils 5 Buchstaben aufgebaut (insgesamt 70 Buchstaben), wobei die Größe der Buchstaben mit jeder Reihe abnimmt. Es wird ein Prüfabstand von vier Metern anstelle der früheren sechs Meter als Ausgangsbasis für die Sehschärfemessung verwendet. Wenn jedoch mindestens 20 Buchstaben nicht korrekt aus 4 Metern gelesen werden können, wird der Abstand des Patienten zu der Tafel auf 1 Meter reduziert und der logMAR-Wert umfasst das Lesen der 1-Meter-Zeile.

Ab einem Visus  $\leq 1,3$  logMAR liegt eine hochgradige Sehbehinderung vor. Patienten mit einem Visus von 1,6 logMAR sind noch in der Lage, die komplette erste Zeile (5 Buchstaben) der Sehprobentafel zu erkennen. Patienten mit einem Visus von 1,68 logMAR können nur noch

1 Buchstaben der ersten Zeile der Sehprobentafel erkennen. Patienten mit einem Visus von 1,7 logMAR gelten nach dem SGB als blind (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2008).

Patienten mit besonders starker Visusbeeinträchtigung mit einer Sehschärfe im logMAR-Bereich unterhalb der Grenze „Blind laut SGB“ haben keinen quantifizierbaren Wahrnehmungsfähigkeitswert und ihre Visus-Werte befinden sich außerhalb der logMAR-Skala der ETDRS-Sehprobentafel (siehe Tabelle 4-7). Sie befinden sich damit gemäß ophthalmologischer Konvention im „off-chart“-Bereich der Sehprobentafel. Sobald ein Patient nicht mehr in der Lage ist, mindestens einen Buchstaben korrekt in einem Abstand von 1 Meter von der Sehprobentafel zu lesen, werden die Ergebnisse nicht als Score angegeben, sondern wie folgt dokumentiert: "Fingerzählen möglich" (counting fingers, CF), "Handbewegung erkannt" (hand motion, HM) oder "Lichtwahrnehmung" (light perception, LP) (Lange et al., 2009). Beim Protocol Assistance Meeting des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) wurde dieses Vorgehen als adäquat betrachtet (European Medicines Agency (EMA), 2009).

Eine Übersicht der in den dargestellten Studien erhobenen Endpunkte zur Erhebung der Veränderung der Sehschärfe sowie deren Definition ist in Tabelle 4-8 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-8: Übersicht der im vorliegenden Modul 4 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte zur Veränderung der Sehschärfe

Endpunkt	Definition	Studie RHODOS	Studie LEROS vs. SNT-CRS-002	Studie SNT-EAP-001	Studie PAROS	Studie RHODOS-OFU	Ishikawa 2021
Beste Verbesserung der Sehschärfe	Beste Verbesserung der Sehschärfe in jeweils einem Auge des Patienten gemessen an der Veränderung in logMAR zwischen Studienbeginn und Erhebungszeitpunkt	+	-	-	-	-	-
Veränderung der besten Sehschärfe	Veränderung der besten Sehschärfe zum Erhebungszeitpunkt im Vergleich zum Studienbeginn	+ <sup>a</sup>	+ <sup>a</sup>	+ <sup>a</sup>	+ <sup>b</sup>	+ <sup>a</sup>	-
Veränderung der Sehschärfe des besten Auges	Veränderung des Auges, das zu Studienbeginn die beste Sehschärfe aufwies, gemessen zum Erhebungszeitpunkt	+ <sup>a</sup>	+ <sup>a</sup>	-	-	+ <sup>a</sup>	-
Veränderung der Sehschärfe beider Augen	Veränderung der Sehschärfe beider Augen zum Erhebungszeitpunkt im Vergleich zum Studienbeginn	+ <sup>a</sup>	+ <sup>a</sup>	+ <sup>a</sup>	+ <sup>b</sup>	+ <sup>a</sup>	-
<p>a: Betrachtung Erhebungszeitpunkt im Vergleich zu Studienbeginn (Erhebungszeitpunkt im Vergleich zum Nadir nicht erhoben)</p> <p>b: Betrachtung Erhebungszeitpunkt sowohl im Vergleich zu Studienbeginn als auch zum Nadir</p> <p>CRS: Case Record Survey; EAP: Expanded Access Program; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; OFU: Open-Label Follow-Up</p>							

### *Patientenrelevanz*

Eine Veränderung der Sehschärfe korreliert mit dem Gesundheitszustand der Patienten. Nach Angaben aus der Literatur besteht bei vielen Betroffenen langfristig ein Visus von  $\leq 0,1$  (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, sodass 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). Eine Stabilisierung oder gar Verbesserung der Sehschärfe wird durch den Patienten direkt wahrgenommen und spiegelt somit direkt die Veränderung des Gesundheitszustandes wider (Koch et al., 2012). Betroffenen Patienten ist es möglich, ihren Alltag beruflich wie privat wieder zunehmend selbständig zu bestreiten, was wiederum mit einer Verbesserung der Lebensqualität einhergeht. Beispielsweise können Patienten, die vor der Behandlung im „off-chart“-Bereich waren, also nach SGB noch in der Stufe „blind“ einzuordnen sind, wieder mindestens einzelne Buchstaben oder sogar ganze Zeilen erkennen, wieder lesen, und auch die Teilnahme am Straßenverkehr wird erleichtert, da z. B. sich nähernde Fahrzeuge rechtzeitig wahrgenommen werden. Dies stellt somit eine Verbesserung des Gesundheitszustandes nach Kapitel 5, § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA dar. Dies wurde auch vom G-BA in anderen Nutzenbewertungsverfahren (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015; Novartis Pharma GmbH, 2019) und im Beratungsgespräch zum aktuellen Nutzenbewertungsverfahren zu Idebenon bestätigt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021a). In Studien zu anderen Augenerkrankungen mit Verlust der Sehschärfe konnte ein genereller positiver Zusammenhang zwischen der Verbesserung der Sehschärfe und der auf Sehfähigkeit bezogenen Lebensqualität gezeigt werden (Katta et al., 2018; Roh et al., 2018).

### *Validität*

Die Erhebung der Sehschärfe mit ETDRS-Sehprobentafeln ist die am weitesten anerkannte und verbreitete Methode zur Erfassung der Funktion des Auges. Im Rahmen klinischer Studien ist eine Erhebung der Sehschärfe mit ETDRS-Sehprobentafeln der von den Zulassungsbehörden allgemein anerkannte Standard (Csaky et al., 2008; Moseley, 2011; European Medicines Agency (EMA), 2012) und wird im deutschen Versorgungsalltag ebenfalls regelhaft eingesetzt (Wesemann et al., 2020).

Die Erhebung der Sehschärfe mittels des Snellen-Sehtests stellt ebenso ein etabliertes Verfahren dar. Korrelationsanalysen des Snellen-Sehtests im Vergleich zu anderen Sehprobentafeln (Flom-S-Chart, Bailey-Lovie-Chart, E-Chart) bestätigen sowohl dessen Konstruktvalidität als auch dessen Reliabilität (Lovie-Kitchin, 1988). Die Maßeinheit des Snellen-Bruchs wird von internationalen Sehschärfenormen als gleichwertig zur logMAR Sehschärfe akzeptiert. Die unterschiedlichen Maße der Sehschärfe lassen sich mit einfachen Formeln ineinander umrechnen, die ebenfalls in internationalen Vorschriften zur Sehschärfebestimmung festgelegt sind (Wesemann et al., 2020).

### *Operationalisierung*

In den Studien RHODOS und RHODOS-OFU erfolgte die Erhebung der Sehschärfe mittels ETDRS-Sehprobentafel. Die Sehschärfe beider Augen wurde bei jeder Visite beurteilt. Es sollte eine optimale Sicht auf 4 Meter erreicht werden. Bei der Messung der Sehschärfe des rechten Auges wurde das linke Auge abgedeckt. Der Patient wurde aufgefordert, langsam, Buchstabe für Buchstabe auf der ETDRS-Sehprobentafel 1 zu lesen. Wenn ein Buchstabe richtig gelesen wurde, wurde das von dem Prüfer auf dem Bewertungsbogen (identisch mit dem Tafellayout) angegeben. Das Lesen eines bestimmten Buchstaben wurde nur einmal erlaubt. Wenn der Patient Schwierigkeiten hatte, wurde er aufgefordert zu raten. Wenn jedoch mindestens 20 Buchstaben nicht korrekt aus 4 Metern gelesen wurden, wurde der Abstand des Patienten zur Tafel auf 1 Meter reduziert und der logMAR-Wert umfasste das Lesen der 1-Meter-Zeile. Das linke Auge wurde dann auf die gleiche Weise unter Verwendung von Sehprobentafel 2 mit geänderter Buchstabenreihenfolge getestet.

In der Studie LEROS erfolgte die Messung der Sehschärfe mittels ETDRS-Sehprobentafel zu jeder Visite. In den Studien SNT-CRS-002, SNT-EAP-001 und PAROS erfolgte die Messung der Sehschärfe mittels ETDRS- oder Snellen-Sehprobentafel jeweils gemäß der klinischen Routinepraxis. Die Messwerte beider Erhebungsmethoden wurden anhand von Standard-Umrechnungsmethoden in logMAR-Einheiten umgerechnet und dokumentiert (Kniestedt & Stamper, 2003).

### *Analysen zum Anteil der Patienten bzw. Augen*

Charakteristisch für die LHON-Erkrankung ist ein schmerzloser, zunächst auf einem Auge stattfindender Sehverlust. Dieser unilaterale Visusverlust weitet sich meist innerhalb weniger Wochen auf das andere Auge aus. Der zeitlich versetzte Beginn der Erkrankung auf dem zweiten Auge erfordert ein differenziertes Erfassen der Visusänderung für jedes einzelne Auge, da der Verlauf und die Schwere der Erkrankung auf beiden Augen unterschiedlich sein können. Um den therapeutischen Behandlungseffekt von Idebenon und eine damit verbundene patientenrelevante Verbesserung des Gesundheitszustandes vollumfänglich erfassen zu können, ist es neben der Gesamtbetrachtung des Anteils der Patienten mit Veränderung der Sehschärfe notwendig, auch Analysen zum Anteil der Augen mit Sehschärfeänderungen zu betrachten und in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Um das tatsächliche Potenzial von Idebenon in Bezug auf eine mögliche Visusverbesserung zu erfassen, werden Analysen zum Erhebungszeitpunkt sowohl im Vergleich zu Studienbeginn als auch im Vergleich zum Nadir, also der schlechtesten gemessenen Sehschärfe eines Patienten durchgeführt.

### *Konzept des Nadirs*

Die Verschlechterung der Symptomatik zu Beginn der Erkrankung kann langsamer oder schneller voranschreitend sein, abhängig von der Ausprägung der Krankheit und dem Diagnosezeitpunkt bzw. Krankheitsstadium auf individueller Basis. So können Patienten im frühen Stadium der Erkrankung in den ersten Monaten der Behandlung mit Idebenon zunächst eine weitere Verschlechterung der Sehschärfe aufweisen (Pemp et al., 2021). Diese Faktoren

sollten bei der Interpretation der Ergebnisse klinischer Endpunkte und der Relevanz des Nadirs berücksichtigt werden. Das Konzept des Nadirs ermöglicht die Erfassung des natürlichen Verlaufs der Erkrankung und damit weiterführend des patientenindividuellen Therapieansprechens. Dies ermöglicht die Erfassung des tatsächlichen Potenzials von Idebenon in Bezug auf eine mögliche Visusverbesserung, da so erhoben werden kann, ob Patienten selbst bei Erreichen des Nadirs noch eine klinisch relevante Verbesserung erfahren können. Die EMA erkannte in ihrem Assessment-Report 2015 das Konzept des Nadirs an, da solche Analysen berücksichtigen, dass weniger stark betroffene Patienten in früherem Erkrankungsstadium zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie möglicherweise noch nicht den Nadir erreicht haben und erst im Verlauf der Studie den Nadir erreichen. Im Vergleich dazu wurde der Nadir bei schwer erkrankten Patienten oder Patienten mit weit fortgeschrittener Erkrankung möglicherweise bereits zu Studienbeginn etabliert (European Medicines Agency (EMA), 2015a). Auch in aktuellen Studien zur Behandlung von LHON mit Gentherapeutika findet das Konzept des Nadir zur Erfassung patientenindividueller Therapieeffekte Anwendung (Yu-Wai-Man et al., 2020; Newman et al., 2021). Zudem weist Herr Prof. Dr. Thomas Klopstock (Universität München) in seiner Stellungnahme zur Erstbewertung von Raxone<sup>®</sup> auf die Patientenrelevanz dieses Endpunktes hin: „Aus ärztlicher Sicht ist die Berücksichtigung des Effekts von Idebenon auf die klinisch relevante Verbesserung (CRR) vom Nadir der Sehschärfe nicht nur ein bedeutendes Maß für Wirksamkeit, sondern vor allem für den patientenrelevanten Nutzen. Entscheidend für den Patienten ist nicht der Wert zu Beginn einer klinischen Studie, sondern vielmehr die Erholung des Visus im Vergleich zum Zeitpunkt der schlechtesten Sehschärfe (Nadir).“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016a).

Eine Übersicht aller Endpunkte, die in den im vorliegenden Modul 4 dargestellten Studien in der Kategorie „Anteil Patienten bzw. Augen“ erhoben wurden, ist in Tabelle 4-9 dargestellt.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-9: Übersicht der im vorliegenden Modul 4 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte zur Messung des Anteils Patienten bzw. Augen

Endpunkt	Definition	Studie RHODOS	Studie LEROS vs. SNT-CRS-002	Studie SNT-EAP-001	Studie PAROS	Studie RHODOS-OFU	Ishikawa 2021
Anteil Patienten bzw. Augen mit Verbesserung von off-chart zu on-chart	Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart bei Studienbeginn zu mindestens 1,6 logMAR zum Erhebungszeitpunkt	+ <sup>b</sup>	+ <sup>a</sup>	+ <sup>a</sup>	+ <sup>a</sup>	+ <sup>a</sup>	-
Anteil Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 0,2$ logMAR	Anteil der Patienten bzw. Augen mit einer Verbesserung der Sehschärfe um mindestens 0,2 logMAR zum Erhebungszeitpunkt	+ <sup>a</sup>	+ <sup>a</sup>	-	+ <sup>b</sup>	+ <sup>b</sup>	-
Anteil Augen mit Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 0,2$ logMAR	Anteil der Augen, mit einer Verbesserung der Sehschärfe um mindestens 0,2 logMAR zum Erhebungszeitpunkt im Vergleich zum Studienbeginn	+	-	-	+	-	-
Anteil Patienten bzw. Augen mit CRR	Anteil an Patienten bzw. Augen mit klinisch relevanter Verbesserung zum Erhebungszeitpunkt (Verbesserung um mindestens 0,2 bzw. 0,3 logMAR für Patienten mit "on-chart"-Sehschärfe zu Studienbeginn, bzw. Nadir oder eine Verbesserung der "off-chart"-Sehschärfe auf mindestens 1,6 logMAR für Patienten mit „off-chart“-Sehschärfe zu Studienbeginn, bzw. Nadir)	+ <sup>b</sup>	+ <sup>a</sup>	+ <sup>b</sup>	+ <sup>b</sup>	-	+
Anteil Patienten bzw. Augen mit CRS	Anteil an Patienten bzw. Augen mit Stabilisierung der Sehschärfe $\leq 1,0$ logMAR zum Erhebungszeitpunkt	-	+ <sup>a</sup>	+ <sup>a</sup>	+ <sup>b</sup>	-	+ <sup>a</sup>
Anteil Patienten bzw. Augen mit CRB	Anteil an Patienten bzw. Augen mit klinisch relevanter Verbesserung zum	-	+ <sup>a</sup>	+ <sup>b</sup>	+ <sup>b</sup>	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Definition	Studie RHODOS	Studie LEROS vs. SNT-CRS-002	Studie SNT-EAP-001	Studie PAROS	Studie RHODOS-OFU	Ishikawa 2021
	Erhebungszeitpunkt (Verbesserung um mindestens 0,2 bzw. 0,3 logMAR für Patienten mit „on-chart“-Sehschärfe zu Studienbeginn, bzw. Nadir oder eine Verbesserung der "off-chart"-Sehschärfe auf mindestens 1,6 logMAR für Patienten mit „off-chart“-Sehschärfe zu Studienbeginn, bzw. Nadir) oder mit Stabilisierung der Sehschärfe $\leq 1,0$ logMAR						
Anteil Patienten bzw. Augen mit CRW	Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verschlechterung der Sehschärfe um mindestens 0,2 logMAR oder Verschlechterung von on-chart zu off-chart zum Erhebungszeitpunkt	-	+ <sup>a</sup>	-	+ <sup>b</sup>	-	+ <sup>a</sup>
Anteil Patienten ohne Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR	Anteil der Patienten, bei denen sich die Sehschärfe in dem ursprünglich am wenigsten betroffenen Auge nicht auf 1,0 logMAR oder mehr bei LHON-Patienten mit einem Visus von $\leq 0,5$ logMAR bei Studienbeginn, verschlechtert	+	-	-	-	-	-
a: Betrachtung Erhebungszeitpunkt im Vergleich zu Studienbeginn (Erhebungszeitpunkt im Vergleich zum Nadir nicht erhoben) b: Betrachtung Erhebungszeitpunkt sowohl im Vergleich zu Studienbeginn als auch zum Nadir CRB: Klinisch relevanter Vorteil; CRR: Klinisch relevante Verbesserung; CRS: Klinisch relevante Stabilisierung; CRW: Klinisch relevante Verschlechterung; LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; OFU: Open-Label Follow-Up							

### *Anteil Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 0,2 \log\text{MAR}$*

#### Definition und Patientenrelevanz

Der Anteil der Patienten bzw. Augen mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 0,2 \log\text{MAR}$  (entspricht  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben auf der Sehprobentafel [=2 Zeilen] bzw. einer Verbesserung des Snellen–Dezimalwerts um einen Faktor  $\geq 1,58$ ), ist ein in Studien gebräuchlicher Verlaufsparemeter, der durch den Patienten direkt wahrgenommen wird und somit direkt die Veränderung des Gesundheitszustandes widerspiegelt (Koch et al., 2012). Eine Verbesserung der Sehschärfe um  $\log\text{MAR} \geq 0,2$  und  $\geq 0,3$  ( $\geq 10$  und  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben [ $\geq 2$  bzw. 3 Zeilen] bzw. einer Verbesserung des Snellen–Dezimalwerts um einen Faktor  $\geq 1,58$  bzw.  $\geq 2$ ) wird dabei von der EMA als klinisch relevant eingestuft (European Medicines Agency (EMA), 2012).

Für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 0,2 \log\text{MAR}$  ( $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben [ $\geq 2$  Zeilen] bzw. einer Verbesserung des Snellen–Dezimalwerts um einen Faktor  $\geq 1,58$ ) liegt ein patientenrelevanter therapeutischer Behandlungseffekt im Sinne einer Verbesserung des Gesundheitszustandes nach Kapitel 5, § 3 Absatz 1 Verfo des G-BA vor. Dies wurde auch vom G-BA in anderen Nutzenbewertungsverfahren (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015; Novartis Pharma GmbH, 2019) und im Beratungsgespräch zum aktuellen Nutzenbewertungsverfahren zu Idebenon bestätigt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021a). In Studien zu anderen Augenerkrankungen mit Verlust der Sehschärfe konnte ein genereller positiver Zusammenhang zwischen der Verbesserung der Sehschärfe und der auf Sehfähigkeit bezogenen Lebensqualität gezeigt werden (Katta et al., 2018; Roh et al., 2018).

#### Operationalisierung

In der Studie RHODOS wurde die Sehschärfe der beiden Augen bei Screening, Studienbeginn/Visite 2 und Visite 3, 4, 5 und 6 beurteilt. Bei jeder Visite sollte eine optimale Sicht auf 4 Meter erreicht werden. Bei der Messung der Sehschärfe des rechten Auges wurde das linke Auge abgedeckt. Der Patient wurde aufgefordert, langsam, Buchstabe für Buchstabe auf der ETDRS-Sehprobentafel 1 zu lesen. Sollte der Patient nicht in der Lage sein, alle Buchstaben zu lesen, erfasste der Prüfer, ob die Sehschärfe auf Fingerzählen ( $\log\text{MAR} 2,0$ ), Handbewegung ( $\log\text{MAR} 2,3$ ) oder Lichtwahrnehmung ( $\log\text{MAR} 2,6$ ) reduziert war (Lange et al., 2009). Das linke Auge wurde dann auf die gleiche Weise unter Verwendung von Sehprobentafel 2 mit geänderter Buchstabenreihenfolge getestet.

In der Studie LEROS erfolgte die Messung der Sehschärfe mittels ETDRS-Sehprobentafel zu jeder Visite. Für Patienten mit besonders schwacher Sehleistung („off-chart“) wurde der Wert  $1,8 \log\text{MAR}$  imputiert.

In der Studie RHODOS-OFU wurde lediglich der Anteil Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 0,2 \log\text{MAR}$  (entspricht  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben auf der Sehprobentafel [=2 Zeilen] bzw. einer Verbesserung des Snellen–Dezimalwerts um einen Faktor  $\geq 1,58$ ) erhoben, dies erfolgte analog zum Vorgehen in der Studie RHODOS. In den Studien SNT CRS-002 und PAROS erfolgte die Erfassung der Sehschärfe gemäß der klinischen

Routinepraxis des jeweiligen Zentrums mittels ETDRS-Sehprobentafel oder Snellen-Sehprobentafel. Für Patienten mit besonders schwacher Sehleistung („off-chart“) wurde der Wert 1,8 logMAR imputiert.

### *Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (Clinical Relevant Recovery, CRR)*

#### Definition und Patientenrelevanz

Der Anteil der Patienten mit CRR ist definiert als die Verbesserung der Sehschärfe um mindestens 0,2 bzw. 0,3 logMAR für ( $\geq 10$  und  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben [ $\geq 2$  bzw. 3 Zeilen] bzw. einer Verbesserung des Snellen-Dezimalwerts um einen Faktor  $\geq 1,58$  bzw.  $\geq 2$ ) Patienten mit „on-chart“-Sehschärfe zu Studienbeginn bzw. Nadir oder eine Verbesserung der „off-chart“-Sehschärfe auf mindestens 1,6 logMAR für Patienten mit „off-chart“-Sehschärfe zu Studienbeginn, bzw. Nadir.

Eine Verbesserung der Sehschärfe um logMAR  $\geq 0,2$  und  $\geq 0,3$  ( $\geq 10$  und  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben [ $\geq 2$  bzw. 3 Zeilen] bzw. einer Verbesserung des Snellen-Dezimalwerts um einen Faktor  $\geq 1,58$  bzw.  $\geq 2$ ) wird von der EMA als klinisch relevant eingestuft (European Medicines Agency (EMA), 2012). Patienten, deren Sehschärfe in die Kategorie „off-chart“ fällt, stellen eine Subgruppe von besonders schwer betroffenen Patienten dar. Nach deutschem Versorgungskontext fallen Patienten mit Sehschärfen außerhalb der Sehprobentafel sogar in eine Kategorie unter der Grenze zu „Blind laut SGB“ (siehe Tabelle 4-7). Diese Patienten sind nicht in der Lage, Buchstaben auf der Sehprobentafel zu erkennen. Dies bedeutet ein Leben über viele Jahre oder sogar Jahrzehnte mit einer schwerwiegenden Einschränkung, die alle Lebensbereiche beeinträchtigt. Die für den Beruf und das tägliche Leben entscheidende Sehfähigkeit wird dadurch so weit eingeschränkt, dass Arbeiten in der Nähe und Lesen kaum oder nicht mehr möglich sind. Durch die Verbesserung von „off-chart“ zu „on-chart“ kehren betroffene Patienten von der Unfähigkeit Buchstaben zu lesen zur Fähigkeit Buchstaben zu lesen, also zur logMAR-Skalierbarkeit, zurück.

Der Anteil der Patienten mit CRR zum Erhebungszeitpunkt im Vergleich zu Studienbeginn, bzw. vom Nadir der Sehschärfe, stellt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes nach Kapitel 5, §3 Abs. 1 VerfO des G-BA dar.

#### Operationalisierung

In der Studie RHODOS wurde die Sehschärfe der beiden Augen bei Screening, Studienbeginn/Visite 2 und Visite 3, 4, 5 und 6 beurteilt. Bei jeder Visite sollte eine optimale Sicht auf 4 Meter erreicht werden. Sollte der Patient nicht in der Lage sein, alle Buchstaben zu lesen, erfasste der Prüfer, ob die Sehschärfe auf Fingerzählen (logMAR 2,0), Handbewegung (logMAR 2,3) oder Lichtwahrnehmung (logMAR 2,6) reduziert war. Das linke Auge wurde dann auf die gleiche Weise unter Verwendung von Sehprobentafel 2 getestet.

In der Studie LEROS erfolgte die Messung der Sehschärfe mittels ETDRS-Sehprobentafel zu jeder Visite. Für Patienten mit besonders schwacher Sehleistung („off-chart“) wurde der Wert 1,8 logMAR imputiert.

In den Studien SNT-CRS-002, SNT-EAP-001 und PAROS erfolgte die Erfassung der Sehschärfe gemäß der klinischen Routinepraxis mittels ETDRS-Sehprobentafel oder Snellen-Sehprobentafel. Für Patienten mit besonders schwacher Sehleistung („off-chart“) wurde der Wert 1,8 logMAR imputiert.

In der Studie von Ishikawa et al. wurde die dezimale Sehschärfe in allen Zentren unter Verwendung der japanischen Snellen-Sehprobentafel unter gleichbleibenden Bedingungen ermittelt: Der Abstand betrug 5 Meter und die Beleuchtungsstärke der Sehprobentafel 500-1.000 Lux. Die dezimale Sehschärfe wurde anschließend in logMAR umgerechnet:  $\text{logMAR} = -\log(\text{dezimale Sehschärfe})$ . Für „off-chart“-Werte, wie z. B. Fingerzählen, Handbewegungen und Lichtwahrnehmung, wurden die logMAR-Werte auf 2,0, 2,3 bzw. 2,6 festgelegt. Eine signifikante Verschlechterung der besten Sehschärfe wurde als Zunahme von  $\geq 0,2$  logMAR in mindestens einem bzw. beiden Augen bei einem Patienten im Vergleich zu Baseline definiert.

### *Anteil Patienten mit klinisch relevanter Stabilisierung (clinically relevant stabilization, CRS)*

#### Definition und Patientenrelevanz

Eine CRS stellt gemäß der Definition in den vorliegenden Studien einen Erhalt des Visus  $< 1,0$  logMAR dar, der Schwelle für hochgradige Sehbehinderung und Blindheit, bei Patienten mit einer Sehschärfe bei Behandlungsbeginn von  $< 1,0$  logMAR. Nach deutschem Versorgungskontext liegt 1,0 logMAR oberhalb der Grenze zur hochgradigen Sehbehinderung (1,3 logMAR) und beschreibt den Bereich der wesentlichen Sehbehinderung. International beurteilt, liegt diese Schwelle oberhalb der Grenze zur Erblindung nach WHO.

Insbesondere vor dem Hintergrund der progressiven Symptomatik der Erkrankung in Form einer Verschlechterung der Sehschärfe bei unbehandelten Patienten ist das Erreichen einer CRS von großer Bedeutung, da selbst eine Stabilisierung des Visus mit sich nicht verschlechternder klinischer Symptomatik als Therapieerfolg und Nutzen gegenüber rein supportiven Maßnahmen gewertet werden kann. Bei Patienten, bei denen durch eine Behandlung mit Idebenon eine CRS erreicht werden kann, wird eine Blindheit im Sinne des Gesetzes verhindert. Dies stellt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes nach Kapitel 5, §3 Abs. 1 VerfO des G-BA dar.

#### Operationalisierung

In der Studie LEROS erfolgte die Messung der Sehschärfe mittels ETDRS-Sehprobentafel zu jeder Visite. Für Patienten mit besonders schwacher Sehleistung („off-chart“) wurde der Wert 1,8 logMAR imputiert.

In den Studien SNT-CRS-002, SNT-EAP-001 und PAROS erfolgte die Erfassung der Sehschärfe gemäß der klinischen Routinepraxis mittels ETDRS-Sehprobentafel oder Snellen-Sehprobentafel. Für Patienten mit besonders schwacher Sehleistung („off-chart“) wurde der Wert 1,8 logMAR imputiert.

In der Studie von Ishikawa et al. wurde die dezimale Sehschärfe in allen Zentren unter Verwendung der japanischen Snellen-Sehprobentafel unter gleichbleibenden Bedingungen ermittelt: Der Abstand betrug 5 Meter und die Beleuchtungsstärke der Sehprobentafel 500-1.000 Lux. Die dezimale Sehschärfe wurde anschließend in logMAR umgerechnet:  $\text{logMAR} = -\log(\text{dezimale Sehschärfe})$ . Für „off-chart“-Werte, wie z. B. Fingerzählen, Handbewegungen und Lichtwahrnehmung, wurden die logMAR-Werte auf 2,0, 2,3 bzw. 2,6 festgelegt.

#### *Anteil Patienten mit klinisch relevantem Nutzen (clinical relevant benefit, CRB)*

##### Definition und Patientenrelevanz

Ein CRB teilt eine Verbesserung der Sehschärfe von „off-chart“ zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 bzw. 0,3 logMAR ( $\geq 10$  und  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben [ $\geq 2$  bzw. 3 Zeilen] bzw. einer Verbesserung des Snellen-Dezimalwerts um einen Faktor  $\geq 1,58$  bzw.  $\geq 2$ ) oder mit Stabilisierung der Sehschärfe  $< 1,0$  logMAR dar. Dies stellt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes nach Kapitel 5, §3 Abs. 1 Verfo des G-BA dar.

##### Operationalisierung

In der Studie LEROS erfolgte die Messung der Sehschärfe mittels ETDRS-Sehprobentafel zu jeder Visite. Für Patienten mit besonders schwacher Sehleistung („off-chart“) wurde der Wert 1,8 logMAR imputiert.

In den Studien SNT-CRS-002, SNT-EAP-001 und PAROS erfolgte die Erfassung der Sehschärfe gemäß der klinischen Routinepraxis mittels ETDRS-Sehprobentafel oder Snellen-Sehprobentafel. Für Patienten mit besonders schwacher Sehleistung („off-chart“) wurde der Wert 1,8 logMAR imputiert.

#### *Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung (clinically relevant worsening, CRW)*

##### Definition und Patientenrelevanz

Eine CRW stellt eine Verschlechterung der Sehschärfe um mindestens 0,2 logMAR oder Verschlechterung von „on-chart“ zu „off-chart“ dar. Insbesondere vor dem Hintergrund der progressiven Symptomatik der Erkrankung in Form einer Verschlechterung der Sehschärfe bei unbehandelten Patienten geht eine Verschlechterung der klinischen Symptomatik unter Therapie unmittelbar mit einem Abfall der Lebensqualität des betroffenen Patienten einher. Die Verschlechterung der Sehschärfe wird durch den Patienten direkt wahrgenommen und spiegelt somit direkt die Veränderung des Gesundheitszustandes wider (Koch et al., 2012).

## Operationalisierung

In der Studie LEROS erfolgte die Messung der Sehschärfe mittels ETDRS-Sehprobentafel zu jeder Visite. Für Patienten mit besonders schwacher Sehleistung („off-chart“) wurde der Wert 1,8 logMAR imputiert.

In den Studien SNT-CRS-002, SNT-EAP-001 und PAROS erfolgte die Erfassung der Sehschärfe gemäß der klinischen Routinepraxis mittels ETDRS-Sehprobentafel oder Snellen-Sehprobentafel. Für Patienten mit besonders schwacher Sehleistung („off-chart“) wurde der Wert 1,8 logMAR imputiert.

In der Studie von Ishikawa et al. wurde die dezimale Sehschärfe in allen Zentren unter Verwendung der japanischen Snellen-Sehprobentafel unter gleichbleibenden Bedingungen ermittelt: Der Abstand betrug 5 Meter und die Beleuchtungsstärke der Sehprobentafel 500-1.000 Lux. Die dezimale Sehschärfe wurde anschließend in logMAR umgerechnet:  $\text{logMAR} = -\log(\text{dezimale Sehschärfe})$ . Für „off-chart“-Werte, wie z. B. Fingerzählen, Handbewegungen und Lichtwahrnehmung, wurden die logMAR-Werte auf 2,0, 2,3 bzw. 2,6 festgelegt. Eine signifikante Verschlechterung der besten Sehschärfe wurde als Zunahme von  $\geq 0,2$  logMAR in mindestens einem bzw. beiden Augen bei einem Patienten im Vergleich zu Baseline definiert.

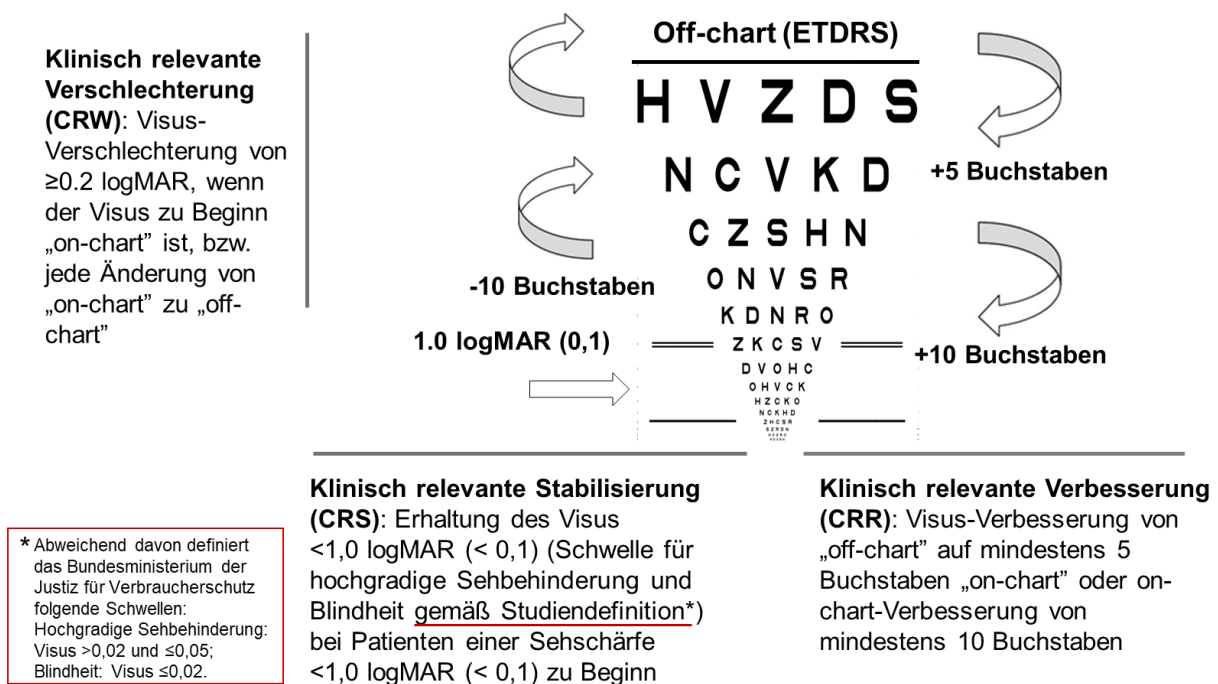


Abbildung 1: Klinisch relevante Verbesserung und Stabilisierung der Sehschärfe durch die Therapie mit Idebenon bei LHON.

LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens  
Quelle: eigene Darstellung

*Anteil Patienten ohne Verschlechterung der Sehschärfe auf  $\geq 1,0$  logMAR*Definition und Patientenrelevanz

In der Studie RHODOS war der Anteil Patienten ohne Verschlechterung der Sehschärfe auf  $\geq 1,0$  logMAR definiert als der Anteil der Patienten, bei denen sich die Sehschärfe in dem ursprünglich am wenigsten betroffenen Auge nicht auf 1,0 logMAR oder mehr, bei LHON-Patienten mit einem Auge  $\leq 0,5$  logMAR bei Studienbeginn, verschlechtert.

Insbesondere vor dem Hintergrund der progressiven Symptomatik der Erkrankung in Form einer Verschlechterung der Sehschärfe bei unbehandelten Patienten ist ein Erhalt des Visus mit sich nicht verschlechternder Symptomatik von großer Bedeutung, da dieser als Therapieerfolg und Nutzen gegenüber rein supportiven Maßnahmen gewertet werden kann. Bei Patienten, bei denen sich die Sehschärfe durch die Behandlung mit Idebenon nicht verschlechtert, wird eine Blindheit im Sinne des Gesetzes verhindert. Dies stellt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes nach Kapitel 5, §3 Abs. 1 VerfO des G-BA dar.

Operationalisierung

In der Studie RHODOS wurde die Sehschärfe der beiden Augen bei Screening, Studienbeginn/Visite 2 und Visite 3, 4, 5 und 6 beurteilt. Sollte der Patient nicht in der Lage sein, alle Buchstaben zu lesen, erfasste der Prüfer, ob die Sehschärfe auf Fingerzählen (logMAR 2,0), Handbewegung (logMAR 2,3) oder Lichtwahrnehmung (logMAR 2,6) reduziert war.

Die Sehschärfe beider Augen wurde bei jeder Visite beurteilt. Es sollte eine optimale Sicht auf die ETDRS-Sehprobentafel im Abstand von 4 Meter erreicht werden. Bei der Messung der Sehschärfe des rechten Auges wurde das linke Auge abgedeckt. Der Patient wurde aufgefordert, langsam, Buchstabe für Buchstabe auf der ETDRS-Sehprobentafel 1 zu lesen. Wenn ein Buchstabe richtig gelesen wurde, wurde das von dem Prüfer auf dem Bewertungsbogen (identisch mit dem Tafel-Layout) angegeben. Das Lesen eines bestimmten Buchstaben wurde nur einmal erlaubt. Wenn der Patient Schwierigkeiten hatte, wurde er aufgefordert zu raten. Wenn jedoch mindestens 20 Buchstaben nicht korrekt aus 4 Metern gelesen wurden, wurde der Abstand des Patienten zu der Tafel auf einen Meter reduziert und der logMAR-Wert umfasste das Lesen der 1-Meter-Zeile. Das linke Auge wurde dann auf die gleiche Weise unter Verwendung von Sehprobentafel 2 getestet.

*Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart bei Studienbeginn*Definition und Patientenrelevanz

Dieser Endpunkt ist definiert als Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von „off-chart“ bei Studienbeginn zu mindestens 1,6 logMAR ( $\geq 5$  ETDRS-Buchstaben bzw. einer Verbesserung des Snellen-Dezimalwerts um einen Faktor  $\geq 0,025$ ) zum Erhebungszeitpunkt bzw. Nadir. Patienten, deren Sehschärfe in die Kategorie „off-chart“ fällt,



stellen eine Subgruppe von besonders schwer betroffenen Patienten dar. Nach deutschem Versorgungskontext fallen Patienten mit Sehschärfen außerhalb der Sehprobentafel sogar in eine Kategorie unter der Grenze zu „Blind laut SGB“ (siehe Tabelle 4-7). Diese Patienten sind nicht in der Lage, Buchstaben auf der ETDRS-Sehprobentafel zu erkennen. Dies bedeutet über viele Jahre oder sogar Jahrzehnte ein Leben mit einer schwerwiegenden Einschränkung, die alle Lebensbereiche beeinträchtigt. Die für den Beruf und das tägliche Leben entscheidende Sehfähigkeit wird dadurch so weit eingeschränkt, dass Arbeiten in der Nähe und Lesen kaum oder nicht mehr möglich ist. Die Verbesserung von „off-chart“ zu „on-chart“ (d. h. von der Unfähigkeit, Buchstaben zu lesen zur Fähigkeit, Buchstaben zu lesen, also jene Patienten, die zur logMAR-Skalierbarkeit zurückkehren) stellt demnach eine eindeutige medizinisch relevante Verbesserung des Gesundheitszustandes nach Kapitel 5, § 3 Abs. 1 VerFO des G-BA dar.

### Operationalisierung

In der Studie RHODOS wurde die Sehschärfe beider Augen bei Screening, Studienbeginn/Visite 2 und Visite 3, 4, 5 und 6 beurteilt. Bei jeder Visite sollte eine optimale Sicht auf 4 Meter erreicht werden. Sollte der Patient nicht in der Lage sein, alle Buchstaben zu lesen, erfasste der Prüfer, ob die Sehschärfe auf Fingerzählen (logMAR 2,0), Handbewegung (logMAR 2,3) oder Lichtwahrnehmung (logMAR 2,6) reduziert war. Das linke Auge wurde dann auf die gleiche Weise unter Verwendung von Sehprobentafel 2 getestet.

In der Studie LEROS erfolgte die Messung der Sehschärfe mittels ETDRS-Sehprobentafel zu jeder Visite. Für Patienten mit besonders schwacher Sehleistung („off-chart“) wurde der Wert 1,8 logMAR imputiert.

In den Studien SNT-CRS-002, SNT-EAP-001 und PAROS erfolgte die Erfassung der Sehschärfe gemäß der klinischen Routinepraxis mittels ETDRS-Sehprobentafel oder Snellen-Sehprobentafel. Für Patienten mit besonders schwacher Sehleistung („off-chart“) wurde der Wert 1,8 logMAR imputiert.

### ***Weitere ophthalmologische Endpunkte***

#### *Farbkontrastsehen*

#### Patientenrelevanz

Störungen des Farbkontrastsehens sind ein LHON-Frühzeichen, sie gehen oft der Visusverschlechterung voraus und sind oft bereits im subklinischen Stadium der Erkrankung nachweisbar (Quiros et al., 2006; Ventura et al., 2007; Rudolph et al., 2013). Eine gestörte Rot-Grün-Wahrnehmung ist ein Hinweis auf ein rasches Voranschreiten von Störungen des Farbkontrastsehens. Nach dem internationalen Konsensus-Statement zur Behandlung der LHON von 2017 wird ein möglichst frühzeitiger Therapiebeginn empfohlen (Carelli et al., 2017). Durch die Erfassung von Störungen des Farbkontrastsehens wird eine Diagnosestellung im frühen Erkrankungsstadium ermöglicht, sodass frühzeitig mit der Therapie begonnen

werden kann. Durch einen frühzeitigen Therapiebeginn kann das Fortschreiten des Visusverlustes verhindert werden, was für den Patienten direkt spürbar ist.

### Operationalisierung

In der Studie RHODOS wurden auf einem Monitor farbige Sehzeichen auf einem weißen Hintergrund aus einer Distanz von 1 Meter gezeigt. Die Farbunterschiede zwischen den Sehzeichen wurden wiederholt geändert, bis die Grenze der Sichtbarkeit erreicht war. Die farbigen Sehzeichen wurden durch zufälliges, dynamisches Helligkeitsrauschen überlagert, um helligkeitsbedingtes Wiedererkennen der Sehzeichen zu verhindern und eine genaue Bestimmung des Rot-Grün- (Protan) und Blau-Gelb- (Tritan) Farbkontrastsehens zu ermöglichen.

Dabei entsprachen 100 % auf der Instrumentenskala dem maximalen Farbkontrast des Monitorleuchtstoffs. Normale Level der Farbwahrnehmung waren definiert als 6 % für Protan und 8 % für Tritan. Die Sehschärfe wurde über eine ETDRS-Sehprobentafel bestimmt und das Farbkontrastsehen wurde nur für die Patienten bestimmt, die valide Sehschärfedaten aufwiesen. Patienten, die als „off-chart“ klassifiziert wurden und nur in der Lage waren, Finger zu zählen, Handbewegungen oder Licht wahrzunehmen, wurden logMAR-Werte zugewiesen: 2,0 logMAR für Fingerzählen, 2,3 logMAR für Handbewegung und 2,6 logMAR für Lichtwahrnehmung.

### *Gesichtsfeldmessung*

Ziel einer Gesichtsfeldmessung (Perimetrie) ist es herauszufinden, ob die Sehkraft der Augen sowie der wahrgenommene Sichtbereich eingeschränkt sind. Das Gesichtsfeld ist der Raum, der ohne die Augen zu bewegen wahrgenommen werden kann. Bei einer LHON-Erkrankung liegt häufig eine starke Einschränkung des Gesichtsfeldes im zentralen Bereich vor (Zentralskotom).

Die Fähigkeit, sich in alltäglichen Situationen zurechtzufinden, hängt ganz entscheidend von der Größe des Gesichtsfeldes des Patienten ab. Insbesondere in Situationen, die eine schnelle Reaktion erforderlich machen, ist ein großes Blickfeld von zentraler Bedeutung. Im Straßenverkehrsraum hilft es zum Beispiel andere Verkehrsteilnehmer, die sich von hinten oder von der Seite nähern, zu bemerken, um in gefährlichen Situationen rechtzeitig reagieren zu können.

Eine Verbesserung in der Perimetrie ist somit direkt vom Patienten wahrnehmbar und damit als patientenrelevant einzustufen. Dies wurde vom G-BA auch in anderen Nutzenbewertungsverfahren bestätigt (Novartis Pharma GmbH, 2019).

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***Fragebogen VF-14***

#### *Definition und Patientenrelevanz*

Die direkte Erfassung der Lebensqualität anhand geeigneter Meßinstrumente ist unmittelbar patientenrelevant. In der Erstbewertung von Idebenon berücksichtigte der G-BA diesen Endpunkt ergänzend, da entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich [...] einer Verbesserung der Lebensqualität“ ist (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b).

#### *Validität*

Die Messung der auf Sehfähigkeit bezogenen Lebensqualität erfolgte in den Studien RHODOS und RHODOS-OFU mithilfe des Visual Function 14 (VF-14)-Tests. Dieser ist nicht spezifisch für LHON konzipiert, wird jedoch aufgrund seiner großen Validität und internen Konsistenz bei vielen ophthalmologischen Krankheitsbildern angewendet. Er erfasst 14 verschiedene Dimensionen des Sehens, die in 18 Einzelfragen (Items) untersucht werden und die den Schwierigkeitsgrad verschiedener, von der visuellen Funktion abhängiger Tätigkeiten des alltäglichen Lebens messen. Jede Frage bietet dabei zwischen 2 und 5 Antwortstufen (Hirneiß et al., 2003). Ursprünglich wurde der VF-14 entwickelt, um das Sehvermögen von Patienten nach einer Kataraktoperation zu beurteilen, aber er wurde auch für andere Augenkrankheiten validiert, beispielsweise für Glaukom, Netz-, und Hornhauterkrankungen (Linder et al., 1999; Boisjoly et al., 2002; Hirneiß et al., 2003; Sabri et al., 2006; Weisinger, 2009).

#### *Operationalisierung*

Der Fragebogen des VF-14 enthält 18 Fragen, wobei 14 Fragen sehschärfeabhängige Aktivitäten des alltäglichen Lebens abbilden. Eine Antwort kann die Werte 0 (= der Patient ist nicht in der Lage die Aktivität auszuführen) bis 4 (= der Patient hat keine Probleme bei der Ausführung der Aktivität) annehmen. Der durchschnittliche Wert aller beantworteten Fragen wird mit 25 multipliziert, wodurch am Ende eine Skala mit einem minimalen Wert von 0 (= schlechteste Sehschärfe) bis hin zu 100 (= beste Sehschärfe) resultiert.

In den Studien RHODOS und RHODOS-OFU wurde die Veränderung von Woche 24 zur Nachuntersuchung berechnet und dabei sowohl Veränderungen innerhalb der Behandlungsgruppen als auch zwischen ihnen bewertet.

## **Sicherheit und Verträglichkeit**

### ***Unerwünschte Ereignisse (UE)***

#### *Definition und Patientenrelevanz*

Unter dem Begriff UE werden jegliche unerwünschte Reaktionen bzw. unerwünschte Effekte verstanden, die innerhalb einer klinischen Studie auftreten, auch unabhängig vom untersuchten Arzneimittel.

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse kann den Patienten zusätzlich zu seiner eigentlichen Erkrankung physisch und psychisch belasten. Dies kann u. a. zu einer verminderten Therapieadhärenz führen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Therapieabbrüche aufgrund von UE werden im Rahmen der Nutzenbewertung als gleichwertig in Bezug auf schwerwiegende Symptome bewertet. Die Reduktion therapierelevanter UE wird sowohl vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als auch entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant erachtet (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010; IQWiG, 2022). Die VerFO des G-BA § 3 Absatz 1, 5. Kapitel nennt die Verringerung der UE explizit als patientenrelevanten Effekt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b).

### *Operationalisierung*

Die Sicherheit eines Arzneimittels wird einheitlich nach internationalen Standards (Good Clinical Practice) erhoben (International Council on Harmonisation (ICH), 2016). In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde die Gesamtrate der UE, der SUE und der UE, die zum Therapieabbruch führten, betrachtet. SUE sind UE, die zum Tod führen, lebensbedrohlich sind, eine Hospitalisierung oder deren Verlängerung erforderlich machen, oder zu einer dauerhaften oder schwerwiegenden Behinderung oder zu einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsfehler führen.

Zusätzlich wurde eine Auswertung nach einzelnen System Organ Class nach MedDRA (SOC) und Preferred Terms nach MedDRA (PT) gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Kodierung dargestellt.

### **Statistische Methoden**

Die Analyse der Sicherheitsendpunkte erfolgt in den genannten Studien auf Basis der Safety-Population. Die Safety-Population umfasst jeweils alle randomisierten Studienteilnehmer, bzw. eingeschlossene Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation einnahmen.

In der Studie RHODOS erfolgt die statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte zudem auf Basis der modifizierten Intention-to-Treat (mITT)-Population. Die mITT-Population entspricht der ITT-Population mit Ausnahme eines Patienten. Dieser Patient (per Randomisierung in der Placebo-Behandlungsgruppe) wurde als Confounder des natürlichen Krankheitsverlaufes identifiziert, bei dem die Krankheit aufgrund der fortschreitenden spontanen Erholung des Sehvermögens zum Zeitpunkt der Randomisierung in die Studie nicht in der Form auftrat oder fortschritt, wie es das Wissen über den natürlichen Krankheitsverlauf von LHON nahelegen würde. Die mITT-Population wurde im Studienbericht als primäre Population herangezogen, die für die Analysen der primären und wichtigsten sekundären Endpunkte sowie anderer Sehschärfe-Endpunkte verwendet wurde.

Für den Vergleich der Wirksamkeitsendpunkte der Studie LEROS mit der historischen Kontrollgruppe wurde die mITT-Population herangezogen. Die mITT-Population entspricht der ITT-Population mit Einschränkung auf die Patienten mit einer der drei häufigsten LHON-Mutationen (11778G>A, 3460A>G, 14484T>C), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen mindestens eine post-Baseline Sehschärfe

(VA)-Messung für den gegebenen Zeitraum durchgeführt wurde. Primäre Beobachtungszeitpunkte für die Studie LEROS sind Monat 12, als präspezifizierter primärer Beobachtungszeitpunkt der Studie, sowie Monat 24, als spätestester vorliegender Zeitpunkt. Die Zeitpunkte wurden in Abstimmung mit der EMA festgelegt, da das CHMP die Beobachtungsdauer der Studie RHODOS als zu kurz bewertete. Dadurch bestanden, obwohl Daten von 45 Patienten aus der Studie SNT-EAP-001 vorlagen, die über einen längeren Zeitraum (mehr als 12 Monate) behandelt wurden, weiterhin Unsicherheiten hinsichtlich des Nutzens einer Idebenon-Behandlung über sechs Monate hinaus. Daher empfahl das CHMP nach der Markteinführung von Idebenon, Langzeitdaten zu sammeln (European Medicines Agency (EMA), 2015a). Der Zeitpunkt Monat 6 wird darüber hinaus dargestellt, da dies den Beobachtungszeitraum der RCT RHODOS darstellt.

Für die Studie SNT-EAP-001 wird für die Wirksamkeitsanalysen die LHON-Population herangezogen. In der LHON-Population sind alle Patienten enthalten, die mindestens eine Dosis Idebenon erhielten und Wirksamkeitsdaten aus mindestens einer post-Baseline-Visite haben.

In der Studie PAROS wird für alle Endpunkte hinsichtlich der Wirksamkeit die ITT-Population berücksichtigt, die alle Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (beinhaltet sowohl nicht-Idebenon-naive als auch Idebenon-naive Patienten zu Studienbeginn) und mindestens eine post-Baseline-Messung für die Sehschärfe aufweisen.

Für binäre Endpunkte erfolgen die Angabe der Studienteilnehmer, der Anteil der Patienten bzw. Augen mit Ereignis. Bei vergleichenden Studien wird der Behandlungseffekt mithilfe der Effektschätzer Relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Absolute Risikoreduktion (ARR) jeweils mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) und zweiseitigem p-Wert angegeben.

Die Analyse der stetigen Endpunkte erfolgt mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA). Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt anhand der Mittelwertdifferenz (MWD), dem Standardfehler, sowie dem dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervall.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet vorliegt.

---

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

In der Studie PAROS wurden im Clinical Study Report (CSR) insgesamt 12 Patienten aus einem Studienzentrum von den Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen, da der Prüfer das Protokoll nicht einhielt und Bedenken hinsichtlich der Datenintegrität hatte. Im Dossier werden die Wirksamkeitsanalysen anhand der vollständigen Datenlage (inkl. des ausgeschlossenen Zentrums) dargestellt. Ergebnisse unter Ausschluss des Zentrums werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Endpunkte der dargestellten vergleichenden Studien wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht. Dafür wurde für die untersuchten Subgruppen der Interaktions-p-Wert überprüft. Subgruppenanalysen, für die eine statistisch signifikante Interaktion ( $p < 0,05$ ) nachgewiesen wurde, werden in Abschnitt 4.3.1.3.2, bzw. 4.3.2.3.3.1 ausführlich dargestellt. Liegt kein statistisch signifikanter Interaktionsterm vor, werden die Daten ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

Bei der Bewertung der durchgeführten Tests ist zu beachten, dass mehrere Subgruppenanalysen post hoc durchgeführt wurden und somit nicht als methodisch korrekte Überprüfung einer Hypothese interpretiert werden können. Weiterhin wurden alle Subgruppenanalysen als unabhängige Tests durchgeführt, ohne für multiples Testen zu adjustieren. Bei dieser Art des Testens steigt die Wahrscheinlichkeit, ein falsch-positives Resultat (Fehler 1. Art) zu erhalten, weshalb die getätigten Analysen nur deskriptiv und nicht konfirmatorisch bewertet werden sollten.

Im Studienprotokoll der Studie RHODOS waren die Subgruppen Mutationstyp, Erkrankungsbeginn, Alter sowie Raucherstatus präspezifiziert. Für die Zulassung wurden von der EMA die Subgruppen Mutationstyp und Erkrankungsbeginn für den primären Endpunkt „Beste Verbesserung der Sehschärfe“ und den wichtigsten sekundären Endpunkt „Veränderung der besten Sehschärfe“ herangezogen. Außerdem betrachtete die EMA alle Subgruppen bezüglich des post hoc definierten Endpunktes CRR seit Studienbeginn. Für diese Endpunkte und Subgruppen erfolgt daher die Darstellung der Subgruppenanalysen.

Für den Vergleich der Studie LEROS mit der historischen Kontrollgruppe der Studie SNT-CRS-002 erfolgt eine vollumfängliche Darstellung der Subgruppen Alter, Geschlecht, Mutationstyp, Zeit seit Erkrankungsbeginn sowie Sehschärfe zu Studienbeginn. Primäre



Beobachtungszeitpunkte sind Monat 12, als präspezifizierter primärer Beobachtungszeitpunkt der Studie, sowie Monat 24, als spätester vorliegender Zeitpunkt der Studie LEROS. Unerwünschte Ereignisse wurden in der historischen Kontrollgruppe nicht erhoben. Daher wird auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse verzichtet. Subgruppenanalysen zu Monat 6 werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

Für die einarmigen Studien RHODOS-OFU, SNT-EAP-001, PAROS und Ishikawa 2021 ist die Berechnung eines Interaktionstests nicht durchführbar. Eine Differenzierung zwischen potenziellen Effektmodifikationen ist somit nicht möglich. Eine ausführliche Darstellung der Subgruppenanalysen erfolgt der Vollständigkeit halber in Anhang 4-G.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

---

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

---

<sup>12</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für dieses Dossier wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
RHODOS (SNT-II-003)	Ja	Nein <sup>a</sup>	Abgeschlossen	24 Wochen	Idebenon dreimal täglich 300 mg vs. Placebo
a: Sponsor der Studie ist Santhera Pharmaceuticals RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Studienstatus hat den Stand 21.01.2022.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie*

*viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

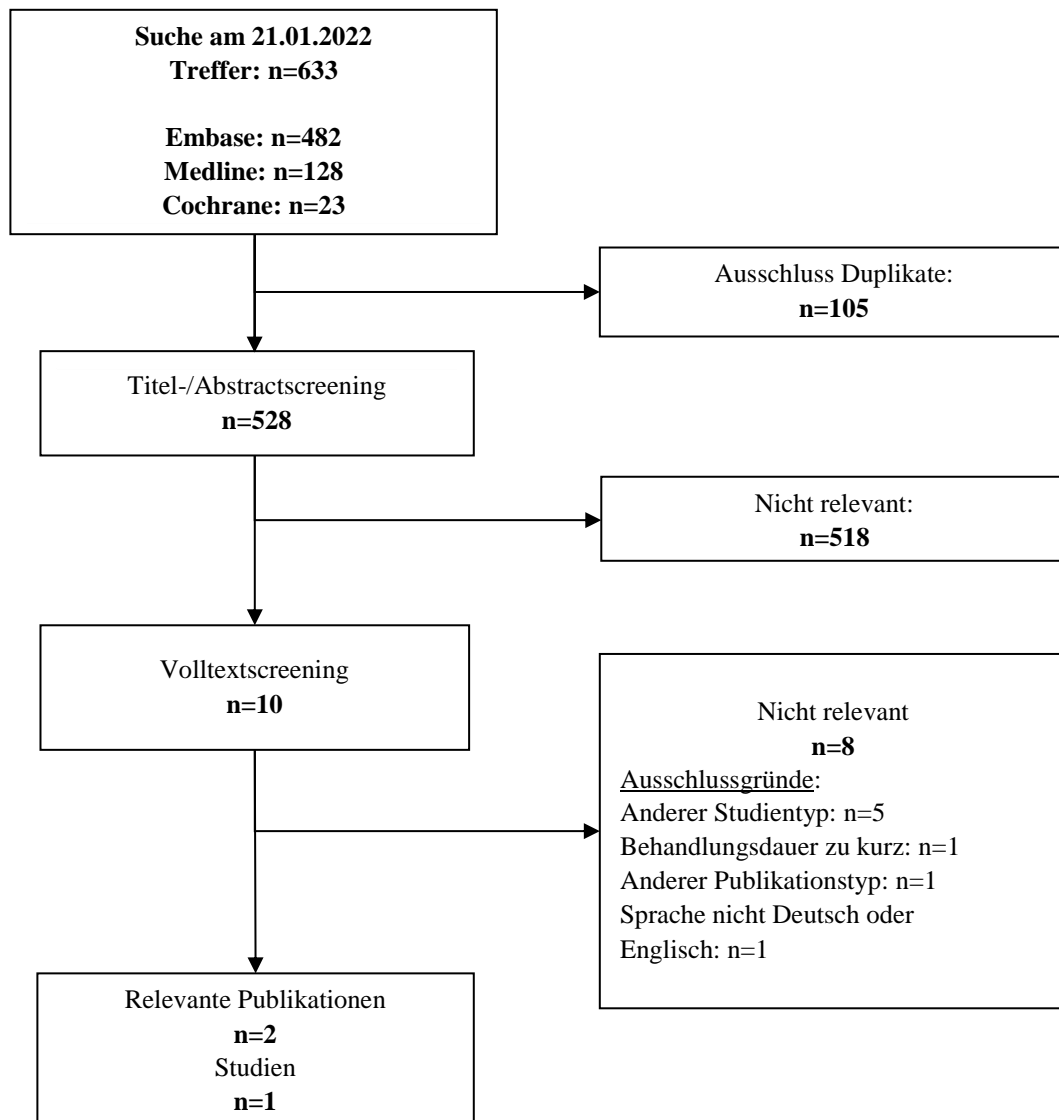


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgte am 21.01.2022 über die Plattform Ovid in den Literaturdatenbanken Embase, Medline und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials). Die einzelnen Rechenschritte sind in Anhang 4-A beschrieben.

Die Recherche ergab insgesamt 633 Treffer, von denen 105 als Duplikate ausgeschlossen wurden. Zwei Reviewer prüften schließlich 528 Titel und Abstracts auf ihre Relevanz anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2). Nachdem abweichende Bewertungen durch Diskussion aufgelöst worden waren, wurden 518 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Die verbliebenen zehn Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Bei der Sichtung

wurden acht Publikationen begründet ausgeschlossen. Zwei Publikationen wurden eingeschlossen (Klopstock et al., 2011; Rudolph et al., 2013). In beiden Fällen handelt es sich um Publikationen zur Studie RHODOS.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-B.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
RHODOS	ClinicalTrials.gov: NCT00747487 (ClinicalTrials.gov, 2013a) EU-CTR: 2006-002679-42 (EU-CTR, 0000b) ICTRP: EUCTR2006-002679-42-GB (ICTRP, 2019), NCT00747487 (ICTRP, 2015)	Ja	Ja	Abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.  
EU-CTR: European Clinical Trials Register; EudraCT: European Union Drug Regulatory Authorities Clinical Trials;  
ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie



*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Information hat den Stand 21.01.2022.

#### **4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA**

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Relevante Quellen<sup>a</sup></b>	<b>Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)</b>	<b>Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)</b>	<b>Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)</b>
-				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Information hat den Stand 21.01.2022.

**4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
RHODOS	Ja	Nein	Ja	Ja (Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd., 2014b)	Ja (EU-CTR, 0000b; ClinicalTrials.gov, 2013a; ICTRP, 2015; ICTRP, 2019)	Ja (Klopstock et al., 2011; Rudolph et al., 2013)
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
-						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>EU-CTR: European Clinical Trials Register; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

### **4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-D zu hinterlegen.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
RHODOS (SNT-II- 003)	RCT, doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert, Phase II	Jugendliche und Erwachsene (≥14 Jahre und <65 Jahre), mit LHON	<u>Idebenon</u> 3x täglich 2x 150 mg- Tabletten n=55  <u>Placebo</u> 3x täglich 2x Placebo- Tabletten n=30	<u>Screening:</u> 4 Wochen  <u>Behandlung:</u> 6 Monate  <u>Follow-up:</u> 4 Wochen	3 Studienzentren in 3 Ländern: Deutschland, Großbritannien, Kanada  07/04/2007 – 19/02/2010	<u>Primärer Endpunkt:</u> Beste Verbesserung der Sehschärfe im linken oder rechten Auge  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Veränderung der besten Sehschärfe - Veränderung der Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn - Veränderung der Sehschärfe beider Augen - Anteil an Patienten, die zu Studienbeginn ein Auge mit ≤0,5 logMAR aufweisen, ohne Verschlechterung der Sehschärfe auf ≥1,0 logMAR - Veränderung des Farbkontrastsehens - Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels VF-14 - Anteil an Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der Sehschärfe nach Studienbeginn

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	<ul style="list-style-type: none"><li>- Anteil an Augen mit klinisch relevanter Verbesserung nach Studienbeginn</li><li>- Anteil an Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung</li><li>- Effektgröße der klinisch relevanten Verbesserung</li><li>- Anteil an Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der Sehschärfe vom Nadir</li><li>- Anteil an Augen mit klinisch relevanter Verbesserung vom Nadir</li><li>- Zeit bis zur CRR</li></ul>
<p>CRR: Klinisch relevante Verbesserung; LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala; VF-14: Visual Functioning 14 Questionnaire</p>	

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Idebenon 900 mg	Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
RHODOS (SNT-II-003)	3x täglich 2 Kapseln zu 150 mg per os	3x täglich 2 Kapseln per os	Die Patienten jeder Behandlungsgruppe erhielten morgens, mittags und abends jeweils zwei Kapseln. Die Einnahme war kontinuierlich über 24 Wochen. Die Kapseln wurden zum Essen eingenommen.
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	RHODOS					
	ITT			mITT		
Population	Idebenon	Placebo	Total	Idebenon	Placebo	Total
Gruppe						
N	55	30	85	53	28	81
<b>Demografie</b>						
Alter in Jahre MW (SD)	33,8 (14,76)	33,6 (14,58)	33,7 (14,61)	33,7 (14,5)	33,0 (14,6)	33,5 (14,4)
Geschlecht männlich n (%) weiblich n (%)	47 (85,5) 8 (14,5)	26 (86,7) 4 (14,3)	73 (85,9) 12 (14,1)	46 (86,8) 7 (13,2)	24 (85,7) 4 (14,3)	70 (86,4) 11 (13,6)
Abstammung n (%) kaukasisch schwarz andere	53 (96,4) 1 (1,8) 1 (1,8)	30 (100) 0 0	83 (97,6) 1 (1,2) 1 (1,2)	51 (96,2) 1 (1,9) 1 (1,9)	28 (100) 0 0	79 (97,5) 1 (1,2) 1 (1,2)
Region n (%) Deutschland Großbritannien Kanada	32 (58,2) 17 (30,9) 6 (10,9)	12 (40,0) 13 (43,3) 5 (16,7)	44 (51,8) 30 (35,3) 11 (12,9)	30 (56,6) 17 (32,1) 6 (11,3)	10 (35,7) 13 (46,4) 5 (17,9)	40 (49,4) 30 (37,0) 11 (13,6)
Größe in cm MW (SD)	175,6 (8,4)	174,4 (7,05)	175,2 (7,9)	175,8 (8,4)	174,3 (7,2)	175,3 (8,0)
Gewicht in kg MW (SD)	74,5 (13,5)	75,8 (13,7)	75,0 (13,5)	74,9 (13,5)	75,4 (14,1)	75,1 (13,7)
BMI in kg/m <sup>2</sup> MW (SD)	24,2 (4,4)	24,9 (4,4)	24,5 (4,4)	24,3 (4,4)	24,8 (4,5)	24,5 (4,5)
<b>Krankheitsspezifische Charakteristika</b>						
mtDNA-Mutation (%) 11778G>A 14484T>C 3460A>G	37 (67,3) 11 (20,0) 7 (12,7)	20 (66,7) 6 (20,0) 4 (13,3)	57 (67,1) 17 (20,0) 11 (12,9)	35 (66,0) 11 (20,8) 7 (13,2)	18 (64,3) 6 (21,4) 4 (14,3)	53 (65,4) 17 (21,0) 11 (13,6)

Studie	RHODOS					
	ITT			mITT		
Population						
Gruppe	Idebenon	Placebo	Total	Idebenon	Placebo	Total
N	55	30	85	53	28	81
Monate seit Beginn des Sehverlusts MW (SD)	22,8 (16,2)	23,7 (16,4)	23,1 (16,2)	22,9 (16,5)	24,6 (16,6)	23,5 (16,5)
Auftreten der Symptome <1 Jahr zuvor n (%)	19 (34,5)	11 (36,7)	30 (35,3)	19 (35,8)	9 (32,1)	28 (34,6)
Patienten mit mindestens 1 Auge mit $\leq 0,5$ logMAR n (%)	5 (9,9)	2 (6,7)	7 (8,2)	6 (11,3)	2 (7,1)	8 (9,9)
Raucher n (%)	21 (38,2)	13 (43,3)	34 (40,0)	19 (35,8)	12 (42,9)	31 (38,3)
Abstinenzzeit für ehemalige Raucher in Jahren MW (SD)	4,1 (6,58)	5,3 (8,91)	4,5 (7,10)	4,1 (6,58)	6,5 (9,81)	4,7 (7,27)
Packungen* Raucherjahre (Packyear) Jahren MW (SD)	11,2 (11,62)	18,2 (23,13)	13,8 (16,99)	10,7 (10,93)	17,7 (24,40)	13,3 (17,16)
logMAR Sehschärfe zum Studienbeginn* MW (SD)						
Rechtes Auge	1,75 (0,584)	1,73 (0,478)	1,75 (0,546)	1,73 (0,615)	1,78 (0,447)	1,75 (0,556)
Linkes Auge	1,76 (0,590)	1,63 (0,600)	1,71 (0,593)	1,78 (0,604)	1,66 (0,604)	1,73 (0,603)
zusammen	1,75 (0,584)	1,68 (0,540)	1,73 (0,569)	1,75 (0,606)	1,72 (0,530)	1,74 (0,578)
Verteilung logMAR zum Studienbeginn n (% , bezogen auf die Summe der genannten Patienten)						
1 Auge logMAR $\geq 1,0$	5 (9,4)	2 (6,9)	7 (8,5)	4 (8,9)	2 (7,7)	6 (8,5)
Beide Auge logMAR $\geq 1,0$	45 (84,9)	25 (86,2)	70 (85,4)	38 (84,4)	23 (88,5)	61 (85,9)
Beide Auge logMAR <1,0	3 (5,7)	2 (6,9)	5 (6,1)	3 (6,7)	1 (3,8)	4 (5,6)

Studie	RHODOS					
	ITT			mITT		
Population						
Gruppe	Idebenon	Placebo	Total	Idebenon	Placebo	Total
N	55	30	85	53	28	81
Augen „on-“ oder „off-chart“ (CF, HM und LP) n (%), bezogen auf die Summe der genannten Patienten)						
1 Auge „off-chart“	11 (20,8)	3 (10,3)	14 (17,1)	7 (15,6)	3 (11,5)	10 (14,1)
Beide Augen „off-chart“	25 (47,2)	13 (44,8)	38 (46,3)	22 (48,9)	12 (46,2)	34 (47,9)
Beide Augen „on-chart“	17 (32,1)	13 (44,8)	30 (36,6)	16 (35,6)	11 (42,3)	27 (38,0)
<b>Zeit auf Studienmedikation</b>						
Kumulative Zeit auf Studienmedikation						
4 – 11 Wochen	55 (100,0)	30 (100,0)	85 (100,0)			
12 – 23 Wochen	54 (98,2)	30 (100,0)	84 (98,8)			
24 Wochen	51 (92,7)	28 (93,3)	79 (92,9)			
Zeit auf Studienmedikation MW (SD)	192,0 (36,13)	197,4 (17,57)	193,9 (30,86)			
Abbruch der Studie	3 (5,5)	4 (13,3)	7 (8,2)			
Gründe für Abbruch der Studie:						
Unerwünschtes Ereignis	1 (1,8)	1 (3,3)	2 (2,4)			
Einverständnis-erklärung zurückgezogen	2 (3,6)	1 (3,3)	3 (3,5)			
Lost-to-follow-up	0	1 (3,3)	1 (1,2)			
Andere Gründe	0	1 (3,3)	1 (1,2)			
* Inklusive semi-quantitative Ergebnisse für CF, HM, LP BMI: Body Mass Index; CF: Fingerzählen; HM: Handbewegung; ITT: Intention to treat; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; LP: Lichtwahrnehmung; mITT: Modifizierte Intention to Treat; mtDNA: Mitochondriale Desoxyribonukleinsäure; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung						

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer*



*enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Die Studie RHODOS (SNT-II-003) ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, parallele Phase-II-Studie. Die Studie RHODOS untersuchte die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Idebenon in der zugelassenen Dosierung von 900 mg Idebenon pro Tag bei Patienten mit LHON.

Die Studienpopulation umfasste insgesamt 85 Patienten. Es wurde zwischen 4 Analysepopulationen unterschieden:

1. Die Safety-Population umfasste alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die eine Sicherheitsbewertung verfügbar war. Dies waren 85 Patienten (Idebenon: 55; Placebo: 30). Die Patienten wurden in der Gruppe ausgewertet, deren Behandlung sie bekommen hatten.
2. Die Analyse aller Wirksamkeitsendpunkte wurde für die ITT-Population durchgeführt. Diese Population umfasst alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, insgesamt 85 Patienten (Idebenon: 55; Placebo: 30). Die Patienten wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden, ohne Beachtung von Protokollverletzungen. Da jedoch für drei Patienten (Idebenon: 2, Placebo: 1) keine ausreichenden Sehschärfeendpunkte vorlagen, umfasst die ITT-Population für diese Sehschärfeendpunkte 82 Patienten.
3. Die mITT entsprach im Wesentlichen der ITT-Population für die Sehschärfe-Endpunkte, jedoch mit dem Unterschied eines ausgeschlossenen Patienten. Dieser Patient war in der Placebo-Gruppe und wurde als „Natural History Confounder“ aufgrund von spontaner Verbesserung der Sehfähigkeit schon zum Zeitpunkt der Randomisierung ausgeschlossen. Die mITT umfasste 81 Patienten (Idebenon: 53; Placebo: 28)
4. Die Per-Protocol (PP)-Population bildeten 65 Patienten (Idebenon: 41; Placebo: 24). Dies waren alle Patienten ohne bedeutende Protokollverletzung. Als bedeutend wurden diejenigen Protokollverletzungen bewertet, die einen größeren Effekt auf Wirksamkeitsendpunkte hätten haben können. Diese wurden durch klinische

Beurteilung identifiziert, bevor die Analyse durchgeführt und die Verblindung aufgehoben wurde.

Das Alter der Studienteilnehmer musste zwischen 14 und 65 Jahren liegen. Weitere Einschlusskriterien waren Sehschwäche aufgrund von LHON auf mindestens einem Auge und eine bestätigte mtDNA-Mutation 11778G>A, 14484T>C oder 3460A>G ab >60 % im Blut. Der Beginn der visuellen Beeinträchtigung durch LHON musste innerhalb von 5 Jahren vor Studienbeginn liegen.

Die demografischen sowie krankheitsspezifischen Charakteristika sind in der Idebenon-Gruppe und in der Placebo-Gruppe vergleichbar. Das mittlere Alter lag in der Idebenon-Gruppe bei 33,8 Jahre und in der Placebo-Gruppe bei 33,6 Jahre. Der Anteil männlicher Patienten lag in beiden Behandlungsgruppen bei über 85 %. Der Anteil an Patienten mit 11778G>A-Mutation lag bei 67,3 % im Idebenon-Arm, bzw. 66,7 % im Placebo-Arm, mit 14484T>C-Mutation bei jeweils 20 % und mit 3460A>G-Mutation bei 12,7 %, bzw. 13,3 %. Die mittlere logMAR Sehschärfe über beide Augen lag bei 1,75 im Idebenon-Arm und bei 1,68 im Placebo-Arm. Bei 34,5 % der Patienten im Idebenon-Arm, bzw. bei 36,7 % der Patienten im Placebo-Arm liegt die Erkrankung seit weniger als 1 Jahr vor.

Die Mehrheit der Patienten wurde über 24 Wochen behandelt: 51 Patienten (92,7 %) in der Idebenon-Gruppe und 28 Patienten (93,3 %) in der Placebo-Gruppe. Die durchschnittliche Exposition gegenüber der Behandlung war 192,0 Tage und 197,4 Tage in der Idebenon-Gruppe bzw. Placebo-Gruppe. Drei Patienten (5,5 %) der Idebenon-Gruppe und vier Patienten (13,3 %) der Placebo-Gruppe haben die Studie vorzeitig abgebrochen.

Die Studie RHODOS hatte eine Studiendauer von 24 Wochen, in der die Patienten im Verum-Arm Idebenon in einer kontinuierlichen Dosierung von 900 mg täglich per os erhielten. Es wurden 150 mg-Tabletten bereitgestellt. Die Einnahme erfolgte dreimal täglich zu den Mahlzeiten; folglich jeweils sechs Tabletten pro Tag. Patienten im Vergleichsarm erhielten analog sechs Tabletten täglich mit Placebo. Die Nachbeobachtungsphase (Follow-up) betrug 28 bis 35 Tage nach Absetzen des Arzneimittels.

Ziel der Studie RHODOS war die Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Idebenon im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung von Patienten mit LHON. Der primäre Endpunkt der Studie war die beste Verbesserung der Sehschärfe in jeweils einem Auge des Patienten gemessen an der Veränderung zwischen Studienbeginn (Visite 2) und Woche 24 (Visite 5). Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Veränderung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen Behandlungsdauer (bestes Auge in Woche 24) im Vergleich zum Studienbeginn (bestes Auge bei Studienbeginn). Als weitere sekundäre Endpunkte wurden Analysen durchgeführt bezüglich der Veränderung der Sehschärfe beider Augen sowie des Anteils der Patienten, bei denen sich die Sehschärfe in dem ursprünglich am wenigsten betroffenen Auge auf 1,0 logMAR oder mehr verschlechterte. Zusätzlich wurde der Anteil der Patienten bzw. Augen untersucht, bei denen eine Verbesserung der Sehschärfe (mindestens 0,2 logMAR) nach 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zum Studienbeginn vorlag.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie RHODOS auf den deutschen Versorgungskontext ist aus folgenden Gründen gewährleistet: Das Alter bei Erkrankungsbeginn bei LHON liegt meist bei 15 bis 35 Jahren (Priglinger et al., 2019), das Durchschnittsalter der Patienten in der Studie RHODOS liegt bei etwa 33,5 Jahren. Männer sind deutlich häufiger von LHON betroffen als Frauen (Gallenmüller & Klopstock, 2014; Priglinger et al., 2019), in der Studie RHODOS sind 86 % der Patienten männlich. Die Studie wurde in den westlichen Industrieländern Deutschland, Großbritannien und Kanada durchgeführt, etwa 50 % der Patienten wurden in Deutschland behandelt. 97,5 % der Patienten sind kaukasischer Abstammung. Etwa 90 % der von LHON Betroffenen tragen eine der drei primären Mutationen: m.11778G>A (60-75 %), m.14484T>C (10-20 %), m.3460G>A (10-20 %) (Priglinger et al., 2019). Die Verteilung der Mutationen in der Studie RHODOS ist sehr ähnlich: m.11778G>A (66 %), m.14484T>C (20 %), m.3460G>A (13 %). Die Dosierung von Idebenon entspricht den Vorgaben der deutschen Fachinformation (Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH, 2020).

Aufgrund der großen Übereinstimmung zwischen der Patientenpopulation und der Behandlung in der Studie RHODOS mit dem deutschen Therapiealltag sind die Ergebnisse sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
RHODOS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie RHODOS handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Phase-II-Studie, welche die Wirkung von Idebenon in einer Dosierung von 900 mg/Tag untersucht hat. Patienten wurden randomisiert, indem sie den Behandlungsmitteln Idebenon oder Placebo im Verhältnis 2 : 1 zugeordnet wurden. Die Randomisierung wurde nach Krankengeschichte (Erkrankungsbeginn vor weniger oder mehr als einem Jahr) und nach Mutationstyp (11778G>A, 3460A>G und 14484T>C) stratifiziert, um eine ausgewogene Verteilung innerhalb der sechs resultierenden Strata zu gewährleisten. Für jedes der sechs Strata wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste mit Zuweisungen auf Idebenon oder Placebo im richtigen Verhältnis und in zufälliger Reihenfolge erstellt. Die Randomisierung wurde zentralisiert (BIOP AG, Basel, Schweiz). Jedem randomisierten Patienten wurde die nächste verfügbare Behandlung auf der Randomisierungsliste zugeordnet. Der Untersuchungsstandort wurde nur über die Medikamenten-Kit-Nummer informiert, um sicherzustellen, dass die Verblindung aufrechterhalten wurde. Somit ist die Randomisierungssequenz adäquat.

Der Patient und alle an der Durchführung der Studie beteiligten Personen (Prüfer, Mitarbeiter der Untersuchungsstandorte, Monitore und Sponsor) wurden für die Behandlung verblindet. Die Untersuchungsstandorte, der Sponsor, das Data and Safety Monitoring Board und jedes Auftragsforschungsinstitut (CRO), die an der Studiendurchführung beteiligt waren, wurden mit Code-Break-Karten ausgestattet. Jede Karte wurde mit der Patienten-/ Medikamenten-Kit-Nummer markiert und die Behandlungsidentifikation (Idebenon oder Placebo) wurde unter einem Siegel verborgen. Die Medikamenten-Kits und Flaschen wurden verblindet mit einer Chargennummer beschriftet. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Beste Verbesserung der Sehschärfe	Veränderung der besten Sehschärfe	Veränderung der Sehschärfe des besten Auges	Veränderung der Sehschärfe beider Augen	Responderanalyse für Patienten mit „off-chart“-Sehschärfe
RHODOS	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	Anteil Patienten/Augen mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR	Anteil Patienten mit CRR	Anteil Patienten ohne Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR	Farbkontrastsehen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit und Verträglichkeit
RHODOS	ja	ja	ja	ja	ja	ja
CRR: Klinisch relevante Verbesserung; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist

für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.



**4.3.1.3.1.1 Beste Verbesserung der Sehschärfe – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Beste Verbesserung der Sehschärfe“

Studie	Operationalisierung
RHODOS	<p>Die beste Verbesserung der Sehschärfe war definiert als die beste Verbesserung der Sehschärfe in jeweils einem Auge des Patienten gemessen an der Veränderung in logMAR zwischen Studienbeginn und Woche 24.</p> <p>Die Sehschärfe der beiden Augen wurde bei Screening, Studienbeginn/Visite 2 und Visite 3, 4, 5 und 6 beurteilt. Sollte der Patient nicht in der Lage sein, alle Buchstaben zu lesen, erfasste der Prüfer, ob die Sehschärfe auf Fingerzählen (logMAR 2,0), Handbewegung (logMAR 2,3) oder Lichtwahrnehmung (logMAR 2,6) reduziert war.</p> <p>Die Sehschärfe beider Augen wurde bei jeder Visite beurteilt. Es sollte eine optimale Sicht auf die ETDRS-Sehprobentafel im Abstand von 4 Meter erreicht werden. Bei der Messung der Sehschärfe des rechten Auges wurde das linke Auge abgedeckt. Der Patient wurde aufgefordert, langsam, Buchstabe für Buchstabe auf der ETDRS-Sehprobentafel 1 zu lesen. Wenn ein Buchstabe richtig gelesen wurde, wurde das von dem Prüfer auf dem Bewertungsbogen (identisch mit dem Tafel-Layout) angegeben. Das Lesen eines bestimmten Buchstaben wurde nur einmal erlaubt. Wenn der Patient Schwierigkeiten hatte, wurde er aufgefordert zu raten. Wenn jedoch mindestens 20 Buchstaben nicht korrekt aus 4 Metern gelesen wurden, wurde der Abstand des Patienten zu der Tafel auf 1 Meter reduziert und der logMAR-Wert umfasste das Lesen der 1-Meter-Zeile. Das linke Auge wurde dann auf die gleiche Weise unter Verwendung von Sehprobentafel 2 getestet.</p> <p>Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen wurden auf Basis eines MMRM kalkuliert. Das Modell umfasste den Wert zu Studienbeginn als Kovariate. Feste Faktoren bildeten die Behandlungsgruppe, mtDNA-Mutation, Zeit seit Erkrankungsbeginn, Visite sowie die Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe.</p>
<p>ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; mtDNA: Mitochondriale Desoxyribonukleinsäure</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Beste Verbesserung der Sehschärfe“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RHODOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intent to treat, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-22: Baseline-Messungen der Sehschärfe in logMAR-Einheiten für die ITT-Population

	Auge	N <sup>a</sup>	MW	SD	Median	Min	Max
Idebenon	rechts	53	1,75	0,584	2,00	0,2	2,6
	links	53	1,76	0,590	2,00	0,2	2,6
	pooled	106	1,75	0,584	2,00	0,2	2,6
Placebo	rechts	29	1,73	0,478	2,00	0,7	2,3
	links	29	1,63	0,600	1,68	0,1	2,3
	pooled	58	1,68	0,540	1,84	0,1	2,3
Gesamt	rechts	82	1,75	0,546	2,00	0,2	2,6
	links	82	1,71	0,593	2,00	0,1	2,6
	pooled	164	1,73	0,569	2,00	0,1	2,6
a: Anzahl der Patienten (rechtes Auge, linkes Auge), bzw. Anzahl der Augen (pooled) ITT: Intention-to-Treat; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung							

Tabelle 4-23: Baseline Messungen der Sehschärfe in logMAR-Einheiten für die ITT-Population für das beste und schlechteste Auge

	<b>Auge</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>Median</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
Idebenon	bestes	53	1,61	0,638	1,64	0,2	2,6
	schlechtestes	53	1,90	0,489	2,00	0,2	2,6
	pooled	106	1,75	0,584	2,00	0,2	2,6
Placebo	bestes	29	1,57	0,608	1,68	0,1	2,3
	schlechtestes	29	1,79	0,445	2,00	0,7	2,3
	pooled	58	1,68	0,540	1,84	0,1	2,3
Gesamt	bestes	82	1,59	0,625	1,67	0,1	2,6
	schlechtestes	82	1,86	0,473	2,00	0,2	2,6
	pooled	164	1,73	0,569	2,00	0,1	2,6

a: Anzahl der Patienten (bestes Auge, schlechtestes Auge), bzw. Anzahl der Augen (pooled)

ITT: Intention-to-Treat; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-24: Ergebnisse für die „beste Verbesserung der Sehschärfe nach 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>adjustierte Veränderung<sup>a</sup> [95 %-KI] (adjustierte Veränderung in Buchstaben)</b>		<b>MWD<sup>a</sup>±SE [95 %-KI] (Veränderung in Buchstaben)</b>	<b>p-Wert</b>
	<b>Idebenon</b>	<b>Placebo</b>		
<b>ITT-Population</b>				
N (Patienten)	53	29		
Woche 24	-0,135 [-0,216, -0,054] (+6 Buchstaben)	-0,071 [-0,176, 0,035] (+3 Buchstaben)	-0,064±0,061 [-0,184, 0,055] (3 Buchstaben)	0,2912
<b>mITT-Population</b>				
N (Patienten)	53	28		
Woche 24	-0,136 [-0,212, -0,060] (+6 Buchstaben)	-0,036 [-0,137, 0,065] (+1 Buchstabe)	-0,100±0,058 [-0,214, 0,014] (5 Buchstaben)	0,0862

a: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Krankheitsgeschichte, Mutationstyp, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren.

ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention to Treat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SE: Standardfehler; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

In Tabelle 4-22 und Tabelle 4-23 zeigen sich die Baseline-Werte der Sehschärfe in logMAR-Einheiten für die ITT-Population getrennt nach Augen sowie gepooled über alle Augen der Patienten. Die Sehschärfe war über beide Behandlungsarme vergleichbar.

Die geschätzte beste Verbesserung der Sehschärfe nach 24 Wochen war in der Idebenon-Gruppe (-0,135 logMAR) numerisch größer im Vergleich zu der Placebo-Gruppe (-0,071 logMAR), aber nicht statistisch signifikant ( $p=0,2912$ ).

Bei der mITT-Population wurde ein Patient in der Placebo-Gruppe zu Studienbeginn mit einer anhaltenden, spontanen Verbesserung der Sehkraft ausgeschlossen. Die geschätzte beste Verbesserung der Sehschärfe betrug für die Idebenon-Gruppe -0,136 logMAR (6 Buchstaben), für die Placebo-Gruppe nur -0,036 logMAR (1 Buchstabe). Die MWD beträgt -0,100 logMAR. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ( $p=0,0862$ ).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

**4.3.1.3.1.2 Veränderung der besten Sehschärfe – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Veränderung der besten Sehschärfe“

Studie	Operationalisierung
RHODOS	<p>Die Veränderung der besten Sehschärfe war definiert als die Veränderung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen Behandlungsdauer (bestes Auge in Woche 24) im Vergleich zum Studienbeginn (bestes Auge bei Studienbeginn).</p> <p>Die Sehschärfe der beiden Augen wurde bei Screening, Studienbeginn/Visite 2 und Visite 3, 4, 5 und 6 beurteilt. Sollte der Patient nicht in der Lage sein, alle Buchstaben zu lesen, erfasste der Prüfer, ob die Sehschärfe auf Fingerzählen (logMAR 2,0), Handbewegung (logMAR 2,3) oder Lichtwahrnehmung (logMAR 2,6) reduziert war.</p> <p>Die Sehschärfe beider Augen wurde bei jeder Visite beurteilt. Es sollte eine optimale Sicht auf die ETDRS-Sehprobentafel im Abstand von 4 Meter erreicht werden. Bei der Messung der Sehschärfe des rechten Auges wurde das linke Auge abgedeckt. Der Patient wurde aufgefordert, langsam, Buchstabe für Buchstabe auf der ETDRS-Sehprobentafel 1 zu lesen. Wenn ein Buchstabe richtig gelesen wurde, wurde das von dem Prüfer auf dem Bewertungsbogen (identisch mit dem Tafel-Layout) angegeben. Das Lesen eines bestimmten Buchstaben wurde nur einmal erlaubt. Wenn der Patient Schwierigkeiten hatte, wurde er aufgefordert zu raten. Wenn jedoch mindestens 20 Buchstaben nicht korrekt aus 4 Metern gelesen wurden, wurde der Abstand des Patienten zu der Tafel auf 1 Meter reduziert und der logMAR-Wert umfasste das Lesen der 1-Meter-Zeile. Das linke Auge wurde dann auf die gleiche Weise unter Verwendung von Sehprobentafel 2 getestet.</p> <p>Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen wurden auf Basis eines MMRM kalkuliert. Das Modell umfasste den Wert zu Studienbeginn als Kovariate. Feste Faktoren bildeten die Behandlungsgruppe, mtDNA-Mutation, Zeit seit Erkrankungsbeginn, Visite sowie die Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe.</p>
<p>ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; mtDNA: Mitochondriale Desoxyribonukleinsäure</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der besten Sehschärfe“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RHODOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die „Veränderung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	adjustierte Veränderung <sup>a</sup> [95 %-KI] (adjustierte Veränderung in Buchstaben)		MWD <sup>a</sup> ±SE [95 %-KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert
	Idebenon	Placebo		
<b>ITT-Population</b>				
N (Patienten)	53	29		
Woche 24	-0,035 [-0,126, 0,055] (+1 Buchstabe)	0,085 [-0,032, 0,203] (-4 Buchstaben)	-0,120±0,068 [-0,2546, 0,0137] (6 Buchstaben)	0,0782
<b>mITT-Population</b>				
N (Patienten)	53	28		
Woche 24	-0,037 [-0,123, 0,049] (+1 Buchstabe)	0,123 [0,010, 0,237] (-6 Buchstaben)	-0,160±0,065 [-0,289, -0,031] (8 Buchstaben)	0,0152
a: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Krankheitsgeschichte, Mutationstyp, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren. ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention to Treat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SE: Standardfehler; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

In der ITT-Population gab es eine Verschlechterung der besten Sehschärfe zwischen Studienbeginn und Woche 24 für die Patienten, die Placebo erhielten (mittlere Veränderung 0,085 logMAR, entspricht einer Verschlechterung um 4 Buchstaben). Im Gegensatz dazu gab es eine leichte Verbesserung der Idebenon-Gruppe (mittlere Veränderung -0,035 logMAR, entspricht einer Verbesserung um 1 Buchstaben). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Woche 24 betrug -0,120 logMAR, bzw. 6 Buchstaben. Das Ergebnis zeigte einen numerischen Vorteil zugunsten von Idebenon, war aber nicht statistisch signifikant (p=0,0782).

Einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Idebenon zeigt die Analyse der mITT-Population (p=0,0152). So steht einer deutlichen Verschlechterung der besten Sehschärfe in der Placebo-Gruppe (0,123 logMAR, 6 Buchstaben) sogar eine geringfügige Verbesserung in der Idebenon-Gruppe (-0,037 logMAR, 1 Buchstabe) gegenüber.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

*zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.1.3 Veränderung der Sehschärfe des besten Auges – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Veränderung der Sehschärfe des besten Auges“

Studie	Operationalisierung
RHODOS	<p>Die Veränderung der Sehschärfe des besten Auges war definiert als die Veränderung des Auges, das zu Studienbeginn die beste Sehschärfe aufwies, gemessen in Woche 4, 12 und 24.</p> <p>Die Sehschärfe der beiden Augen wurde bei Screening, Studienbeginn/Visite 2 und Visite 3, 4, 5 und 6 beurteilt. Sollte der Patient nicht in der Lage sein, alle Buchstaben zu lesen, erfasste der Prüfer, ob die Sehschärfe auf Fingerzählen (logMAR 2,0), Handbewegung (logMAR 2,3) oder Lichtwahrnehmung (logMAR 2,6) reduziert war.</p> <p>Die Sehschärfe beider Augen wurde bei jeder Visite beurteilt. Es sollte eine optimale Sicht auf die ETDRS-Sehprobentafel im Abstand von 4 Meter erreicht werden. Bei der Messung der Sehschärfe des rechten Auges wurde das linke Auge abgedeckt. Der Patient wurde aufgefordert, langsam, Buchstabe für Buchstabe auf der ETDRS-Sehprobentafel 1 zu lesen. Wenn ein Buchstabe richtig gelesen wurde, wurde das von dem Prüfer auf dem Bewertungsbogen (identisch mit dem Tafel-Layout) angegeben. Das Lesen eines bestimmten Buchstaben wurde nur einmal erlaubt. Wenn der Patient Schwierigkeiten hatte, wurde er aufgefordert zu raten. Wenn jedoch mindestens 20 Buchstaben nicht korrekt aus 4 Metern gelesen wurden, wurde der Abstand des Patienten zu der Tafel auf einen Meter reduziert und der logMAR-Wert umfasste das Lesen der 1-Meter-Zeile. Das linke Auge wurde dann auf die gleiche Weise unter Verwendung von Sehprobentafel 2 getestet.</p> <p>Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen wurden auf Basis eines MMRM kalkuliert. Das Modell umfasste den Wert zu Studienbeginn als Kovariate. Feste Faktoren bildeten die Behandlungsgruppe, mtDNA-Mutation, Zeit seit Erkrankungsbeginn, Visite sowie die Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe.</p>
<p>ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; mtDNA: Mitochondriale Desoxyribonukleinsäure</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*



Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Sehschärfe des besten Auges“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RHODOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Veränderung der Sehschärfe des besten Auges“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	adjustierte Veränderung <sup>a</sup> [95 %-KI] (adjustierte Veränderung in Buchstaben)		MWD <sup>a</sup> ±SE [95 %-KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert
	Idebenon	Placebo		
<b>ITT-Population</b>				
N (Patienten)	53	29		
Woche 4	-0,017 [-0,106, 0,072] (0 Buchstaben)	0,060 [-0,055, 0,174] (-3 Buchstaben)	-0,077±0,066 (-0,208, 0,054) (3 Buchstaben)	0,2495
Woche 12	-0,020 [-0,110, 0,070] (+1 Buchstabe)	0,137 [0,022, 0,251] (-6 Buchstaben)	-0,157±0,067 [-0,289, -0,025] (7 Buchstaben)	0,0203
Woche 24	-0,030 [-0,120, 0,060] (+1 Buchstabe)	0,098 [-0,020, 0,215] (-4 Buchstaben)	-0,128±0,068 [-0,262, 0,006] (6 Buchstaben)	0,0609

	<b>adjustierte Veränderung<sup>a</sup> [95 %-KI] (adjustierte Veränderung in Buchstaben)</b>		<b>MWD<sup>a</sup>±SE [95 %-KI] (Veränderung in Buchstaben)</b>	<b>p-Wert</b>
	<b>Idebenon</b>	<b>Placebo</b>		
Woche 4 – 24 <sup>b</sup>	-0,022 [-0,102, 0,058] (+1 Buchstabe)	0,098 [-0,003, 0,199] (-4 Buchstaben)	-0,120±0,057 [-0,233, -0,008] (6 Buchstaben)	0,0362
<b>mITT-Population</b>				
N (Patienten)	53	28		
Woche 4	-0,019 [-0,103, 0,066] (0 Buchstaben)	0,068 [-0,043, 0,178] (-3 Buchstaben)	-0,087±0,064 [-0,213, 0,040] (4 Buchstaben)	0,1767
Woche 12	-0,022 [-0,108, 0,063] (+1 Buchstabe)	0,170 [0,060, 0,280] (-8 Buchstaben)	-0,192±0,064 [-0,319, -0,065] (9 Buchstaben)	0,0033
Woche 24	-0,032 [-0,118, 0,053] (+1 Buchstabe)	0,133 [0,019, 0,246] (-6 Buchstaben)	-0,165±0,065 [-0,294, -0,036] (8 Buchstaben)	0,0126
Woche 4 – 24 <sup>b</sup>	-0,024 [-0,100, 0,051] (+1 Buchstabe)	0,124 [0,027, 0,220] (-6 Buchstaben)	-0,148±0,054 [-0,255, -0,041] (7 Buchstaben)	0,0075
<p>a: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Krankheitsgeschichte, Mutationstyp, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren</p> <p>b: Mittlere Veränderung von Studienbeginn zum Durchschnitt von Woche 4, 12 und 24 berechnet mittels MMRM</p> <p>ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention to Treat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SE: Standardfehler; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Die mittlere Veränderung der Sehschärfe des besten Auges von Studienbeginn bis Woche 24 lag für die ITT-Population in der Idebenon-Gruppe bei -0,030 logMAR und in der Placebo-Gruppe bei 0,098 logMAR. Die MWD zwischen der Idebenon- und der Placebo-Gruppe lag bei -0,128 logMAR (entspricht 6 Buchstaben, p=0,0609). Über den Durchschnitt der Wochen 4–24 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (p=0,0362). Die MWD zwischen beiden Behandlungsgruppen lag hier bei -0,120 logMAR bzw. 6 Buchstaben.

In der mITT-Population zeigte sich für die mittlere Veränderung der Sehschärfe des besten Auges von Studienbeginn bis Woche 24 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Idebenon (p=0,0126). Hier lag der Unterschied zwischen den Gruppen bei -0,165 logMAR, bzw. 8 Buchstaben. Über den Durchschnitt der Wochen 4–24 zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (p=0,0075). Die MWD zwischen beiden Behandlungsgruppen lag hier bei -0,148 logMAR bzw. 7 Buchstaben.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.1.4 Veränderung der Sehschärfe beider Augen – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Veränderung der Sehschärfe beider Augen“

Studie	Operationalisierung
RHODOS	<p>Die Veränderung der Sehschärfe beider Augen war definiert als die Veränderung der Sehschärfe nach 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zum Studienbeginn.</p> <p>Die Sehschärfe der beiden Augen wurde bei Screening, Studienbeginn/Visite 2 und Visite 3, 4, 5 und 6 beurteilt. Sollte der Patient nicht in der Lage sein, alle Buchstaben zu lesen, erfasste der Prüfer, ob die Sehschärfe auf Fingerzählen (logMAR 2,0), Handbewegung (logMAR 2,3) oder Lichtwahrnehmung (logMAR 2,6) reduziert war.</p> <p>Die Sehschärfe beider Augen wurde bei jeder Visite beurteilt. Es sollte eine optimale Sicht auf die ETDRS-Sehprobentafel im Abstand von 4 Meter erreicht werden. Bei der Messung der Sehschärfe des rechten Auges wurde das linke Auge abgedeckt. Der Patient wurde aufgefordert, langsam, Buchstabe für Buchstabe auf der ETDRS-Sehprobentafel 1 zu lesen. Wenn ein Buchstabe richtig gelesen wurde, wurde das von dem Prüfer auf dem Bewertungsbogen (identisch mit dem Tafel-Layout) angegeben. Das Lesen eines bestimmten Buchstaben wurde nur einmal erlaubt. Wenn der Patient Schwierigkeiten hatte, wurde er aufgefordert zu raten. Wenn jedoch mindestens 20 Buchstaben nicht korrekt aus 4 Metern gelesen wurden, wurde der Abstand des Patienten zu der Tafel auf einen Meter reduziert und der logMAR-Wert umfasste das Lesen der 1-Meter-Zeile. Das linke Auge wurde dann auf die gleiche Weise unter Verwendung von Sehprobentafel 2 getestet.</p> <p>Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen wurden auf Basis eines MMRM kalkuliert. Das Modell umfasste den Wert zu Studienbeginn als Kovariate. Feste Faktoren bildeten die Behandlungsgruppe, mtDNA-Mutation, Zeit seit Erkrankungsbeginn, Visite sowie die Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe.</p>
<p>ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; mtDNA: Mitochondriale Desoxyribonukleinsäure</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Sehschärfe beider Augen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RHODOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Veränderung der Sehschärfe beider Augen nach 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	adjustierte Veränderung <sup>a</sup> [95 %-KI] (adjustierte Veränderung in Buchstaben)		MWD <sup>a</sup> ±SE [95 %-KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert
	Idebenon	Placebo		
<b>ITT-Population</b>				
N (Augen)	106	58		
	-0,054 [-0,114, 0,005] (+2 Buchstaben)	0,046 [-0,032, 0,123] (-2 Buchstaben)	-0,100±0,045 [-0,188, -0,012] (5 Buchstaben)	0,0262

	adjustierte Veränderung <sup>a</sup> [95 %-KI] (adjustierte Veränderung in Buchstaben)		MWD <sup>a</sup> ±SE [95 %-KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert
	Idebenon	Placebo		
<b>mITT-Population</b>				
N (Augen)	106	56		
	-0,056 [-0,112, -0,000] (+2 Buchstaben)	0,082 [0,008, 0,156] (-4 Buchstaben)	-0,138 ± 0,043 [-0,222, -0,054] (6 Buchstaben)	0,0014
a: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Krankheitsgeschichte, Mutationstyp, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren. ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention to Treat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MWD: Mittelwertdifferenz; N (Augen): Anzahl der Augen; SE: Standardfehler; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Sowohl für die ITT-Population, als auch für die mITT-Population zeigten sich für die Veränderung der Sehschärfe beider Augen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Idebenon ( $p=0,0262$  und  $p=0,0014$ ). Während sich die Sehschärfe in der Idebenon-Gruppe im Schnitt um 2 Buchstaben verbesserte, hat sie sich in der Placebo-Gruppe um 2, bzw. - 4 Buchstaben verschlechtert. In Woche 24 betrug die geschätzte Differenz 0,100 logMAR für die ITT-Population und 0,138 logMAR für die mITT-Population (5 bzw. 6 Buchstaben).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

**4.3.1.3.1.5 Responderanalyse für Patienten mit „off-chart“-Sehschärfe – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Responderanalyse für Patienten bzw. Augen mit „off-chart“-Sehschärfe“

Studie	Operationalisierung
RHODOS	<p>Responderanalyse für Patienten bzw. Augen mit „off-chart“-Sehschärfe war definiert als der Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart bei Studienbeginn zu mindestens 1,6 logMAR nach 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zum Studienbeginn.</p> <p>Die ITT- und mITT-Population waren identisch für diesen <i>post hoc</i> erhobenen Endpunkt.</p> <p>Die Sehschärfe der beiden Augen wurde bei Screening, Studienbeginn/Visite 2 und Visite 3, 4, 5 und 6 beurteilt. Bei jeder Visite sollte eine optimale Sicht auf 4 Meter erreicht werden. Sollte der Patient nicht in der Lage sein, alle Buchstaben zu lesen, erfasste der Prüfer, ob die Sehschärfe auf Fingerzählen (logMAR 2,0), Handbewegung (logMAR 2,3) oder Lichtwahrnehmung (logMAR 2,6) reduziert war.</p> <p>Die Sehschärfe beider Augen wurde bei jeder Visite beurteilt. Es sollte eine optimale Sicht auf die ETDRS-Sehprobentafel im Abstand von 4 Meter erreicht werden. Bei der Messung der Sehschärfe des rechten Auges wurde das linke Auge abgedeckt. Der Patient wurde aufgefordert, langsam, Buchstabe für Buchstabe auf der ETDRS-Sehprobentafel 1 zu lesen. Wenn ein Buchstabe richtig gelesen wurde, wurde das von dem Prüfer auf dem Bewertungsbogen (identisch mit dem Tafel-Layout) angegeben. Das Lesen eines bestimmten Buchstaben wurde nur einmal erlaubt. Wenn der Patient Schwierigkeiten hatte, wurde er aufgefordert zu raten. Wenn jedoch mindestens 20 Buchstaben nicht korrekt aus 4 Metern gelesen wurden, wurde der Abstand des Patienten zu der Tafel auf einen Meter reduziert und der logMAR-Wert umfasste das Lesen der 1-Meter-Zeile. Das linke Auge wurde dann auf die gleiche Weise unter Verwendung von Sehprobentafel 2 getestet.</p> <p>Behandlungsunterschiede werden durch die Effektschätzer RR, OR und ARR anhand der CMH-Methode ermittelt und die dazugehörigen KI mit der Wald-Methode, die auf der Normalapproximation beruht, berechnet.</p>
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; mITT: Modifizierte Intention to Treat; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Responderanalyse für Patienten mit „off-chart“-Sehschärfe“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RHODOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugewiesenen Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Responderanalyse für Patienten bzw. Augen mit „off-chart“-Sehschärfe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Idebenon n/N <sup>a</sup> (%)	Placebo n/N <sup>a</sup> (%)	p-Wert <sup>b</sup>	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]
<b>ITT-/mITT-Population<sup>c</sup></b>				
<b>Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart</b>				
Woche 24	7/25 (28,0)	0/13 (0,0)	0,0722	10,95 [0,57; 208,59] 8,08 [0,50; 131,24] 0,28 [0,08; 0,48]
<b>Anteil an Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart</b>				
Woche 24	12/61 (19,7)	0/29 (0,0)	0,0078	14,90 [0,85; 261,00] 12,10 [0,74; 197,52] 0,20 [0,09; 0,31]
a: Anzahl an Patienten mit Sehschärfe „off-chart“ zu Studienbeginn, bzw. Anzahl an Augen mit Sehschärfe „off-chart“ zu Studienbeginn				
b: Exakter Test nach Fisher				

c: ITT- und mITT-Population unterscheiden sich für die vorliegende Analyse nicht.

ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention to Treat;  
OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Ein klinisch relevanter Vorteil von Idebenon gegenüber Placebo konnte für Patienten beobachtet werden, die zu Studienbeginn in die „off-chart“-Kategorie fielen und sich zu „on-chart“ verbesserten. Es wiesen 7 von 25 Patienten (28 %) der Idebenon-Gruppe und 0 von 13 Patienten (0 %) der Placebo-Gruppe eine Verbesserung auf ( $p=0,0722$ ). Für den Anteil der Augen, die sich in dieser Kategorie verbesserten, war das Ergebnis statistisch signifikant zugunsten von Idebenon ( $p=0,0078$ ). Insgesamt verbesserten sich 12 von 61 Augen (19,7 %) der Idebenon-Gruppe und 0 von 29 (0 %) Augen der Placebo-Gruppe von off-chart zu on-chart.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.



#### 4.3.1.3.1.6 Anteil Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Anteil Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 0,2$  logMAR“

Studie	Operationalisierung
RHODOS	<p>Der Anteil Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 0,2</math> logMAR war definiert als Anteil der Patienten bzw. Augen, bei denen eine Verbesserung der Sehschärfe (mindestens 0,2 logMAR) nach 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zum Studienbeginn eingetreten ist. Es wurden Anteile zu den Endpunkten Patienten mit Verbesserung in „Beste Verbesserung der Sehschärfe“, Verbesserung in „Beste Sehschärfe“ sowie Verbesserung der Sehschärfe für alle Augen (unabhängig voneinander berücksichtigt) kalkuliert.</p> <p>Die Sehschärfe der beiden Augen wurde bei Screening, Studienbeginn/Visite 2 und Visite 3, 4, 5 und 6 beurteilt. Bei jeder Visite sollte eine optimale Sicht auf 4 Meter erreicht werden. Sollte der Patient nicht in der Lage sein, alle Buchstaben zu lesen, erfasste der Prüfer, ob die Sehschärfe auf Fingerzählen (logMAR 2,0), Handbewegung (logMAR 2,3) oder Lichtwahrnehmung (logMAR 2,6) reduziert war.</p> <p>Die Sehschärfe beider Augen wurde bei jeder Visite beurteilt. Es sollte eine optimale Sicht auf die ETDRS-Sehprobentafel im Abstand von 4 Meter erreicht werden. Bei der Messung der Sehschärfe des rechten Auges wurde das linke Auge abgedeckt. Der Patient wurde aufgefordert, langsam, Buchstabe für Buchstabe auf der ETDRS-Sehprobentafel 1 zu lesen. Wenn ein Buchstabe richtig gelesen wurde, wurde das von dem Prüfer auf dem Bewertungsbogen (identisch mit dem Tafel-Layout) angegeben. Das Lesen eines bestimmten Buchstaben wurde nur einmal erlaubt. Wenn der Patient Schwierigkeiten hatte, wurde er aufgefordert zu raten. Wenn jedoch mindestens 20 Buchstaben nicht korrekt aus 4 Metern gelesen wurden, wurde der Abstand des Patienten zu der Tafel auf einen Meter reduziert und der logMAR-Wert umfasste das Lesen der 1-Meter-Zeile. Das linke Auge wurde dann auf die gleiche Weise unter Verwendung von Sehprobentafel 2 getestet.</p> <p>Behandlungsunterschiede werden durch die Effektschätzer RR, OR und ARR anhand der CMH-Methode ermittelt und die dazugehörigen KI mit der Wald-Methode, die auf der Normalapproximation beruht, berechnet.</p>
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 0,2$  logMAR“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RHODOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Anteil Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 0,2$  logMAR nach 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Idebenon n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Placebo n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	p-Wert <sup>c</sup>	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]
<b>ITT-Population</b>				
Anteil Patienten mit Verbesserung in „Beste Verbesserung der Sehschärfe“	20/53 (37,7)	7/29 (24,1)	0,2313	1,90 [0,69; 5,26] 1,56 [0,75; 3,25] 0,14 [-0,07; 0,34]
Anteil Patienten mit Verbesserung in „Beste Sehschärfe“	14/53 (26,4)	5/29 (17,2)	0,4200	1,72 [0,55; 5,39] 1,53 [0,61; 3,83] 0,09 [-0,09; 0,27]
Anteil Augen mit Verbesserung der Sehschärfe <sup>d</sup>	30/106 (28,3)	10/58 (17,2)	0,1312	1,89 [0,85; 4,22] 1,64 [0,87; 3,11] 0,11 [-0,02; 0,24]

<b>mITT-Population</b>				
Anteil Patienten mit Verbesserung in „Beste Verbesserung der Sehschärfe“	20/53 (37,7)	6/28 (21,4)	0,2104	2,22 [0,77; 6,41] 1,76 [0,80; 3,88] 0,16 [-0,04; 0,36]
Anteil Patienten mit Verbesserung in „Beste Sehschärfe“	14/53 (26,4)	4/28 (14,3)	0,2685	2,15 [0,63; 7,31] 1,85 [0,67; 5,09] 0,12 [-0,05; 0,30]
Anteil Augen mit Verbesserung der Sehschärfe <sup>d</sup>	30/106 (28,3)	8/56 (14,3)	0,0522	2,37 [1,00; 5,59] 1,98 [0,97; 4,03] 0,14 [0,01; 0,27]
a: Anteil an Patienten, bzw. Augen mit Ereignis b: Anzahl an Patienten, bzw. Augen in der Analyse c: Exakter Test nach Fisher d: Augen sind unabhängig berücksichtigt ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; mITT: Modifizierte Intention to Treat; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Es gab einen numerisch höheren Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um mindestens 0,2 logMAR in Woche 24 in der Idebenon-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. In den Analysen hinsichtlich des primären Endpunkts hatten 20 von 53 Patienten (37,7 %) in der Idebenon-Gruppe eine Verbesserung der Sehschärfe im Gegensatz zu 7 von 29 Patienten (24,1 %) in der Placebo-Gruppe. Die Differenz war statistisch nicht signifikant ( $p=0,2313$ ). Für den Anteil an Patienten mit Verbesserung in „Beste Sehschärfe“ und den Anteil an Augen mit Verbesserung der Sehschärfe zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der mITT war ebenfalls nicht signifikant.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

**4.3.1.3.1.7 Anteil Patienten mit CRR – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Anteil Patienten mit CRR“

Studie	Operationalisierung
RHODOS	<p>Der Anteil Patienten mit CRR seit Studienbeginn, bzw. seit Nadir war definiert als Anteil an Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung in der Zeit seit Studienbeginn, bzw. seit dem Zeitpunkt der schlechtesten gemessenen Sehschärfe (Nadir) (Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR für Patienten mit „on-chart“-Sehschärfe zu Studienbeginn, bzw. zu Nadir oder eine Verbesserung der „off-chart“-Sehschärfe auf mindestens 1,6 logMAR für Patienten mit „off-chart“-Sehschärfe zu Studienbeginn, bzw. zu Nadir).</p> <p>CRR wurde wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Für jede „off-chart“-Sehschärfe-Kategorie (Fingerzählen, Handbewegung, Lichtwahrnehmung) zum Studienbeginn bzw. Nadir ist CRR definiert als die Fähigkeit, mindestens 5 Buchstaben auf der ETDRS-Sehprobentafel bei der letzten Bewertung post-Studienbeginn zu lesen.</li> <li>Bei Patienten mit Sehschärfe „on-chart“ zum Studienbeginn, bzw. Nadir ist CRR definiert als die Fähigkeit, mindestens zehn weitere Buchstaben auf der ETDRS-Sehprobentafel zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung post-Studienbeginn im Vergleich zum Studienbeginn, bzw. Nadir zu lesen.</li> </ul> <p>Die Sehschärfe der beiden Augen wurde bei Screening, Studienbeginn/Visite 2 und Visite 3, 4, 5 und 6 beurteilt. Bei jeder Visite sollte eine optimale Sicht auf die ETDRS-Sehprobentafel im Abstand von 4 Meter erreicht werden. Sollte der Patient nicht in der Lage sein, alle Buchstaben zu lesen, erfasste der Prüfer, ob die Sehschärfe auf Fingerzählen (logMAR 2,0), Handbewegung (logMAR 2,3) oder Lichtwahrnehmung (logMAR 2,6) reduziert war.</p> <p>Die Sehschärfe beider Augen wurde bei jeder Visite beurteilt. Es sollte eine optimale Sicht auf 4 Meter erreicht werden. Bei der Messung der Sehschärfe des rechten Auges wurde das linke Auge abgedeckt. Der Patient wurde aufgefordert, langsam, Buchstabe für Buchstabe auf der ETDRS-Sehprobentafel 1 zu lesen. Wenn ein Buchstabe richtig gelesen wurde, wurde das von dem Prüfer auf dem Bewertungsbogen (identisch mit dem Tafel-Layout) angegeben. Das Lesen eines bestimmten Buchstaben wurde nur einmal erlaubt. Wenn der Patient Schwierigkeiten hatte, wurde er aufgefordert zu raten. Wenn jedoch mindestens 20 Buchstaben nicht korrekt aus 4 Metern gelesen wurden, wurde der Abstand des Patienten zu der Tafel auf einen Meter reduziert und der logMAR-Wert umfasste das Lesen der 1-Meter-Zeile. Das linke Auge wurde dann auf die gleiche Weise unter Verwendung von Sehprobentafel 2 getestet.</p> <p>Behandlungsunterschiede werden durch die Effektschätzer RR, OR und ARR anhand der CMH-Methode ermittelt und die dazugehörigen KI mit der Wald-Methode, die auf der Normalapproximation beruht, berechnet.</p>
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CRR: Klinisch relevante Verbesserung; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil Patienten mit CRR“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RHODOS	niedrig	ja	ja/nein	ja	ja	niedrig
CRR: Klinisch relevante Verbesserung, ITT: Intention to treat, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Diese Auswertung liegt nur für die mITT-Population vor. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Anteil Patienten mit CRR nach 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Idebenon n (%)	Placebo n (%)	p-Wert <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]
<b>mITT-Population</b>				
<b>Anteil Patienten mit CRR vom Studienbeginn nach 24 Wochen</b>				
N (Patienten)	53	28		
Woche 24	16 (30,2)	2 (7,1)	0,0234	5,62 [1,19; 26,57] 4,23 [1,05; 17,08] 0,23 [0,07; 0,39]

	<b>Idebenon n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>	<b>p-Wert<sup>a</sup></b>	<b>OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]</b>
<b>Anteil Patienten mit CRR vom Nadir nach 24 Wochen</b>				
N (Patienten)	53	28		
Woche 24	18 (34,0)	3 (10,7)	0,0321	4,29 [1,14; 16,13] 3,17 [1,02; 9,84] 0,23 [0,06; 0,40]
Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt. a: Exakter Test nach Fisher ARR: Absolute Risikoreduktion; CRR: Klinisch relevante Verbesserung; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last-Observation-Carried-Forward; mITT: Modifizierte Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Für den Anteil an Patienten mit CRR seit Studienbeginn nach 24 Wochen konnte in der Idebenon-Gruppe bei 16 Patienten (30,2 %) und in der Placebo-Gruppe jedoch nur bei zwei Patienten (7,1 %) eine klinisch relevante Verbesserung seit Studienbeginn beobachtet werden. Der p-Wert für diese Analyse ist statistisch signifikant ( $p=0,0234$ ) zugunsten von Idebenon.

Für den Anteil an Patienten mit CRR vom Nadir nach 24 Wochen konnte in der Idebenon-Gruppe bei 18 Patienten (34,0 %) und in der Placebo-Gruppe bei drei Patienten (10,7 %) eine klinisch relevante Verbesserung beobachtet werden. Der p-Wert für diese Analyse ist ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Idebenon ( $p=0,0321$ ).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.1.8 Anteil Patienten ohne Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Anteil Patienten ohne Verschlechterung der Sehschärfe auf  $\geq 1,0$  logMAR“

Studie	Operationalisierung
RHODOS	<p>Der Anteil Patienten ohne Verschlechterung der Sehschärfe auf <math>\geq 1,0</math> logMAR war definiert als der Anteil der Patienten, bei denen sich die Sehschärfe in dem ursprünglich am wenigsten betroffenen Auge nicht auf 1,0 logMAR oder mehr bei LHON-Patienten mit einem Auge <math>\leq 0,5</math> logMAR bei Studienbeginn, verschlechterte.</p> <p>Die Sehschärfe der beiden Augen wurde bei Screening, Studienbeginn/Visite 2 und Visite 3, 4, 5 und 6 beurteilt. Sollte der Patient nicht in der Lage sein, alle Buchstaben zu lesen, erfasste der Prüfer, ob die Sehschärfe auf Fingerzählen (logMAR 2,0), Handbewegung (logMAR 2,3) oder Lichtwahrnehmung (logMAR 2,6) reduziert war.</p> <p>Die Sehschärfe beider Augen wurde bei jeder Visite beurteilt. Es sollte eine optimale Sicht auf die ETDRS-Sehprobentafel im Abstand von 4 Meter erreicht werden. Bei der Messung der Sehschärfe des rechten Auges wurde das linke Auge abgedeckt. Der Patient wurde aufgefordert, langsam, Buchstabe für Buchstabe auf der ETDRS-Sehprobentafel 1 zu lesen. Wenn ein Buchstabe richtig gelesen wurde, wurde das von dem Prüfer auf dem Bewertungsbogen (identisch mit dem Tafel-Layout) angegeben. Das Lesen eines bestimmten Buchstaben wurde nur einmal erlaubt. Wenn der Patient Schwierigkeiten hatte, wurde er aufgefordert zu raten. Wenn jedoch mindestens 20 Buchstaben nicht korrekt aus 4 Metern gelesen wurden, wurde der Abstand des Patienten zu der Tafel auf einen Meter reduziert und der logMAR-Wert umfasste das Lesen der 1-Meter-Zeile. Das linke Auge wurde dann auf die gleiche Weise unter Verwendung von Sehprobentafel 2 getestet.</p> <p>Behandlungsunterschiede werden durch die Effektschätzer RR, OR und ARR anhand der CMH-Methode ermittelt und die dazugehörigen KI mit der Wald-Methode, die auf der Normalapproximation beruht, berechnet.</p>
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil Patienten ohne Verschlechterung der Sehschärfe auf  $\geq 1,0$  logMAR“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RHODOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat, logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Anteil Patienten ohne Verschlechterung der Sehschärfe auf  $\geq 1,0$  logMAR nach 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Idebenon n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Placebo n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	p-Wert <sup>c</sup>	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]
<b>ITT-Population</b>				
N (Patienten)	53	29		
Woche 24	6/6 (100,0)	0/2 (0,0)	0,0357	65,00 [0,99, 4259,47] 5,57 [0,44, 70,55] 100,00 [53,71, 146,29]



	<b>Idebenon</b> n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	<b>Placebo</b> n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	<b>p-Wert<sup>c</sup></b>	<b>OR [95 %-KI]</b> <b>RR [95 %-KI]</b> <b>ARR [95 %-KI]</b>
<b>mITT-Population</b>				
N (Patienten)	53	28		
Woche 24	6/6 (100,0)	0/2 (0,0)	0,0357	65,00 [0,99, 4259,47] 5,57 [0,44, 70,55] 100,00 [53,71, 146,29]
<p>a: Anzahl an Patienten, bei denen sich die Sehschärfe in dem ursprünglich am wenigsten betroffenen Auge nicht auf 1,0 logMAR oder mehr bei LHON-Patienten mit einem Auge <math>\leq 0,5</math> logMAR bei Studienbeginn, verschlechtert.</p> <p>b: Anzahl an Patienten mit einem Auge <math>\leq 0,5</math> logMAR bei Studienbeginn.</p> <p>c: Exakter Test nach Fisher</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; mITT: Modifizierte Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Es gab sehr wenige Patienten (N=8), die in einem Auge eine Sehschärfe von  $\leq 0,5$  logMAR zu Studienbeginn aufwiesen. Alle 6 Patienten in der Idebenon-Gruppe zeigten keine Verschlechterung auf 1,0 logMAR oder mehr. Beide Patienten in der Placebo-Gruppe zeigten eine solche Verschlechterung. Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ( $p=0,0357$ ).

Die Ergebnisse für die mITT-Population sind identisch mit denen für die ITT-Population für diesen Endpunkt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

**4.3.1.3.1.9 Farbkontrastsehen – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Farbkontrastsehen“

Studie	Operationalisierung
RHODOS	<p>Farbkontrastsehen wurde monozentrisch (Münchener Zentrum) zu Studienbeginn sowie in den Wochen 4, 12 und 24 mit einem computergrafischen Verfahren gemessen, das speziell für die Beurteilung des Protan- und des Tritan-Farbkontrastsehens entwickelt wurde.</p> <p>Auf einem Monitor wurden farbige Sehzeichen auf einem weißen Hintergrund aus einer Distanz von einem Meter gezeigt. Die Farbunterschiede zwischen den Sehzeichen wurden wiederholt geändert, bis die Grenze der Sichtbarkeit erreicht war. Die farbigen Sehzeichen wurden durch zufälliges, dynamisches Helligkeitsrauschen überlagert, um helligkeitsbedingtes Wiedererkennen der Sehzeichen zu verhindern und eine genaue Bestimmung des Rot-Grün (Protan) und Blau-Gelb (Tritan) Farbkontrastsehens zu ermöglichen.</p> <p>Dabei entsprachen 100 % auf der Instrumentenskala dem maximalen Farbkontrast des Monitor-Leuchtstoffs. Normale Level der Farbwahrnehmung waren definiert als 6 % für Protan und 8 % für Tritan. Die Sehschärfe wurde über eine ETDRS-Sehprobentafel bestimmt, die valide Sehschärfedaten aufwies. Patienten, die als „off-chart“ klassifiziert wurden und nur in der Lage waren, Finger zu zählen, Handbewegungen oder Licht wahrzunehmen, wurden logMAR-Werte zugewiesen: 2,0 logMAR für Fingerzählen, 2,3 logMAR für Handbewegung und 2,6 logMAR für Lichtwahrnehmung.</p> <p>Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen wurden auf Basis eines MMRM kalkuliert. Das Modell umfasste den Wert zu Studienbeginn als Kovariate. Feste Faktoren bildeten die Behandlungsgruppe, mtDNA-Mutation, Zeit seit Erkrankungsbeginn, Visite sowie die Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe.</p>
<p>ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; mtDNA: Mitochondriale Desoxyribonukleinsäure</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Farbkontrastsehen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RHODOS	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Diese Auswertung liegt nur für eine Teilpopulation (Patienten des Münchner Zentrums) der mITT-Population vor. Daher wurde das Verzerrungspotenzial mit hoch bewertet. Es finden sich jedoch keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Farbkontrastsehen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung seit Studienbeginn der Protan und Tritan Farbwahrnehmung	adjustierte Veränderung <sup>a</sup> [95 %-KI]		MWD <sup>a</sup> ±SE [95 %-KI]	p-Wert
	Idebenon	Placebo	Idebenon vs. Placebo	
N (Augen)	54	20		
<b>Protan (% Farbkonfusion)</b>				
Woche 24	0,991 [-4,544; 6,5 15]	8,540 [1,188; 15,899]	-7,550±3,209 [-13,894; -1,205]	0,0200
<b>Tritan (% Farbkonfusion)</b>				
Woche 24	-7,413 [-16,671; 1,844]	9,123 [-3,071; 21,316]	-16,536±5,225 [-26,867; -6,206]	0,0019
a: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Krankheitsgeschichte, Mutationstyp, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren. KI: Konfidenzintervall;; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Augen; SE: Standardfehler				

Für die mITT-Population wurde die Veränderung des Farbkontrastsehens in beiden Augen monozentrisch (Münchener Zentrum) erhoben. Es gab in der Placebo-Gruppe einen stärkeren Anstieg seit Studienbeginn für die Farben Rot-Grün (Protan), was in diesem Fall eine Verschlechterung bedeutet. Die MMRM-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 24 ( $p=0,0200$ ). Für die Wahrnehmung des Farbkontrasts Gelb-Blau konnte ein Abfall der Messwerte (eine Verbesserung) in der Idebenon-Gruppe und ein gegenteiliger Effekt in der Placebo-Gruppe beobachtet werden. Für Woche 24 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon ( $p=0,0019$ ).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-49: Operationalisierung von „gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Studie	Operationalisierung
RHODOS	<p><u>Sekundärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewertet mit dem Fragebogen VF-14 zu Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn</li> </ul> <p>Der Fragebogen des VF-14 enthält 18 Fragen, wobei 14 Fragen sehschärfeabhängige Aktivitäten des alltäglichen Lebens abbilden. Eine Antwort kann die Werte 0 (= der Patient ist nicht in der Lage die Aktivität auszuführen) bis 4 (= der Patient hat keine Probleme bei der Ausführung der Aktivität) annehmen. Der durchschnittliche Wert aller beantworteten Fragen wird mit 25 multipliziert, wodurch am Ende eine Skala mit einem minimalen Wert von 0 (= schlechteste Sehschärfe) bis hin zu 100 (= beste Sehschärfe) resultiert.</p> <p>Es wurde die Veränderung von Studienbeginn zur Woche 4, 12 und 24 berechnet und dabei sowohl Veränderungen innerhalb der Behandlungsgruppen als auch zwischen den Behandlungsgruppen bewertet.</p> <p>Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen wurden auf Basis eines ANCOVA-Modells (Logistische Regression mit: Behandlungsgruppe, Baselinewert, Erkrankungsgeschichte und Mutation als Kovariaten) kalkuliert.</p>
ANCOVA: Kovarianzanalyse; VF-14: Visual Functioning 14 Questionnaire	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RHODOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	adjustierte Veränderung <sup>a</sup> [95 %-KI]		MWD <sup>a</sup> ±SE [95 %-KI]	p-Wert
	Idebenon	Placebo		
<b>ITT-Population</b>				
N (Patienten)	53	29		
Woche 4	0,23 [-2,138, 2,594]	0,82 [-2,100, 3,749]	-0,60±1,650 [-3,884, 2,691]	0,7189
Woche 12	-1,42 [-4,048, 1,203]	-2,50 [-5,713, 0,706]	1,08±1,819 [-2,545, 4,707]	0,5542
Woche 24	-0,29 [-3,752, 3,170]	1,08 [-3,414, 5,569]	-1,37±2,445 [-6,246, 3,508]	0,5774
a: Berechnung mittels ANCOVA-Modell (Logistische Regression mit: Behandlungsgruppe, Baselinewert, Erkrankungsgeschichte und Mutation als Kovariaten). ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SE: Standardfehler; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Die mittlere Veränderung des Fragebogens VF-14 von Studienbeginn bis Woche 24 lag in der Idebenon-Gruppe bei -0,29 und in der Placebo-Gruppe bei 1,08. Die MWD zwischen der Idebenon- und der Placebo-Gruppe betrug -1,37 (p=0,5774). Auch zu Woche 4 und Woche 12 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend

**4.3.1.3.1.11 Sicherheit und Verträglichkeit – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Operationalisierung von „Sicherheit und Verträglichkeit“

Studie	Operationalisierung
RHODOS	<p>Alle UE wurden nach MedDRa Version 13.0 codiert. Alle behandlungsbedingten UE (z. B. alle Ereignisse, die während der Behandlung einsetzten oder sich verschlechterten) wurden nach Behandlungsgruppe, SOC und PT gelistet. Es wurden sowohl die Anzahlen der Patienten als auch der Ereignisse ausgewertet. Zusätzlich wurden die behandlungsbedingten UE dargestellt und nach Schwere, Ausprägung und Zusammenhang mit der Studienmedikation bewertet.</p> <p>Alle UE wurden als zusammenhängend mit der Medikation eingestuft, wenn eine Kausalität unbekannt oder nicht angegeben war.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde dokumentiert, wenn es eines der folgenden Kategorien erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es führte zum Tod</li> <li>• Es war lebensbedrohlich</li> <li>• Es resultierte in dauerhafter bzw. signifikanter Behinderung/Untauglichkeit</li> <li>• Es erforderte einen stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts</li> <li>• Es führte zu einer angeborenen Anomalie/Geburtsfehler beim Nachkommen der Studienpatientin</li> <li>• Es wurde vom Prüfarzt als wichtig oder schwerwiegend erachtet</li> </ul> <p>Falls Zweifel bestehen, ob ein UE schwerwiegend ist oder nicht, wurde das UE als SUE gemeldet.</p> <p>Bei „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ handelt es sich um alle Behandlungsabbrüche, die aufgrund eines UE erfolgten.</p> <p>Behandlungsunterschiede werden durch die Effektschätzer RR, OR und ARR anhand der CMH-Methode ermittelt und die dazugehörigen KI mit der Wald-Methode, die auf der Normalapproximation beruht, berechnet.</p>
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MedDRa: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RHODOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist daher als niedrig einzustufen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Gesamtraten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Idebenon n (%)	Placebo n (%)	p-Wert <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]
<b>Sicherheitspopulation (Safety-Population)</b>				
N (Patienten)	55	30		
Patienten mit mindestens 1 UE	49 (89,1)	26 (86,7)	0,7367	1,26 [0,33, 4,85] 1,03 [0,87, 1,22] 0,02 [-0,12, 0,17]
Davon Patienten mit mindestens 1 behandlungsbedingten UE	4 (7,3)	1 (3,3)	0,6521	2,27 [0,24, 21,33] 2,18 [0,26, 18,65] 0,04 [-0,05, 0,13]
Patienten mit mindestens 1 schweren UE	2 (3,6)	0	0,5378	2,85 [0,13, 61,33] 2,77 [0,14, 55,84] 0,04 [-0,03, 0,11]



	<b>Idebenon n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>	<b>p-Wert<sup>a</sup></b>	<b>OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]</b>
Davon Patienten mit mindestens 1 schweren behandlungsbedingten UE	1 (1,8)	0	1,0000	1,68 [0,07, 42,49] 1,66 [0,07, 39,55] 0,02 [-0,04, 0,08]
a: Exakter Test nach Fisher ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis				

In der Idebenon-Behandlungsgruppe wurden bei 89,1 % der Patienten ein UE berichtet, in der Placebo-Behandlungsgruppe waren es 86,7 % der Patienten. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ( $p=0,7367$ ).

Nur zwei Patienten im Idebenon-Arm (3,6 %) berichteten über schwere UE. Vier Patienten aus der Idebenon-Gruppe (7,3 %) und ein Patient aus der Placebo-Gruppe (3,3 %) berichteten über UE, die vom Prüfarzt als behandlungsbedingt eingestuft wurden. Nur eines dieser UE wurde als schwer eingestuft und führte zu einem vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation. Es zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für UE nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Idebenon n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>	<b>p-Wert<sup>a</sup></b>	<b>OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]</b>
<b>Sicherheitspopulation (Safety-Population)</b>				
N (Patienten)	55	30		
Unbeurteilt	14 (25,5)	11 (36,7)	0,3238	0,59 [0,23, 1,54] 0,69 [0,36, 1,33] -0,11 [-0,32, 0,10]
Mild	27 (49,1)	14 (46,7)	1,0000	1,10 [0,45, 2,69] 1,05 [0,66, 1,68] 0,02 [-0,20, 0,25]
Moderat	6 (10,9)	1 (3,3)	0,4129	3,55 [0,41, 30,98] 3,27 [0,41, 25,93] 0,08 [-0,03, 0,18]

	<b>Idebenon n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>	<b>p-Wert<sup>a</sup></b>	<b>OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]</b>
Schwer	2 (3,6)	0	0,5378	2,85 [0,13, 61,33] 2,77 [0,14, 55,84] 0,04 [-0,03, 0,11]
a: Exakter Test nach Fisher ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem UE; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Die Mehrheit der UE wurde als mild und moderat klassifiziert. Milde UE wurden von 27 Patienten (49,1 %) in der Idebenon-Gruppe und 14 Patienten (46,7 %) in der Placebo-Gruppe berichtet. Moderate UE wurden von sechs Patienten (10,9 %) in der Idebenon-Gruppe und von einem Patienten (3,3 %) in der Placebo-Gruppe gemeldet. Für nur zwei Patienten wurden schwere UE berichtet, beide wurden mit Idebenon behandelt. Bei 14 Patienten (25,5 %) in der Idebenon-Gruppe und elf Patienten (36,7 %) in der Placebo-Gruppe lagen keine Daten über die UE nach Schweregrad vor. Es zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Idebenon n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>	<b>p-Wert<sup>a</sup></b>	<b>OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]</b>
<b>Sicherheitspopulation (Safety-Population)</b>				
N (Patienten)	55	30		
Patienten mit mindestens 1 UE	49 (89,1)	26 (86,7)	0,7367	1,26 [0,33, 4,85] 1,03 [0,87, 1,22] 0,02 [-0,12, 0,17]
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				
Jegliche UE	14 (25,5)	13 (43,3)	0,1426	0,45 [0,17, 1,15] 0,59 [0,32, 1,08] -0,18 [-0,39, 0,03]
Abdominalschmerzen	3 (5,5)	3 (10,0)	0,6608	0,52 [0,10, 2,75] 0,55 [0,12, 2,54] -0,05 [-0,17, 0,08]
Verstopfung	2 (3,6)	3 (10,0)	0,3402	0,34 [0,05, 2,16] 0,36 [0,06, 2,06] -0,06 [-0,18, 0,05]

	<b>Idebenon n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>	<b>p-Wert<sup>a</sup></b>	<b>OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]</b>
Diarrhö	5 (9,1)	3 (10,0)	1,0000	0,90 [0,20, 4,06] 0,91 [0,23, 3,54] -0,01 [-0,14, 0,12]
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
Jegliche UE	2 (3,6)	3 (10,0)	0,3402	0,34 [0,05, 2,16] 0,36 [0,06, 2,06] -0,06 [-0,18, 0,05]
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>				
Jegliche UE	25 (45,5)	13 (43,3)	1,0000	1,09 [0,44, 2,67] 1,05 [0,64, 1,73] 0,02 [-0,20, 0,24]
Grippe	6 (10,9)	3 (10,0)	1,0000	1,10 [0,26, 4,76] 1,09 [0,29, 4,05] 0,01 [-0,13, 0,14]
Nasopharyngitis	14 (25,5)	5 (16,7)	0,4229	1,71 [0,55, 5,32] 1,53 [0,61, 3,83] 0,09 [-0,09, 0,26]
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>				
Jegliche UE	3 (5,5)	3 (10,0)	0,6608	0,52 [0,10, 2,75] 0,55 [0,12, 2,54] -0,05 [-0,17, 0,08]
<b>Untersuchungen</b>				
Jegliche UE	12 (21,8)	8 (26,7)	0,6054	0,77 [0,27, 2,15] 0,82 [0,38, 1,78] -0,05 [-0,24, 0,14]
Alanin-Aminotransferase erhöht	1 (1,8)	3 (10,0)	0,1238	0,17 [0,02, 1,68] 0,18 [0,02, 1,67] -0,08 [-0,19, 0,03]
Triglyzeride im Blut erhöht	6 (10,9)	3 (10,0)	1,0000	1,10 [0,26, 4,76] 1,09 [0,29, 4,05] 0,01 [-0,13, 0,14]
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	0	5 (16,7)	0,0043	0,04 [0,00, 0,78] 0,05 [0,00, 0,88] -0,17 [-0,30, -0,03]
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>				
Jegliche UE	6 (10,9)	5 (16,7)	0,5076	0,61 [0,17, 2,20] 0,65 [0,22, 1,97] -0,06 [-0,21, 0,10]

	<b>Idebenon n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>	<b>p-Wert<sup>a</sup></b>	<b>OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
Jegliche UE	15 (27,3)	7 (23,3)	0,7984	1,23 [0,44, 3,46] 1,17 [0,54, 2,55] 0,04 [-0,15, 0,23]
Kopfschmerzen	13 (23,6)	6 (20,0)	0,7901	1,24 [0,42, 3,68] 1,18 [0,50, 2,79] 0,04 [-0,15, 0,22]
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>				
Jegliche UE	9 (16,4)	5 (16,7)	1,0000	0,98 [0,30, 3,24] 0,98 [0,36, 2,67] 0,00 [-0,17, 0,16]
Husten	6 (10,9)	0	0,0856	8,01 [0,44, 147,28] 7,20 [0,42, 123,52] 0,11 [0,01, 0,20]
oropharyngeale Schmerzen	5 (9,1)	3 (10,0)	1,0000	0,90 [0,20, 4,06] 0,91 [0,23, 3,54] -0,01 [-0,14, 0,12]
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>				
Jegliche UE	4 (7,3)	4 (13,3)	0,4445	0,51 [0,12, 2,20] 0,55 [0,15, 2,03] -0,06 [-0,20, 0,08]
a: Exakter Test nach Fisher ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem UE; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Die am häufigsten berichteten UE in beiden Behandlungsgruppen waren Nasopharyngitis und Kopfschmerzen. Nasopharyngitis wurde 25,5 % der Patienten der Idebenon-Gruppe und bei 16,7 % der Patienten der Placebo-Gruppe berichtet. Kopfschmerzen wurden bei 23,6 % der Patienten der Idebenon-Gruppe und bei 20,0 % der Patienten der Placebo-Gruppe berichtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte sich ausschließlich hinsichtlich erhöhter Gamma-Glutamyltransferase-Werte ( $p=0,004$ ). In der Placebo-Gruppe zeigten fünf Patienten (16,7 %) erhöhte Werte, in der Idebenon-Gruppe war es keiner der Patienten.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Idebenon</b> n (%)	<b>Placebo</b> n (%)	<b>p-Wert<sup>a</sup></b>	<b>OR [95 %-KI]</b> <b>RR [95 %-KI]</b> <b>ARR [95 %-KI]</b>
<b>Sicherheitspopulation (Safety-Population)</b>				
N (Patienten)	55	30		
Patienten mit mindestens 1 SUE	1 (1,8)	1 (3,3)	1,0000	0,54 [0,03, 8,90] 0,55 [0,04, 8,41] -0,02 [-0,09, 0,06]
a: Exakter Test nach Fisher ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem SUE; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Ein Patient in jeder Behandlungsgruppe berichtete ein SUE (infizierte epidermale Zyste in der Idebenon-Gruppe und Nasenbluten in der Placebo-Gruppe). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Keiner der beiden Fälle führte zum Abbruch der Behandlung oder wurde vom Prüfarzt als behandlungsbedingt eingestuft.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Idebenon</b> n (%)	<b>Placebo</b> n (%)	<b>p-Wert<sup>a</sup></b>	<b>OR [95 %-KI]</b> <b>RR [95 %-KI]</b> <b>ARR [95 %-KI]</b>
<b>Sicherheitspopulation (Safety-Population)</b>				
N (Patienten)	55	30		
Patienten mit UE, das zum Therapieabbruch geführt hat	1 (1,8)	0	1,0000	1,68 [0,07, 42,49] 1,66 [0,07, 39,55] 0,02 [-0,04, 0,08]
Patienten mit SUE, das zum Therapieabbruch geführt hat	0	0		nicht schätzbar
a: Exakter Test nach Fisher ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Therapieabbruch; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Nur ein UE führte zu einem vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation. Dabei handelte es sich um einen abnormen Leberfunktionstest bei einem Patienten aus der Idebenon-Gruppe. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-59 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Endpunkt</b>	<b>Alter</b>	<b>Mutationstyp</b>	<b>Zeit seit Erkrankungs beginn</b>	<b>Raucher- status</b>	<b>Studien- zentrum</b>
Studie RHODOS					
<b>Endpunkte</b>					
Beste Verbesserung der Sehschärfe	•	•	•	•	•
Veränderung der besten Sehschärfe	•	•	•	•	•
Veränderung der Sehschärfe des besten Auges	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Veränderung der Sehschärfe beider Augen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Anteil Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Anteil Patienten ohne Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

Anteil Patienten mit CRR	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Responderanalyse für Patienten mit „off-chart“-Sehschärfe	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Farbkontrastsehen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Veränderung des VF-14	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Unerwünschte Ereignisse	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt</p> <p>logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; n. d.: nicht durchgeführt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VF-14: Visual Functioning 14 Questionnaire</p>					

Stellen Sie anschließend in

Tabelle 4-60 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-60: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie RHODOS

Endpunkt RHODOS	Alter	Mutationstyp	Zeit seit Erkrankungs beginn	Raucher- status	Zentrum
<b>ITT</b>					
Beste Verbesserung der Sehschärfe	0,7832	0,7661	0,3396	0,1936	0,0954
Veränderung der besten Sehschärfe	0,4272	0,3782	0,4918	0,1465	0,3812
<b>mITT</b>					
Beste Verbesserung der Sehschärfe	0,8788	0,4589	0,7617	0,3692	0,1387
Veränderung der besten Sehschärfe	0,7441	0,2317	0,1415	0,3245	0,3232
ITT: Intention to Treat; mITT: Modifizierte Intention to Treat					

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert.



*Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Für den primären sowie den wichtigsten sekundären Endpunkt der Studie RHODOS zeigten sich in der ITT- und mITT-Population in keiner der Subgruppen statistisch signifikante Interaktions-p-Werte. Daher wird in Abschnitt 4.3.1.3.2 auf eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse verzichtet und die Ergebnisse in Anhang 4-G dargestellt.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Tabelle 4-61: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Studienregister-einträge	Studienberichte	Publikationen
RHODOS	ClinicalTrials.gov: NCT00747487 (ClinicalTrials.gov, 2013a) EU-CTR: 2006-002679- 42 (EU-CTR, 0000b) ICTRP: EUCTR2006- 002679-42-GB (ICTRP, 2019), NCT00747487 (ICTRP, 2015)	(Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd., 2014b)	(Klopstock et al., 2011; Rudolph et al., 2013)
EU-CTR: European Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform			

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung.*

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht-randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht-randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

**4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht-randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.



Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### **4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

#### **4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers**

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-71: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
LEROS (SNT-IV-005)	Nein	Nein	abgeschlossen	Behandlungsdauer: 24 Monate  Follow-up: 28 – 35 Tage	Idebenon dreimal täglich 300 mg
SNT-CRS-002/SNT-IR-006 <sup>a</sup>	Nein	Nein	abgeschlossen	Mittlere Beobachtungsdauer: 2,4 Jahre Mediane Beobachtungsdauer: 0,6 Jahre	Der Zweck des Case-Records besteht in der Sammlung von Sehschärfedaten von Patienten mit LHON, um den klinischen Verlauf (natural history) und die Sehschärfeergebnisse bei Patienten mit einer genetisch bestätigten Diagnose von LHON zu ermitteln. Darüber hinaus werden aus dieser Erhebung Daten generiert, die gemeinsam mit den Daten aus dem früheren CSR (SNT-IR-006) als Vergleichsdaten für die Open-Label-Studie SNT-IV-005 dienen.
RHODOS-OFU (SNT-II-003-OFU)	Ja	Nein	abgeschlossen	Die Zeit zwischen Woche 24 der vorhergehenden Studie RHODOS und der Nachuntersuchung betrug im Median 30,1 Monate	Intervention wurde in der vorhergehenden Studie RHODOS beschrieben. Im Follow-Up erfolgte keine Intervention, sondern nur eine Nachuntersuchung von LHON-Patienten der SNT-II-003 Studie (Idebenon- und Placebo-Gruppe).

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
SNT-EAP-001	Ja	Nein	abgeschlossen	Behandlungsdauer nach Ermessen des behandelnden Arztes, bis zu 70 Monate	Idebenon nach Ermessen des Arztes, üblicherweise Idebenon dreimal täglich 300 mg
PAROS (SNT-IV-003)	Nein	Nein	abgeschlossen	Behandlungsdauer nach Ermessen des behandelnden Arztes, bis zu 52 Monate	Idebenon nach Ermessen des Arztes, üblicherweise Idebenon dreimal täglich 300 mg

a: Die Daten der Studie SNT-CRS-002 wurden zusammen mit den Daten der Studie SNT-IR-006 als historische Vergleichsgruppe für die Studie LEROS herangezogen.  
CRS: Case Record Survey; LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie; OFU: Open-Label Follow-Up

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Studienstatus hat den Stand 21.01.2022.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-72: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	

#### 4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht*

*relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

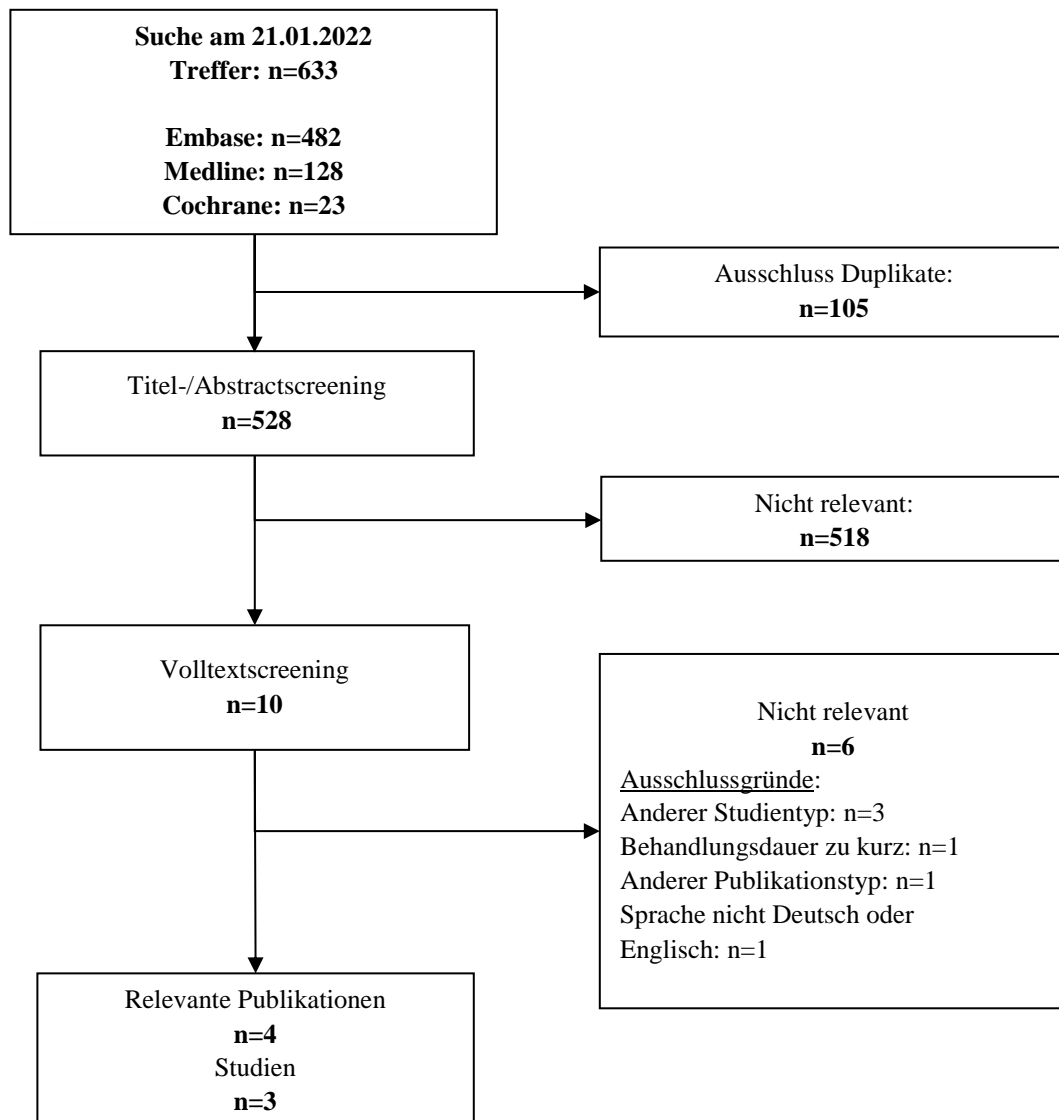


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgte am 21.01.2022 über die Plattform Ovid in den Literaturdatenbanken Embase, Medline und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials). Die einzelnen Rechenschritte sind in Anhang 4-A beschrieben.

Die Recherche ergab insgesamt 633 Treffer, von denen 105 als Duplikate ausgeschlossen wurden. Zwei Reviewer prüften schließlich 528 Titel und Abstracts auf ihre Relevanz anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2). Nachdem abweichende Bewertungen durch Diskussion aufgelöst worden waren, wurden 518 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Die verbleibenden zehn Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Davon wurden

sechs Publikationen begründet ausgeschlossen. Vier Publikationen wurden eingeschlossen (Klopstock et al., 2011; Rudolph et al., 2013; Catarino et al., 2020; Ishikawa et al., 2021). Bei den Publikationen von Klopstock und von Rudolph handelt es sich um Publikationen zur Studie RHODOS. Diese wird im Abschnitt 4.3.1 behandelt und daher hier im Folgenden nicht berücksichtigt. Bei der Publikation von Catarino handelt es sich um eine Publikation zur Studie SNT-EAP-001.

#### 4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-B.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-73: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
RHODOS <sup>b</sup>	ClinicalTrials.gov: NCT00747487 (ClinicalTrials.gov, 2013a) EU-CTR: 2006-002679-42 (EU-CTR, 0000b) ICTRP: EUCTR2006-002679-42-GB (ICTRP, 2019), NCT00747487 (ICTRP, 2015)	Ja	Ja	Abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
LEROS	ClinicalTrials.gov: NCT02774005 (ClinicalTrials.gov, 2021b) EU-CTR: 2015-004405-16 (EU-CTR, 0000c) ICTRP: EUCTR2015-004405-16-AT (ICTRP, 2021b), NCT02774005 (ICTRP, 2021c)	Ja	Nein	Abgeschlossen
RHODOS-OFU (SNT-II-003-OFU)	ClinicalTrials.gov: NCT01421381 (ClinicalTrials.gov, 2013b) EU-CTR: 2011-001034-42 (EU-CTR, 0000a) ICTRP: EUCTR2011-001034-42-DE (ICTRP, 2012)	Ja	Nein	Abgeschlossen
PAROS	ClinicalTrials.gov: NCT02771379 (ClinicalTrials.gov, 2021a) ICTRP: NCT02771379 (ICTRP, 2021a)	Ja	Nein	Abgeschlossen
Ishikawa 2021	ICTRP: JPRN-UMIN000017939 (ICTRP, 2021d)	Nein	Ja	Abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.  
b: Die Studie RHODOS wird im Abschnitt 4.3.1 behandelt und daher hier im Folgenden nicht berücksichtigt.  
EU-CTR: European Clinical Trials Register; EudraCT: European Union Drug Regulatory Authorities Clinical Trials;  
ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; NCT: National Clinical Trial; OFU: Open-Label Follow-Up

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Information hat den Stand 21.01.2022.

#### **4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA**

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG*



Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-74: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
-				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand 21.01.2022

#### 4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils

*separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.*

Tabelle 4-75: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
LEROS	Nein	Nein	Ja	Ja (Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd., 2021a)	Ja (EU-CTR, 0000c; ClinicalTrials.gov, 2021b; ICTRP, 2021c; ICTRP, 2021b)	Nein
SNT-CRS-002/SNT-IR-006 <sup>e</sup>	Nein	Nein	Ja	Ja (Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd., 2014a; Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd., 2018)	Nein	Nein
RHODOS-OFU	Ja	Nein	Ja	Ja (Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd., 2012)	Ja (EU-CTR, 0000a; ICTRP, 2012; ClinicalTrials.gov, 2013b)	Ja (Klopstock et al., 2013)
SNT-EAP-001	Ja	Nein	Ja	Ja (Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd., 2019)	Nein	Ja (Catarino et al., 2020)
PAROS	Nein	Nein	Ja	Ja (Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd., 2021b)	Ja (ClinicalTrials.gov, 2021a; ICTRP, 2021a)	Nein
Ishikawa 2021	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja (ICTRP, 2021d)	Ja (Ishikawa et al., 2021)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>e: Die Daten der Studie SNT-CRS-002 wurden zusammen mit den Daten der Studie SNT-IR-006 als historische Vergleichsgruppe für die Studie LEROS herangezogen.</p> <p>EU-CTR: European Clinical Trials Register; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; OFU: Open-Label Follow-Up</p>						

#### **4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

*Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung.*

##### **4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-D zu hinterlegen.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-76: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
LEROS	Historisch kontrollierte (mittels externer natürlicher historischer Kontrollgruppe), offene Interventionsstudie	Jugendliche und Erwachsene (≥12 Jahre) mit LHON	<u>Idebenon</u> n=199	Behandlungsdauer: 24 Monate  Follow-up: 28 – 35 Tage	29 Zentren in 10 Ländern (Österreich, Belgien, Bulgarien, Deutschland, Italien, Polen, Portugal, Spanien, Großbritannien, USA)  17.06.2016 – 29.03.2021	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil der Augen mit CRB in Monat 12 bei Patienten, die ≤1 Jahr nach Auftreten der Symptome mit Idebenon behandelt wurden, im Vergleich zu einer dazugehörigen externen natürlichen historischen Kontrollgruppe von Idebenon-naïven Patienten.  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Einzelkomponenten des primären Endpunktes: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anteil der Augen mit CRR von Studienbeginn zu Monat 12 im Vergleich zu einer dazugehörigen externen natürlichen historischen Kontrollgruppe</li> <li>○ Anteil der Augen mit CRS in Monat 12 im Vergleich zu einer dazugehörigen externen natürlichen historischen Kontrollgruppe</li> </ul> - Anteil der Augen mit CRB in Monat 12 bei Patienten, die >1 Jahr nach Auftreten der Symptome mit Idebenon behandelt wurden, im

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		<p>Vergleich zu einer dazugehörigen externen natürlichen historischen Kontrollgruppe von Idebenon-naiven Patienten (auch getrennt nach Mutationstyp).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anteil der Augen mit CRB von Studienbeginn in Monat 6, 18 und 24 bei Patienten, die ≤1 Jahr nach Auftreten der Symptome mit Idebenon behandelt wurden, im Vergleich zu einer dazugehörigen externen natürlichen historischen Kontrollgruppe von Idebenon-naiven Patienten (auch getrennt nach Mutationstyp).</li> <li>- Anteil an Patienten bzw. Augen mit off-chart-Sehschärfe zu Studienbeginn, bei der sich die Sehschärfe auf mindestens 1,6 logMAR verbessert zu Monat 6, 12, 18 und 24</li> <li>- Anteil an Patienten bzw. Augen mit Sehschärfe in den Kategorien besser als 1,0 logMAR, 1,0-1,68 logMAR und über 1,68 logMAR zu jedem Untersuchungszeitpunkt bis zum Monat 24</li> <li>- Sicherheit anhand der Anzahl der UE und der Laboranalysen während der Studie</li> </ul>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SNT-IR-006	Historische Fallberichts-sammlung; mutltizentrisch	Teilnehmende Zentren wurden darum gebeten, ihre gesammelten Falldaten von allen LHON-Patienten (mit molekularen Diagnosen) bereitzustellen, ohne Vorauswahl	n=383	Reporting Periode: Mai 2013 bis Februar 2014	10 Zentren in Europa (Belgien, Deutschland, Dänemark, Spanien, Frankreich, Italien und Slowenien) und 1 in den USA Mai 2013 – Report mit „cut-off“ im Februar 2014	<u>Primärer Endpunkt:</u> - Sehschärfe als Funktion der Zeit seit Beginn/Auftreten der Symptome  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Anteil der Patienten mit „spontaner“ klinisch relevanter Verbesserung (sCRR) bezüglich der Sehschärfe vom Nadir nach Krankengeschichte und Mutationsstatus - Zeit von sCRR zum Nadir der Sehschärfe - Das Ausmaß von sCRR zum Nadir der Sehschärfe - Anteil der Patienten ohne klinisch relevante Verschlechterung der Sehschärfe
SNT-CRS-002	Historische Fallberichts-sammlung; mutltizentrisch	Jugendliche und Erwachsene (≥12 Jahre) mit LHON	<u>Historische Kontrollgruppe</u> (keine Intervention): n=219	Mittlere Beobachtungsdauer: 2,4 Jahre Mediane Beobachtungsdauer: 0,6 Jahre	20 Zentren in 7 Ländern (Belgien, Deutschland, Italien, Frankreich, Niederlande, Polen, Großbritannien)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil der Augen mit CRB in Monat 12 bei Patienten, die ≤1 Jahr nach Auftreten der Symptome untersucht wurden.  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Anteil der Augen mit CRB in Monat 12 bei Patienten, die >1 Jahr

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					20.05.2016 – 22.03.2018	nach Auftreten der Symptome untersucht wurden. - Anteil der Augen mit CRR gegenüber dem Ausgangswert nach 12 Monaten. - Anteil der Augen mit CRS gegenüber dem Ausgangswert nach 12 Monaten (primärer Zeitpunkt) - Anteil der Patienten mit CRB an mindestens einem Auge nach 12 Monaten - Anteil der Patienten bzw. Augen mit "Off-Chart"-Sehschärfe zu Beginn der Studie, bei denen sich die Sehschärfe nach 12 Monaten auf $\geq 1,60$ logMAR verbessert. - Anteil an Patienten bzw. Augen mit Sehschärfe in den Kategorien besser als 1,0 logMAR, 1,0-1,68 logMAR und über 1,68 logMAR zu Monat 12 und Monat 24 - Anteil der Augen mit CRB von Studienbeginn in Monat 24
SNT-EAP-001	Expanded Access Program	Patienten mit LHON	<u>Idebenon:</u> n=111	Die Behandlungsdauer erfolgt gemäß der klinischen Routinepraxis (in der Regel alle 3 Monate), nach Ermessen des	42 Zentren in 10 Ländern (Deutschland, Großbritannien, Australien, Neuseeland, Polen, Schweden,	<u>Primärer Endpunkt:</u> - Anteil der Patienten mit CRR vom Nadir hinsichtlich der Sehschärfe <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Beste Verbesserung der Sehschärfe



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				behandelnden Arztes	Spanien, Türkei, Schweiz und USA)  27.11.2011 – 08.09.2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anteil der Patienten mit CRR aufgeteilt nach zugrundeliegender Mutation</li> <li>- Behandlungsdauer mit Idebenon bis zur CRR</li> <li>- Die Effektgröße des Behandlungserfolgs hinsichtlich Sehschärfe bei Patienten mit CRR</li> <li>- Anteil der Patienten mit CRS</li> <li>- Anteil der Patienten mit CRB</li> <li>- Sehschärfe nach Kategorien</li> <li>Inzidenz und Schweregrad behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse</li> </ul>
PAROS	Multizentrische, prospektive, nicht-interventionelle PASS	Patienten mit LHON	<u>Idebenon:</u> n=228	Die Studie war für eine Laufzeit von etwa fünf Jahren geplant, wobei in den ersten vier Jahren eine kontinuierliche Aufnahme von Patienten erlaubt war, um sicherzustellen, dass von allen teilnehmenden Patienten mindestens ein Jahr lang Daten gesammelt wurden.	26 Zentren in 6 Ländern (Österreich, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Italien, Niederlande)  23.09.2016 – 16.04.2021	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Häufigkeit von UESI</li> <li>- Häufigkeit und Art von UE und SUE</li> <li>- Häufigkeit und Art von Arzneimittelnebenwirkungen und schwerwiegenden Arzneimittelnebenwirkungen</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anteil der Patienten, bei denen sich die Sehschärfe gegenüber dem Nadir (Patienten mit off-chart-Sehschärfe zum</li> </ul>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<p>Zeitpunkt des Nadirs) entweder so weit verbessert hat, dass sie mindestens eine ganze Zeile auf der ETDRS-Sehprobentafel lesen können, oder bei denen sich die Sehschärfe gegenüber dem Nadir (Patienten mit on-chart-Sehschärfe zum Nadir) um zwei ganze Zeilen auf der ETDRS-Sehprobentafel verbessert hat</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zeit bis zur Genesung vom Beginn der Behandlung</li> <li>- Veränderungen des Gesichtsfelds und des Farbkontrastsehens</li> <li>- Veränderungen der RNFL-Dicke (gemessen im OCT)</li> <li>- Bewertung der Langzeitergebnisse bei Anwendung von Idebenon gemäß der Fachinformation</li> </ul> <p>Anzahl der Patienten, die die Behandlung aufgrund von unerwünschten Wirkungen oder wegen Ausbleiben oder Verlust des Therapieansprechens die Therapie abgebrochen haben</p>
RHODOS-OFU	Follow-up Studie der Studie	Jugendliche und Erwachsene	<u>Idebenon<sup>a</sup></u> n=41	Die Zeit zwischen Woche 24 der	3 Zentren: München,	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Veränderung der besten</li> </ul>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
(SNT-II-003- OFU)	RHODOS; Einzelne Nachuntersuchung; Beobachtungsstudie	(≥14 Jahre und <65 Jahre) mit LHON	<u>Placebo</u> <sup>a</sup> n=19	vorhergehenden Studie RHODOS und der Nachuntersuchung betrug 30,1 Monate im Median (Mittelwert [±SD]: 30,5 [±4,9] Monate)	Deutschland Newcastle upon Tyne, Großbritannien Montreal, Kanada  21.09.2011 – 16.11.2011	Sehschärfe im Vergleich mit den Ergebnissen aus der 2. Untersuchung/Studienbeginn und der 5. Untersuchungen/Woche 24 oder der letzten Untersuchung aus der Studie RHODOS  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Veränderung der Sehschärfe beider Augen im Vergleich zu den Ergebnissen aus der 2. Untersuchung/Studienbeginn und der 5. Untersuchung/Woche 24 oder der letzten Untersuchung aus der SNT- II-003 Studie - Veränderung der Sehschärfe des besten Auges eines Patienten im Vergleich mit den Ergebnissen aus der 2. Untersuchung/Studienbeginn und der 5. Untersuchung/Woche 24 oder der letzten Untersuchung aus der SNT- II-003 Studie - Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewertet mit dem Fragebogen VF-14 im Vergleich zum Studienbeginn (Studienbeginn) und Woche 24 oder Studienende der Studie RHODOS

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Ishikawa 2021	Prospektive, interventionelle, nicht vergleichende Studie	Patienten mit LHON	Idebenon: n=57	Behandlungsdauer: 48 Wochen	4 Zentren in Japan Oktober 2013 – Mai 2016	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil der Patienten mit Verbesserung der best-korrigierten Sehschärfe nach 48 Wochen (24 Wochen Behandlung mit Idebenon plus 24 Wochen Nachbeobachtung ohne Behandlung)</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anteil der Patienten mit Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe nach 24 Wochen</li> <li>- Anteil der Patienten mit signifikanter Verbesserung des Gesichtsfelds (Humphrey Field Analyzer, Program: 30-2; Carl Zeiss Meditec) nach 24 und 48 Wochen im Vergleich zu Baseline</li> <li>- Anteil der Patienten mit signifikanter Verbesserung des Wertes der kritischen Fusionsfrequenz (zur Untersuchung der Sehnervenfunktion) nach 24 und 48 Wochen im Vergleich zu Baseline</li> <li>- Anteil der Patienten mit einer Sehschärfe auf mindestens einem Auge <math>\geq</math>BCVA 20/200</li> </ul>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der ein- geschlossenen Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppel- blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
bzw. $\leq 1.0$ logMAR)						
<p>a: Da in der Studie keine Studienmedikation verabreicht wurde, gibt es keine Kontrollgruppe. Bei der Analyse der Sehschärfe aus dieser einmaligen Beobachtungsstudie wird jedoch berücksichtigt, ob die Patienten in der Studie RHODOS zuvor Placebo oder Idebenon erhalten hatten.</p> <p>CRR: Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR (innerhalb von on-chart)</p> <p>CRS: Anteil an Patienten bzw. Augen mit Stabilisierung der Sehschärfe <math>&lt;1,0</math> logMAR bei Patienten bzw. Augen mit Sehschärfe <math>&lt;1,0</math> logMAR zu Studienbeginn</p> <p>CRB: Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR (innerhalb von on-chart) oder mit Stabilisierung der Sehschärfe <math>&lt;1,0</math> logMAR</p> <p>BCVA: Beste korrigierte Sehschärfe; CRB: Klinisch relevanter Vorteil; CRR: Klinische relevante Verbesserung; CRS: Klinisch relevante Stabilisierung; CRS: Case record survey; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; OCT: Optische Kohärenztomografie; OFU: Open-Label Follow-Up; PASS: Post Authorisation Safety Study; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RNFL: Retinal Nerve Fiber Layer; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; VF-14: Visual Functioning 14 Questionnaire</p>						

Tabelle 4-77: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Idebenon</b>	<b>Placebo</b>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
LEROS	Täglich 900 mg	-	-
SNT-CRS-002	-	-	Es handelt sich um eine historische CRS. Es wurde keine Intervention verabreicht.
SNT-EAP-001	Täglich 900 mg	-	-
PAROS	Täglich 900 mg	-	Im Rahmen dieser Studie wurden keine Medikamente zur Verfügung gestellt. Idebenon wird über die üblichen Handelskanäle bezogen.  Posologie und Art der Verabreichung sind in den entsprechenden Abschnitten der genehmigten Fachinformation angegeben.
RHODOS-OFU	In der Studie wurde keine Studienmedikation vergeben.	In der Studie wurde keine Studienmedikation vergeben.	Da in der Studie keine Studien- medikation verabreicht wurde, gab es keine Kontrollgruppen. Bei der Analyse der Sehschärfe aus dieser einmaligen Beobachtungsstudie wird jedoch berücksichtigt, ob die Patienten in der Studie RHODOS zuvor Placebo oder Idebenon erhalten hatten.
Ishikawa 2021	Täglich 900 mg	-	Die Patienten erhielten 24 Wochen lang ein idebenonhaltiges Supplement (IDEBPRO™ 30 mg; Profound Products) 900 mg/Tag. Anschließend wurden die Patienten 24 Wochen lang ohne Studienmedikation nachbeobachtet.
CRS: Case Record Survey; EAP: Expanded Access Program, OFU: Open-Label Follow-Up			

**LEROS vs. SNT-CRS-002**

Tabelle 4-78: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie LEROS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Variable	Statistik/ Kategorie	LEROS		
		≤1 Jahr seit Erkrankungs- beginn	>1 Jahr seit Erkrankungs- beginn	ITT-Population
<b>Patienten</b>	N	109	87	196
<b>Alter (Jahre)</b>	Mittelwert	34,1	34,1	34,1
	Median	31,8	32,4	31,9
	SD	15,1	15,5	15,2
	Min.	12,6	12,1	12,1
	Max.	79,2	76,9	79,2
<b>Alter n (%)</b>	<18 Jahre	14 (12,8)	15 (17,2)	29 (14,8)
	≥18 Jahre	95 (87,2)	72 (82,8)	167 (85,2)
<b>Alter n (%)</b>	<55 Jahre	97 (89,0)	77 (88,5)	174 (88,8)
	≥55 Jahre	12 (11,0)	10 (11,5)	22 (11,2)
<b>Geschlecht n (%)</b>	Weiblich	31 (28,4)	21 (24,1)	52 (26,5)
	Männlich	78 (71,6)	66 (75,9)	144 (73,5)
<b>Region n (%)</b>	Europa	65 (59,6)	62 (71,3)	127 (64,8)
	USA	44 (40,4)	25 (28,7)	69 (35,2)
<b>Zeit seit Ausbruch von LHON (Monate)</b>	Mittelwert	7,7	31,6	18,3
	Median	6,4	27,5	12,3
	SD	5,5	14,4	15,8
	Min.	0,3	12,3	0,3
	Max.	32,6	58,3	58,3
<b>Zeit seit Krankheitsbeginn im zuletzt betroffenen Auge (Monate)</b>	Mittelwert	5,3	30,2	16,3
	Median	5,0	27,3	9,5
	SD	3,0	14,2	15,8
	Min.	0,0	12,0	0,0
	Max.	11,7	57,6	57,6

Variable	Statistik/ Kategorie	LEROS		
		≤1 Jahr seit Erkrankungs- beginn	>1 Jahr seit Erkrankungs- beginn	ITT-Population
<b>Mutation n (%)</b>	11778G>A	55 (50,5)	57 (65,5)	112 (57,1)
	3460A>G	20 (18,3)	15 (17,2)	35 (17,9)
	14484T>C	24 (22,0)	10 (11,5)	34 (17,3)
	Negativ	8 (7,3)	2 (2,3)	10 (5,1)
	Andere	2 (1,8)	3 (3,4)	5 (2,6)
<b>Beste Sehschärfe bei Studienbeginn (logMAR) n (%)</b>	Off-chart	14 (12,8)	30 (34,5)	44 (22,4)
	1,0-1,68	58 (53,2)	31 (35,6)	89 (45,4)
	<1,0	37 (33,9)	26 (29,9)	63 (32,1)
<b>Beobachtungsdauer n (%) beste Sehschärfe bei Studienbeginn (logMAR)</b>	N (Safety-Analysis- Set)			198
	≥3 Monate			188 (94,9)
	≥6 Monate			179 (90,4)
	≥9 Monate			166 (83,8)
	≥12 Monate			160 (80,8)
	≥18 Monate			148 (74,7)
	≥24 Monate			147 (74,2)
ITT: Intention to treat; LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; SD: Standardabweichung				

Tabelle 4-79: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien LEROS vs. SNT-CRS-002 (Monat 6) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Variable	Statistik/Kategorie	Idebenon (LEROS)	Historische Kontrollgruppe <sup>a</sup>
<b>Patienten</b>	N	166 <sup>b</sup>	269 <sup>c</sup>
<b>Alter (Jahre)</b>	Mittelwert	33,3	32,0
	Median	30,5	29,0
	SD	15,2	14,3
	Min.	12,1	12,0
	Max.	79,2	72,0
<b>Alter n (%)</b>	<18 Jahre	27 (16,3)	44 (16,4)
	≥18 Jahre	139 (83,7)	225 (83,6)
<b>Alter n (%)</b>	<55 Jahre	148 (89,2)	242 (90,0)
	≥55 Jahre	18 (10,8)	27 (10,0)
<b>Geschlecht n (%)</b>	Weiblich	44 (26,5)	58 (21,6)
	Männlich	122 (73,5)	211 (78,4)



Variable	Statistik/Kategorie	Idebenon (LEROS)	Historische Kontrollgruppe <sup>a</sup>
<b>Region</b> <b>n (%)</b>	Europa	113 (68,1)	267 (99,3)
	USA	53 (31,9)	2 (0,7)
<b>Zeit seit Ausbruch von LHON (Monate)</b>	Mittelwert	18,7	9,0
	Median	12,7	5,7
	SD	15,8	10,6
	Min.	0,3	0,0
	Max.	58,3	57,9
<b>Zeit seit Krankheitsbeginn im zuletzt betroffenen Auge (Monate)</b>	Mittelwert	16,9	8,1
	Median	10,5	4,7
	SD	15,7	10,5
	Min.	0,0	0,0
	Max.	57,6	57,9
<b>Mutation</b> <b>n (%)</b>	11778G>A	102 (61,4)	200 (74,3)
	3460A>G	34 (20,5)	35 (13,0)
	14484T>C	30 (18,1)	34 (12,6)

a: Die Daten der Studie SNT-IR-006 wurden mit den Daten der Studie SNT-CRS-002 zusammengeführt. Im Folgenden wird die historische Kontrollgruppe als SNT-CRS-002 bezeichnet.

b: Anzahl an Patienten in der mITT-Population. Die mITT-Population entspricht der ITT-Population mit Einschränkung auf die Patienten mit einer der drei häufigsten Mutationen (11778G>A, 3460A>G, 14484T>C), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens eine post-Baseline-VA-Messung für den gegebenen Zeitraum aufweisen. Die mITT-Population wurde zur Beurteilung der Wirksamkeitsendpunkte gegenüber der externen historischen Kontrollgruppe herangezogen.

c: Die historische Kontrollgruppe besteht aus ausgewählten Patienten der Studien CRS-1 und CRS-2, die den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie LEROS entsprechen: Träger von einer der drei häufigsten Mutationen (11778G>A, 3460A>G, 14484T>C); Alter  $\geq 12$  Jahre; Keine andere Ursache für eine Sehbehinderung außer LHON; Das Datum des Auftretens der Symptome wurde festgelegt; Das Auftreten der Symptome lag bei der Erstuntersuchung weniger als oder gleich 5 Jahre zurück; Hatte mindestens zwei Sehschärfe-Messungen; Die Visiten für die Sehschärfe-Messungen wurden festgelegt. Wenn ein Patient der historischen Kontrollgruppe mehr als eine Beobachtung in die Analyse einbringt, wird die früheste vorliegende Beobachtung als Baseline-Wert herangezogen.

CRS: Case Record Survey; ITT: Intention to treat; LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie; mITT: Modifizierte Intention to Treat; SD: Standardabweichung; VA: Sehschärfe

Tabelle 4-80: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien LEROS vs. SNT-CRS-002 (Monat 12) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Variable	Statistik/Kategorie	Idebenon (LEROS)	Historische Kontrollgruppe <sup>a</sup>
<b>Patienten</b>	N	147 <sup>b</sup>	159 <sup>c</sup>
<b>Alter (Jahre)</b>	Mittelwert	33,8	31,4
	Median	31,8	27,0
	SD	15,1	14,7
	Min.	12,1	12,0
	Max.	79,2	75,0
<b>Alter n (%)</b>	<18 Jahre	21 (14,3)	36 (22,6)
	≥18 Jahre	126 (85,7)	123 (77,4)
<b>Alter n (%)</b>	<55 Jahre	131 (89,1)	143 (89,9)
	≥55 Jahre	16 (10,9)	16 (10,1)
<b>Geschlecht n (%)</b>	Weiblich	40 (27,2)	30 (18,9)
	Männlich	107 (72,8)	129 (81,1)
<b>Region n (%)</b>	Europa	103 (70,1)	158 (99,4)
	USA	44 (29,9)	1 (0,6)
<b>Zeit seit Ausbruch von LHON (Monate)</b>	Mittelwert	18,4	11,7
	Median	12,4	7,2
	SD	15,6	12,3
	Min.	0,3	0,0
	Max.	58,3	57,9
<b>Zeit seit Krankheitsbeginn im zuletzt betroffenen Auge (Monate)</b>	Mittelwert	16,5	10,5
	Median	10,3	6,0
	SD	15,6	12,3
	Min.	0,0	0,0
	Max.	57,6	57,9

Variable	Statistik/Kategorie	Idebenon (LEROS)	Historische Kontrollgruppe <sup>a</sup>
<b>Mutation n (%)</b>	11778G>A	89 (60,5)	115 (72,3)
	3460A>G	29 (19,7)	24 (15,1)
	14484T>C	29 (19,7)	20 (12,6)
<p>a: Die Daten der Studie SNT-IR-006 wurden mit den Daten der Studie SNT-CRS-002 zusammengeführt. Im Folgenden wird die historische Kontrollgruppe als SNT-CRS-002 bezeichnet.</p> <p>b: Anzahl an Patienten in der mITT-Population. Die mITT-Population entspricht der ITT-Population mit Einschränkung auf die Patienten mit einer der drei häufigsten Mutationen (11778G&gt;A, 3460A&gt;G, 14484T&gt;C), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens eine post-Baseline-VA-Messung für den gegebenen Zeitraum aufweisen. Die mITT-Population wurde zur Beurteilung der Wirksamkeitsendpunkte gegenüber der externen historischen Kontrollgruppe herangezogen.</p> <p>c: Die historische Kontrollgruppe besteht aus ausgewählten Patienten der Studien CRS-1 und CRS-2, die den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie LEROS entsprechen: Träger von einer der drei häufigsten Mutationen (11778G&gt;A, 3460A&gt;G, 14484T&gt;C); Alter <math>\geq 12</math> Jahre; Keine andere Ursache für eine Sehbehinderung außer LHON; Das Datum des Auftretens der Symptome wurde festgelegt; Das Auftreten der Symptome lag bei der Erstuntersuchung weniger als oder gleich 5 Jahre zurück; Hatte mindestens zwei Sehschärfe-Messungen; Die Visiten für die Sehschärfe-Messungen wurden festgelegt. Wenn ein Patient der historischen Kontrollgruppe mehr als eine Beobachtung in die Analyse einbringt, wird die früheste vorliegende Beobachtung als Baseline-Wert herangezogen.</p> <p>CRS: Case Record Survey; ITT: Intention to treat; LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie; mITT: Modifizierte Intention to Treat; SD: Standardabweichung; VA: Sehschärfe</p>			

Tabelle 4-81: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien LEROS vs. SNT-CRS-002 (Monat 24) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Variable	Statistik/Kategorie	Idebenon (LEROS)	Historische Kontrollgruppe <sup>a</sup>
<b>Patienten</b>	N	122 <sup>b</sup>	75 <sup>c</sup>
<b>Alter (Jahre)</b>	Mittelwert	34,1	29,9
	Median	32,6	25,0
	SD	15,2	15,0
	Min.	12,1	12,0
	Max.	79,2	64,0
<b>Alter n (%)</b>	<18 Jahre	18 (14,8)	21 (28,0)
	$\geq 18$ Jahre	104 (85,2)	54 (72,0)
<b>Alter n (%)</b>	<55 Jahre	110 (90,2)	67 (89,3)
	$\geq 55$ Jahre	12 (9,8)	8 (10,7)
<b>Geschlecht n (%)</b>	Weiblich	31 (25,4)	12 (16,0)
	Männlich	91 (74,6)	63 (84,0)
<b>Region n (%)</b>	Europa	92 (75,4)	74 (98,7)
	USA	30 (24,6)	1 (1,3)

Variable	Statistik/Kategorie	Idebenon (LEROS)	Historische Kontrollgruppe <sup>a</sup>
<b>Zeit seit Ausbruch von LHON (Monate)</b>	Mittelwert	18,1	15,1
	Median	12,3	10,2
	SD	15,4	14,5
	Min.	0,3	0,0
	Max.	58,3	57,6
<b>Zeit seit Krankheitsbeginn im zuletzt betroffenen Auge (Monate)</b>	Mittelwert	16,1	14,0
	Median	10,0	8,9
	SD	15,3	14,5
	Min.	0,0	0,0
	Max.	57,6	56,6
<b>Mutation n (%)</b>	11778G>A	73 (59,8)	47 (62,7)
	3460A>G	26 (21,3)	16 (21,3)
	14484T>C	23 (18,9)	12 (16,0)
<p>a: Die Daten der Studie SNT-IR-006 wurden mit den Daten der Studie SNT-CRS-002 zusammengeführt. Im Folgenden wird die historische Kontrollgruppe als SNT-CRS-002 bezeichnet.</p> <p>b: Anzahl an Patienten in der mITT-Population. Die mITT-Population entspricht der ITT-Population mit Einschränkung auf die Patienten mit einer der drei häufigsten Mutationen (11778G&gt;A, 3460A&gt;G, 14484T&gt;C), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens eine post-Baseline-VA-Messung für den gegebenen Zeitraum aufweisen. Die mITT-Population wurde zur Beurteilung der Wirksamkeitsendpunkte gegenüber der externen historischen Kontrollgruppe herangezogen.</p> <p>c: Die historische Kontrollgruppe besteht aus ausgewählten Patienten der Studien CRS-1 und CRS-2, die den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie LEROS entsprechen: Träger von einer der drei häufigsten Mutationen (11778G&gt;A, 3460A&gt;G, 14484T&gt;C); Alter <math>\geq 12</math> Jahre; Keine andere Ursache für eine Sehbehinderung außer LHON; Das Datum des Auftretens der Symptome wurde festgelegt; Das Auftreten der Symptome lag bei der Erstuntersuchung weniger als oder gleich 5 Jahre zurück; Hatte mindestens zwei Sehschärfe-Messungen; Die Visiten für die Sehschärfe-Messungen wurden festgelegt. Wenn ein Patient der historischen Kontrollgruppe mehr als eine Beobachtung in die Analyse einbringt, wird die früheste vorliegende Beobachtung als Baseline-Wert herangezogen.</p> <p>CRS: Case Record Survey; ITT: Intention to treat; LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie; mITT: Modifizierte Intention to Treat; SD: Standardabweichung; VA: Sehschärfe</p>			

**SNT-EAP-001**

Tabelle 4-82: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie SNT-EAP-001 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Variable	Statistik/Kategorie	LHON Population	Safety Population
<b>Patienten</b>	N (%)	105	111
<b>Geschlecht, N (%)</b>	Weiblich	23 (21,9)	24 (21,6)
	Männlich	82 (78,1)	87 (78,4)
<b>Alter in Jahren</b>	Mittelwert	30,8	30,4
	Median	23,0	22,3
	SD	18,5	18,3
	Min.	6,6	6,6
	Max.	78,9	78,9
<b>Region, N (%)</b>	Europa	-	87 (78,4)
	Rest der Welt	-	24 (21,6)
<b>Mutation, N (%)</b>	11778G>A	61 (58,1)	63 (56,8)
	3460A>G	18 (17,1)	18 (16,2)
	14484T>C	17 (16,2)	17 (15,3)
	Seltene Mutation	7 (6,7)	7 (6,3)
	Andere	2 (1,9)	4 (4,5)
	Keine LHON-Mutation	0	2 (1,8)
<b>Zeit seit Krankheitsbeginn im ersten Auge (Monate)</b>	Mittelwert	10,6	10,3
	Median	5,6	5,4
	SD	18,7	18,4
	Min.	0,9	0,9
	Max.	133,7	133,7
<b>Zeit seit Krankheitsbeginn im zuletzt betroffenen Auge (Monate)</b>	Mittelwert	7,4	7,3
	Median	4,1	4,1
	SD	14,4	14,2
	Min.	0,3	0,3
	Max.	133,7	133,7
<b>Beste Sehschärfe bei Studienbeginn (logMAR)<sup>a</sup></b>	Mittelwert	1,16	
	Median	1,30	
	SD	0,55	
	Min.	-0,18	
	Max.	1,80	

Variable	Statistik/Kategorie	LHON Population	Safety Population
<b>Umfang/Skala</b>	Off-chart	18 (17,1)	
	1,0 – 1,68	52 (49,5)	
	<1,0	35 (33,3)	
<b>Sehschärfe (alle Augen) bei Studienbeginn (logMAR)<sup>a</sup></b>	Mittelwert	1,31	
	Median	1,46	
	SD	0,50	
	Min.	-0,18	
	Max.	1,80	
<b>Umfang/Skala</b>	Off-chart	50 (23,9)	
	1,0 – 1,68	112 (53,6)	
	<1,0	47 (22,5)	
<b>Zeit auf Studienmedikation (Monate)</b>	Mittelwert	25,8	24,8
	Median	23,2	22,8
	SD	16,4	16,8
	Min.	2,4	0,0
	Max.	70,4	70,4
<b>Gründe für Abbruch der Behandlung, N (%)</b>	Gesamt	48 (45,7)	
	Unerwünschtes Ereignis	2 (1,9)	
	Genesung	7 (6,7)	
	Stabiler Zustand	8 (7,6)	
	Lost-to-follow-up	15 (14,3)	
	Fehlende Wirksamkeit	14 (13,3)	
	Andere Gründe	2 (1,9)	
<p>a: Für off-chart wurde zur Standardisierung der Sehschärfe-Daten verschiedener Ärzte der Wert 1,8 logMAR festgelegt. Ein Auge wurde ausgeschlossen, da die Sehschärfe aufgrund eines Unfalls verloren ging.  LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens;  SD: Standardabweichung</p>			

## PAROS

Tabelle 4-83: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie PAROS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Variable	Statistik/Kategorie	Efficacy-Population <sup>a</sup>	Safety-Population
<b>Patienten</b>	N (%)	215	224
<b>Geschlecht, N (%)</b>	Weiblich	48 (22,3)	50 (22,3)
	Männlich	167 (77,7)	174 (77,7)

Variable	Statistik/Kategorie	Efficacy-Population <sup>a</sup>	Safety-Population
<b>Alter in Jahren</b>	Mittelwert	37,1	36,8
	Median	32,7	32,2
	SD	17,4	17,4
	Min.	11,8	11,8
	Max.	82,2	82,2
<b>Geografische Region, N (%)</b>	Deutschland	111 (51,6)	114 (50,9)
	Rest von Europa	104 (48,4)	110 (49,1)
<b>Mutation, N (%)</b>	11778G>A	113 (52,6)	117 (52,2)
	3460A>G	30 (14,0)	32 (14,3)
	14484T>C	37 (17,2)	40 (17,9)
	Andere	35 (16,3)	35 (14,3)
<b>Zeit seit Krankheitsbeginn im ersten Auge (Monate)</b>	Mittelwert	68,5	67,9
	Median	30,8	30,5
	SD	99,4	97,8
	Min.	0,4	0,4
	Max.	591,8	591,8
<b>Zeit seit Krankheitsbeginn im zuletzt betroffenen Auge (Monate)</b>	Mittelwert	65,4	64,8
	Median	28,7	28,1
	SD	99,3	97,8
	Min.	0,2	0,2
	Max.	591,8	591,8
<b>Beste Sehschärfe bei Studienbeginn (logMAR)</b>	N	214	
	Mittelwert	0,94	
	Median	0,98	
	SD	0,64	
	Min.	-0,20	
	Max.	1,80	
<b>Umfang/Skala</b>	Off-chart	37 (17,2)	
	1,0 – 1,68	70 (32,8)	
	<1,0	107 (50,0)	

Variable	Statistik/Kategorie	Efficacy-Population <sup>a</sup>	Safety-Population
<b>Zeit auf Studienmedikation (Monate)</b>	Mittelwert	25,7	25,5
	Median	22,6	22,7
	SD	14,6	14,4
	Min.	0,2	0,2
	Max.	52,9	52,9
<b>Zeit in der Studie (Monate)</b>	Mittelwert	34,3	33,8
	Median	36,3	34,5
	SD	13,1	13,2
	Min.	3,9	3,9
	Max.	55,5	55,5
<b>Gründe für Abbruch der Studie, N (%)</b>	Gesamt		125 (55,8)
	Studie abgeschlossen		102 (45,5)
	Einschlusskriterium nicht erfüllt		2 (0,9)
	Lost-to-follow-up		8 (3,6)
	Einverständniserklärung zurückgezogen		5 (2,2)
	Tod		1 (0,4)
	Andere Gründe		7 (3,1)
<p>a: Die Efficacy-Population ist eingeschränkt auf Patienten, die mindestens eine Dosis Idebenon erhalten haben und mindestens eine post-Baseline-Messung hinsichtlich der Sehschärfe aufweisen. Im CSR wurden insgesamt zwölf Patienten aus einem Studienzentrum von den Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen, weil der Prüfer das Protokoll nicht einhielt und Bedenken hinsichtlich der Datenintegrität hatte. Im Dossier werden die Wirksamkeitsanalysen anhand der vollständigen Datenlage (inkl. des ausgeschlossenen Zentrums) dargestellt. Ergebnisse unter Ausschluss des Zentrums werden ergänzend im Anhang dargestellt.</p> <p>CSR: Clinical Study Report; LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; SD: Standardabweichung</p>			

## RHODOS-OFU

Tabelle 4-84: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie RHODOS-OFU – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Variable	Statistik/Kategorie	Idebenon	Placebo	Gesamt
<b>Patienten</b>	N <sup>a</sup>	39	19	58
<b>Alter (Jahre)</b>	Mittelwert	34,4	31,5	33,4
	Median	30,0	27,0	28,0
	SD	15,3	14,2	14,9
	Min.	14,0	14,0	14,0
	Max.	63,0	66,0	66,0



Variable	Statistik/Kategorie	Idebenon	Placebo	Gesamt
<b>Geschlecht</b> n (%)	Weiblich	5 (12,8)	3 (15,8)	8 (13,8)
	Männlich	34 (87,2)	16 (84,2)	50 (86,2)
<b>Abstammung</b> n (%)	Kaukasisch/Weiß	37 (94,9)	19 (100)	56 (96,6)
	Schwarz	1 (2,6)	0	1 (1,7)
	Andere	1 (2,6)	0	1 (1,7)
<b>Körpergröße</b>	Mittelwert	176,1	174,5	175,6
	Median	177,0	175,0	175,0
	SD	7,7	8,0	7,7
	Min.	157,0	152,0	152,0
	Max.	197,0	187,0	197,0
<b>Gewicht (kg)</b>	Mittelwert	74,8	74,2	74,6
	Median	74,0	74,0	74,0
	SD	14,5	13,9	14,2
	Min.	47,0	52,0	47,0
	Max.	110,0	95,0	110,0
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Mittelwert	24,1	24,3	24,2
	Median	24,2	24,4	24,2
	SD	4,3	4,1	4,2
	Min.	16,1	18,9	16,1
	Max.	32,8	31,2	32,8
<b>Zeit seit Ausbruch von LHON (Monate)</b>	Mittelwert	22	25	23
	Median	18	19	18
	SD	16	18	17
	Min.	3	2	2
	Max.	60	57	60
<b>Zeit seit Erkrankungsbeginn</b> n (%)	Weniger als 1 Jahr	16 (41,0)	6 (31,6)	22 (37,9)
	Mindestens 1 Jahr	23 (59,0)	13 (68,4)	36 (62,1)
<b>Mutation</b> n (%)	11778G>A	28 (71,8)	13 (68,4)	41 (70,7)
	3460A>G	5 (12,8)	4 (21,1)	9 (15,5)
	14484T>C	6 (15,4)	2 (10,5)	8 (13,8)
a: Anzahl an Patienten in der Efficacy-Population BMI: Body Mass Index; LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie; OFU: Open-Label Follow-Up; SD: Standardabweichung				

**Ishikawa 2021**

Tabelle 4-85: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie Ishikawa 2021 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Variable	Statistik/Kategorie	Efficacy Population
<b>Patienten</b>	N (%)	57
<b>Geschlecht, N (%)</b>	Weiblich	5 (8,8)
	Männlich	52 (91,2)
<b>Alter in Jahren</b>	Mittelwert	35,2
	SD	17,7
<b>Mutation, N (%)</b>	11778G>A	54 (94,7)
	3460A>G	1 (1,8)
	14484T>C	2 (3,5)
<b>Zeit seit Krankheitsbeginn im ersten Auge (Monate)</b>	Mittelwert	6,4
	SD	10,9
<b>Beste Sehschärfe bei Studienbeginn (logMAR)</b>	Mittelwert	1,29
	SD	0,62
LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; SD: Standardabweichung		

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Da mit der Zulassung von Idebenon erstmals eine Therapieoption mit nachgewiesener Wirksamkeit bei LHON zur Verfügung steht, ist die Durchführung weiterer placebo-kontrollierter Studien nach den allgemein anerkannten Grundsätzen der Medizinethik nicht vertretbar. Da außer Idebenon keine weitere Therapie mit Wirksamkeitsnachweis existiert, sind auch aktiv kontrollierte Studien nicht durchführbar. Somit besteht keine Möglichkeit, in der Indikation LHON weitere randomisierte Studien mit Idebenon durchzuführen. Die EMA erteilte daher die Zulassung unter der Auflage, zur Generierung von Langzeitdaten das laufende EAP fortzusetzen und eine historisch kontrollierte interventionelle Langzeitstudie (LEROS)

durchzuführen. Zudem wurde die Durchführung einer nicht-interventionellen, registerbasierten Unbedenklichkeitsstudie als Zulassungsaufgabe (PAROS) festgelegt (European Medicines Agency (EMA), 2015a). Die in diesem Abschnitt dargestellten weiteren Untersuchungen stellen die beste verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet LHON dar und entsprechen der Befristungsaufgabe des Beschlusses des G-BA. Die Studien bauen auf der Studie RHODOS auf und ergänzen diese durch Langzeitdaten.

### **LEROS vs. SNT-CRS-002**

Da, wie eingangs beschrieben, die Studie RHODOS keine vollumfassenden Daten lieferte und die Durchführung weiterer RCT nicht möglich ist, forderte die EMA aufgrund des dringenden therapeutischen Bedarfs und der schlechten Prognose von unbehandelten LHON-Patienten die Durchführung einer historisch kontrollierten interventionellen Langzeitstudie. Das Ziel dieser Studie ist die Sammlung weiterer Erkenntnisse über die langfristige Wirksamkeit von Idebenon, um so die Ergebnisse der Studie RHODOS um Langzeitdaten zu ergänzen. Als historische Kontrolle sollte dazu der bestehende CRS beibehalten und weitergeführt werden. Nach Ansicht der EMA stellt der CRS einen einzigartigen Datensatz dar, der ein besseres Verständnis des natürlichen Verlaufs der LHON-Erkrankung ermöglicht.

Die Studie LEROS mit der historischen Kontrolle SNT-CRS-002 ist Teil der Auflagen der EMA für die Zulassung von Idebenon unter außergewöhnlichen Umständen. Da der G-BA als Befristungsaufgabe explizit die Vorlage der von der EMA verlangten Evidenz fordert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b), ist die Studie LEROS vs. SNT-CRS-002 als bewertungsrelevant einzustufen.

Die Studie LEROS ist eine historisch kontrollierte, offene Interventionsstudie. Die externe historische Kontrollgruppe bildeten die Patienten des CRS SNT-CRS-002 gemeinsam mit den vorher erhobenen CRS-Daten (SNT-IR-006) ab. Die Daten der Studie SNT-IR-006 wurden mit den Daten der Studie SNT-CRS-002 zusammengeführt. Im Folgenden wird die historische Kontrollgruppe als SNT-CRS-002 bezeichnet. Das primäre Ziel der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Langzeitbehandlung mit Idebenon bei LHON. Hierzu wurde die Wirksamkeit von Idebenon in Bezug auf die Verbesserung oder Stabilisierung der Sehschärfe bei Patienten, die  $\leq 1$  Jahr nach Auftreten der Symptome mit Idebenon behandelt wurden, im Vergleich zu der externen natürlichen historischen Kontrollgruppe von Idebenon-naiven Patienten zu bewerten. Der primäre Endpunkt wurde zu Monat 12 ausgewertet.

Ein- und Ausschlusskriterien der beiden Studien (LEROS und CRS) sind hinreichend ähnlich, um einen Vergleich durchzuführen. Teilnahmeberechtigt für den historischen Vergleich waren jeweils Patienten  $\geq 12$  Jahre, bei denen eine der drei häufigsten LHON-verursachenden mtDNA-Mutationen (11778G>A, 3460A>G, 14484T>C) vorlag. Alle Patienten, die mindestens eine Visite  $12 \pm 3$  Monate nach Studienbeginn hatten, werden in die Analyse des primären Endpunktes einbezogen. Dieser Ansatz wurde gewählt, da es im Kontrolldatensatz keine vordefinierte Besuchsstruktur gab.

Für den Vergleich gegenüber der historischen externen Kontrollgruppe wird die mITT-Population der Studie LEROS herangezogen. Die mITT-Population entspricht der ITT-Population mit Einschränkung auf die Patienten mit einer der drei häufigsten Mutationen (11778G>A, 3460A>G, 14484T>C), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens eine post-Baseline-VA-Messung für den gegebenen Zeitraum aufweisen. Um Effekte für die gesamte Studienpopulation (Zielpopulation) gemäß den Anforderungen der VerfO des G-BA darstellen zu können, wurden die beiden im Studienprotokoll präspezifizierten Studienpopulationen (Patienten mit  $\leq 1$  Jahr nach Auftreten der Symptome und Patienten mit  $> 1$  Jahr nach Auftreten der Symptome) ohne weitere Adjustierung zusammengefasst (gepoolt). Die präspezifizierten Studienpopulationen werden zusätzlich als Teil der Subgruppenanalysen dargestellt.

Ergebnisse zur ITT-Population der Studie LEROS ohne Vergleich zu der historischen Kontrollgruppe werden getrennt nach Zeit seit Erkrankungsbeginn ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

Um die Vergleichbarkeit der Daten aus der historischen Kontrollgruppe und den Patienten der LEROS zu optimieren, wurde im Studienprotokoll ein Matching-Algorithmus für die primären und sekundären Endpunkte festgelegt. Der Matching-Algorithmus wurde von der EMA genehmigt. Dabei wurden insgesamt acht Datensätze erstellt, wobei die Zeit seit dem Auftreten der Symptome bei Studienbeginn sowie die Nachbeobachtungszeit berücksichtigt wurden.

### ***Matching***

Die EMA stellte bei der Zulassung von Idebenon fest, dass die relativ kurze Behandlungsdauer in der randomisierten kontrollierten Studie RHODOS zu Unsicherheiten bezüglich des Langzeitnutzens führte.

Aus medizinethischen Aspekten ist die Durchführung weiterer RCT nicht mehr vertretbar, deshalb erteilte die EMA die Zulassung 2015 unter der Auflage, Langzeitdaten zu generieren und eine historisch kontrollierte interventionelle Langzeitstudie durchzuführen. Als historische Kontrolle sollten dazu die bestehenden Fallberichtsammlungen (Case Record Surveys) beibehalten und weitergeführt werden.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens und den medizinischen Nutzen von Idebenon herzuleiten, wird in dem hier vorliegenden Dossier die beste verfügbare Evidenz dargestellt und ein nicht randomisierter Vergleich zwischen Idebenon und einer natürlichen Kontrollgruppe durchgeführt, in dem die Daten der externen natürlichen historischen Kontrollgruppe zu Vergleichszwecken herangezogen werden.

Allgemein kann die Verwendung historischer Daten mögliche Schwierigkeiten mit sich bringen, unter anderem das Fehlen methodischer Kohärenz bei der Erhebung von Follow-up- und Wirksamkeitsvariablen sowie die Nichtberücksichtigung weiterer Einflussfaktoren, die sich im Zeitverlauf ändern können (z. B. begleitende Therapiemaßnahmen, Wohnverhältnisse, Ernährung, Lebensweise). Eine speziell für diesen Zweck gegenübergestellte natürliche

Kontrollgruppe ist eine geeignete Möglichkeit, um die genannten Probleme adäquat zu berücksichtigen.

Die für die LEROS-Studie gewählte Lösung berücksichtigt eine natürliche Kontrollgruppe (Patienten aus den beiden Case Record Surveys SNT-IR-006 und SNT-CRS-002). Die Berücksichtigung von Patienten aus beiden Fallsammlungen maximiert die Zuverlässigkeit der verfügbaren Daten und liefert Stichproben mit vergleichbaren Merkmalen. Eine natürliche historische Kontrollgruppe mit Patienten, die unabhängig von der Studie LEROS aus multinationalen Zentren gewonnen und auf Basis der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie LEROS eingeschlossen wurden, ermöglicht eine konsistente, zufällige Stichprobengruppe von ausreichender Größe.

Das Matching-Verfahren befasst sich mit der Frage nach vergleichbaren Stichproben in Bezug auf bekannte Faktoren, die die Entwicklung der Krankheit beeinflussen. Um die Vergleichbarkeit von Patientendaten der historischen Kontrollgruppe und der LEROS-ITT-Population zu optimieren, werden prospektiv Teildatensätze aus der historischen Kontrollgruppe definiert.

Es wurden insgesamt acht Datensätze auf Basis des Matching-Algorithmus unter Berücksichtigung der Zeit seit Beginn der Symptome zu Baseline ( $\leq 1$  Jahr vs.  $> 1$  Jahr) und dem Follow-Up-Zeitraum der Analyse (6, 12, 18 vs. 24 Monate) erzeugt. Um das Matching der Augen aus der natürlichen historischen Kontrollgruppe zu optimieren, müssen die für das Matching ausgewählten Augen an der durchschnittlichen „Zeit seit Krankheitsbeginn“ der Augen der Patienten aus der Studie LEROS orientieren.

Wie sich in den demografischen Daten der Patienten der Studie LEROS und der historischen Kontrollgruppe zeigt, weisen die Patienten im LEROS- sowie im historischen Vergleichsarm ähnliche Merkmale auf. Dies ermöglicht es, vergleichende Aussagen hinsichtlich der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Idebenon im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe zu treffen.

### ***Baseline-Charakteristika***

Das mittlere Alter der ITT-Population der Studie LEROS liegt bei 34,1 Jahren. Der Anteil an männlichen Patienten liegt bei 73,5 %. Insgesamt 64,8 % der Patienten kommen aus Europa und 35,2 % der Patienten aus den USA. Die Zeit seit Ausbruch der LHON-Erkrankungen liegt in der ITT-Population im Mittel 18,3 Monate zurück und die Zeit seit Krankheitsbeginn im zuletzt betroffenen Auge 16,3 Monate. Der Anteil an Patienten mit 11778G>A-Mutation liegt bei 57,1 %, mit 3460A>G-Mutation bei 17,9 % und mit 14484T>C-Mutation bei 17,3 %.

In dem gepoolten Datensatz zu Monat 6, in welchem sowohl die Patienten mit  $\leq 1$  Jahr seit Beginn der Symptome, als auch die Patienten mit  $> 1$  Jahr seit Beginn der Symptome enthalten sind, liegt das mittlere Alter der Idebenon-Behandlungsgruppe bei 33,3 Jahre und in der dazugehörigen historischen Kontrollgruppe bei 32,0 Jahre. Der Anteil männlicher Patienten beträgt in den Behandlungsgruppen 73,5 %, bzw. 78,4 % in der historischen Kontrollgruppe. Die Zeit seit Ausbruch der LHON-Erkrankungen liegt bei Patienten der Idebenon-

Behandlungsgruppe im Mittel 18,7 Monate zurück, in der historischen Kontrollgruppe sind es 9,0 Monate. Der Anteil an Patienten mit 11778G>A-Mutation liegt bei 61,4 % im Idebenon-Arm, bzw. 74,3 % in der historischen Kontrollgruppe, mit 3460A>G-Mutation bei 20,5 %, bzw. 13,0 % und mit 14484T>C-Mutation bei 18,1 %, bzw. 12,6 %.

Für Patienten, die in dem Datensatz zu Monat 12 eingeschlossen sind, liegt das mittlere Alter der Idebenon-Behandlungsgruppe bei 33,8 Jahre und in der dazugehörigen historischen Kontrollgruppe bei 31,4 Jahre. Der Anteil männlicher Patienten beträgt in den Behandlungsgruppen 72,8 %, bzw. 81,1 %. Die Zeit seit Ausbruch der LHON-Erkrankungen liegt bei Patienten der Idebenon-Behandlungsgruppe im Mittel 18,4 Monate zurück, in der historischen Kontrollgruppe sind es 11,7 Monate. Der Anteil an Patienten mit 11778G>A-Mutation liegt bei 60,5 % im Idebenon-Arm, bzw. 72,3 % in der historischen Kontrollgruppe, mit 3460A>G-Mutation bei 19,7 %, bzw. 15,1 % und mit 14484T>C-Mutation bei 19,7 %, bzw. 12,6 %.

Für Patienten, die in den Datensatz zu Monat 24 eingeschlossen sind, liegt das mittlere Alter der Idebenon-Behandlungsgruppe bei 34,1 Jahre und in der dazugehörigen historischen Kontrollgruppe bei 29,9 Jahre. Der Anteil männlicher Patienten beträgt in den Behandlungsgruppen 74,6 %, bzw. 84,0 %. Die Zeit seit Ausbruch der LHON-Erkrankungen liegt bei Patienten der Idebenon-Behandlungsgruppe im Mittel 18,1 Monate zurück, in der historischen Kontrollgruppe sind es 15,1 Monate. Der Anteil an Patienten mit 11778G>A-Mutation liegt bei 59,8 % im Idebenon-Arm, bzw. 62,7 % in der historischen Kontrollgruppe, mit 3460A>G-Mutation bei 21,3 %, bzw. 21,3 % und mit 14484T>C-Mutation bei 18,9 %, bzw. 16,0 %.

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie LEROS und der historischen Kontrollgruppe auf den deutschen Versorgungskontext ist aus folgenden Gründen gewährleistet: Das Alter bei Erkrankungsbeginn bei LHON liegt meist zwischen 15 bis 35 Jahren (Priglinger et al., 2019). Das Durchschnittsalter der Patienten in der Studie LEROS liegt bei etwa 34 Jahren, in der Kontrollgruppe bei etwa 32 Jahren. Männer sind deutlich häufiger von LHON betroffen als Frauen (Gallenmüller & Klopstock, 2014; Priglinger et al., 2019); in der Studie LEROS sind 73 % und in der Kontrollgruppe 80 % der Patienten männlich. Die Studie LEROS wurde in Europa und den USA durchgeführt, etwa 65 % der Patienten wurden in Europa behandelt. In der Kontrollgruppe befanden sich alle Zentren in der EU oder den USA. Etwa 90 % der von LHON Betroffenen tragen eine der drei primären Mutationen: m.11778G>A (60-75 %), m.14484T>C (10-20 %), m.3460G>A (10-20 %) (Priglinger et al., 2019). Die Verteilung der Mutationen in der Studie LEROS ist sehr ähnlich: m.11778G>A (57 %), m.14484T>C (17 %), m.3460G>A (18 %), in der historischen Kontrollgruppe ebenfalls: m.11778G>A (74 %), m.14484T>C (13 %), m.3460G>A (13 %). Die Dosierung von Idebenon in der Studie LEROS entsprach den Vorgaben der deutschen Fachinformation (Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH, 2020).

Aufgrund der Ähnlichkeit zwischen der Patientenpopulation der Studie LEROS und der historischen Kontrollgruppe sowie der Übereinstimmung der Behandlung in der Studie LEROS mit dem deutschen Therapiealltag sind die Ergebnisse sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

### **SNT-EAP-001**

Das Expanded-Access-Programm (EAP) ist eine international durchgeführte Untersuchung. Es wurde etabliert, um aufgrund des großen therapeutischen Bedarfs Patienten auf Nachfrage den Zugang zu Idebenon zur Behandlung der LHON schon vor der Zulassung zu ermöglichen und um Informationen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis der Idebenon-Therapie zu generieren. Diese sollten die Ergebnisse der Studie RHODOS mit Langzeitdaten aus dem Behandlungsalltag ergänzen und für das Zulassungsverfahren herangezogen werden. Durchgeführt wird die Behandlung unter persönlicher Aufsicht approbierter Ärzte und unter den länderspezifischen Regularien. Alle Patienten erhielten Idebenon (für gewöhnlich 900 mg/Tag) und es gab keine Kontrollgruppe. Die Sehschärfe wurde bei regelmäßigen (in der Regel dreimonatlichen) Klinikbesuchen beurteilt und Santhera auf speziellen Berichtsformularen mitgeteilt. Unerwünschte Ereignisse wurden dokumentiert, sobald sie von den Patienten gemeldet wurden.

Das SNT-EAP-001 wird international durchgeführt, um Patienten auf Nachfrage den Zugang zu Idebenon zur Behandlung der LHON unabhängig vom Zulassungsstatus zu ermöglichen. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten mit CRR vom Nadir hinsichtlich der Sehschärfe.

Endpunkte hinsichtlich der Wirksamkeit werden anhand der LHON- und der Efficacy-Population analysiert. In der LHON-Population sind alle Patienten enthalten, die mindestens eine Dosis Idebenon erhielten und Wirksamkeitsdaten von mindestens einer post-Baseline-Visite haben. In der Efficacy-Population sind lediglich Patienten mit einer der drei Hauptmutationen eingeschlossen, bei denen die Zeit seit dem Auftreten der Erkrankung am zuletzt betroffenen Auge bei Studienbeginn weniger als 12 Monate betrug und die mindestens eine post-Baseline-Visite vorweisen können. Im vorliegenden Dossier werden für die Wirksamkeitsendpunkte die LHON-Population herangezogen. Analysen zur Sicherheit werden anhand der Safety-Population analysiert, die alle Patienten enthält, die mindestens eine Dosis Idebenon erhalten haben.

In der LHON-Population lag das mittlere Alter der Patienten bei 30,8 Jahren. 78,1 % der Patienten waren männlich. Die häufigste vorkommende mtDNA-Mutation war 11778G>A (58,1 %), gefolgt von 3460A>G (17,1 %) und 14484T>C (16,2 %). Im Mittel lag der Krankheitsbeginn des zuerst betroffenen Auges 10,6 Monate zurück und der Krankheitsbeginn des zuletzt betroffenen Auges 7,4 Monate. Die mittlere beste Sehschärfe lag zu Studienbeginn bei 1,16 logMAR. 17,1 % der Patienten waren zu Studienbeginn off-chart, 49,5 % der Patienten hatten eine Sehschärfe zwischen 1,0 – 1,68 logMAR und 33,3 % der Patienten hatten eine beste Sehschärfe <1,0 logMAR.

Insgesamt haben 48 Patienten (45,7 %) die Studie vorzeitig abgebrochen. Bei 15 Patienten (14,3 %) war der Grund Lost-to-follow-up. Bei sieben Patienten (6,7 %) war die Genesung der Grund für den vorzeitigen Abbruch, bei acht Patienten (7,6 %) hatte sich der Zustand stabilisiert. 14 Patienten (13,3 %) gaben als Grund fehlende Wirksamkeit an.

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie SNT-EAP-001 auf den deutschen Versorgungskontext ist aus folgenden Gründen gewährleistet: Das Alter bei Erkrankungsbeginn bei LHON liegt meist zwischen 15 bis 35 Jahren (Priglinger et al., 2019), das Durchschnittsalter der Patienten in der Studie SNT-EAP-001 liegt bei etwa 30 Jahren. Männer sind deutlich häufiger von LHON betroffen als Frauen (Gallenmüller & Klopstock, 2014; Priglinger et al., 2019), in der Studie SNT-EAP-001 sind 78 % der Patienten männlich. Etwa 78 % der Patienten wurden in europäischen Ländern behandelt. Etwa 90 % der von LHON Betroffenen tragen eine der drei primären Mutationen: m.11778G>A (60-75 %), m.14484T>C (10-20 %), m.3460G>A (10-20 %) (Priglinger et al., 2019). Die Verteilung der Mutationen in der Studie SNT-EAP-001 ist sehr ähnlich: m.11778G>A (57 %), m.14484T>C (15 %), m.3460G>A (16 %). Die Dosierung von Idebenon entspricht den Vorgaben der deutschen Fachinformation (Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH, 2020).

Aufgrund der großen Übereinstimmung zwischen der Patientenpopulation und der Behandlung in der Studie SNT-EAP-001 mit dem deutschen Therapiealltag sind die Ergebnisse sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

### **PAROS**

Die Studie PAROS ist eine multizentrische, prospektive, nicht-interventionelle Post-authorisation Safety Study (PASS) bei Patienten, die Idebenon zur Behandlung von LHON erhalten. Das primäre Ziel der Studie war die Bewertung des langfristigen Sicherheitsprofils von Idebenon bei der Behandlung von Patienten mit LHON unter den Bedingungen der klinischen Routineversorgung. Da es keine feste Visitenstruktur in der Studie PAROS gab, ist eine Analyse der Ergebnisse zu genauen Zeitpunkten nach Studienbeginn nicht sinnvoll. Stattdessen werden die Endpunkte zur jeweils letzten Visite (im Median 26,6 Monate nach Studienbeginn) eines Patienten im Vergleich zu Studienbeginn bzw. Nadir betrachtet.

Primäre Endpunkte der Studie waren die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (UESI), UE, SUE sowie behandlungsbedingte UE und SUE. In die Studie wurden sowohl Idebenon-vorbehandelte Patienten, als auch nicht mit Idebenon vorbehandelte Patienten eingeschlossen.

Die Studie PAROS ist Teil der Auflagen der EMA für die Zulassung von Idebenon unter außergewöhnlichen Umständen. Da der G-BA als Befristungsaufgabe explizit die Vorlage der von der EMA verlangten Evidenz fordert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b), ist die Studie PAROS als bewertungsrelevant einzustufen.



Im Rahmen dieser Studie wurden keine Medikamente direkt zur Verfügung gestellt. Idebenon wurde über die üblichen Handelskanäle bezogen. Posologie und Art der Verabreichung sind in den entsprechenden Abschnitten der genehmigten Fachinformation angegeben.

Im klinischen Studienbericht wurden insgesamt zwölf Patienten aus einem Studienzentrum von den Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen, weil der Prüfarzt das Protokoll nicht einhielt und Bedenken hinsichtlich der Datenintegrität hatte. Im Dossier werden die Wirksamkeitsanalysen anhand der vollständigen Datenlage (inkl. des ausgeschlossenen Zentrums) dargestellt. Ergebnisse unter Ausschluss des Zentrums werden ergänzend im Anhang 4-G dargestellt. Das primäre Studienziel der Studie PAROS war die Erhebung von Sicherheitsdaten, welche auf Basis der Safety-Population dargestellt werden.

In der Efficacy-Population der Studie PAROS liegt das mittlere Alter der Patienten bei 37,1 Jahren. 77,7 % der Patienten sind männlich. Die häufigste vorkommende mtDNA-Mutation ist 11778G>A (52,6 %), gefolgt von 14484T>C (17,2 %) und 3460A>G (14,0 %). Bei 16,3 % der Patienten ist der Mutationstyp ein anderer. Im Mittel liegt der Krankheitsbeginn des zuerst betroffenen Auges 68,5 Monate zurück und der Krankheitsbeginn des zuletzt betroffenen Auges 65,4 Monate. Die mittlere beste Sehschärfe liegt bei 0,94 logMAR. 17,2 % der Patienten sind off-chart, 32,8 % der Patienten haben eine Sehschärfe zwischen 1,0 – 1,68 logMAR und 50,0 % der Patienten haben eine beste Sehschärfe <1,0 logMAR.

Die mittlere Behandlungszeit beträgt 25,7 Monate, die mittlere Zeit in der Studie 34,4 Monate. Insgesamt haben 125 Patienten (55,8 %) die Studie vorzeitig abgebrochen, bzw. abgeschlossen: 102 Patienten (45,5 %) haben die Studie abgeschlossen und 23 Patienten (10,3 %) die Studie abgebrochen. Häufigster Grund war Lost-to-follow-up.

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie PAROS auf den deutschen Versorgungskontext ist aus folgenden Gründen gewährleistet: Das Alter bei Erkrankungsbeginn bei LHON liegt meist bei 15 bis 35 Jahren (Priglinger et al., 2019), das Durchschnittsalter der Patienten in der Studie PAROS liegt bei etwa 35 Jahren. Männer sind deutlich häufiger von LHON betroffen als Frauen (Gallenmüller & Klopstock, 2014; Priglinger et al., 2019), in der Studie PAROS sind 78 % der Patienten männlich. Die Studie wurde in sechs westeuropäischen Industrieländern durchgeführt, etwa 51 % der Patienten wurden in Deutschland behandelt. Etwa 90 % der von LHON Betroffenen tragen eine der drei primären Mutationen: m.11778G>A (60-75 %), m.14484T>C (10-20 %), m.3460G>A (10-20 %) (Priglinger et al., 2019). Die Verteilung der Mutationen in der Studie PAROS ist sehr ähnlich: m.11778G>A (52 %), m.14484T>C (18 %), m.3460G>A (14 %). Die Dosierung von Idebenon entspricht den Vorgaben der deutschen Fachinformation (Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH, 2020).

Aufgrund der großen Übereinstimmung zwischen der Patientenpopulation und der Behandlung in der Studie PAROS mit dem deutschen Therapiealltag sind die Ergebnisse sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

## **RHODOS-OFU**

Die Studie RHODOS-OFU (SNT-II-003-OFU) ist eine Follow-up-Beobachtungsstudie mit einer einzelnen Nachuntersuchung von Teilnehmern der Studie RHODOS. Der Zweck dieser Nachbeobachtung ist die Bestimmung der Sehschärfe der RHODOS-Patienten zu einem späteren Zeitpunkt, um sie mit den Ergebnissen der Studie RHODOS zu vergleichen und zu untersuchen, inwieweit sich die Sehschärfe nach Studienabschluss (ohne die Weiterführung der Behandlung mit Idebenon, bzw. Placebo) verändert hat. Das primäre Ziel ist die Bestimmung des aktuellen logMAR-Wertes der Sehschärfe bei LHON-Patienten, die an der Studie RHODOS teilgenommen hatten. Die aktuellen Werte aus der Nachuntersuchung wurden mit denen aus der 2. Untersuchung (Studienbeginn) und denen der 5. Untersuchung (Woche 24) oder der Abschlussuntersuchung aus der Studie RHODOS verglichen. Es wurden 60 Teilnehmer der Studie RHODOS (70,7 %) eingeschlossen, wobei von 58 Patienten (39 Patienten im Idebenon-Arm und 19 Patienten im Placebo-Arm) Daten zu Sehschärfe-Endpunkten vorliegen.

Da in der Studie keine Studienmedikation verabreicht wurde, gibt es keine Kontrollgruppe. Bei der Analyse der Sehschärfe aus dieser einmaligen Beobachtungsstudie wird jedoch berücksichtigt, ob die Patienten in der Studie RHODOS zuvor Placebo oder Idebenon erhalten hatten.

Die demografischen sowie krankheitsspezifischen Charakteristika sind in der Idebenon-Gruppe und in der Placebo-Gruppe vergleichbar. Durch den Übergang der Patienten von der Studie RHODOS in Studie RHODOS-OFU ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede in den demografischen Daten. Das mittlere Alter liegt in der Idebenon-Gruppe bei 34,4 Jahre und in der Placebo-Gruppe bei 31,5 Jahre. Der Anteil männlicher Patienten beträgt in beiden ehemaligen Behandlungsgruppen 87,2 %, bzw. 84,2 %. Der Anteil an Patienten mit 11778G>A-Mutation liegt bei 71,8 % im Idebenon-Arm, bzw. 68,4 % im Placebo-Arm, mit 14484T>C-Mutation bei 15,4 %, bzw. 10,5 % und mit 3460A>G-Mutation bei 12,8 %, bzw. 21,1 %. Bei 59,0 % der Patienten im Idebenon-Arm, bzw. bei 68,4 % der Patienten im Placebo-Arm besteht die Erkrankung seit mindestens 1 Jahr.

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie RHODOS-OFU auf den deutschen Versorgungskontext ist aus folgenden Gründen gewährleistet: Das Alter bei Erkrankungsbeginn bei LHON liegt meist zwischen 15 bis 35 Jahren (Priglinger et al., 2019), das Durchschnittsalter der Patienten in der Studie RHODOS-OFU liegt bei etwa 33 Jahren. Männer sind deutlich häufiger von LHON betroffen als Frauen (Gallenmüller & Klopstock, 2014; Priglinger et al., 2019), in der Studie RHODOS-OFU sind 86 % der Patienten männlich. Die Studie wurde in den westlichen Industrieländern Deutschland, Großbritannien und Kanada durchgeführt. 97,5 % der Patienten sind kaukasischer Abstammung. Etwa 90 % der von LHON Betroffenen tragen eine der drei primären Mutationen: m.11778G>A (60-75 %), m.14484T>C (10-20 %), m.3460G>A (10-20 %) (Priglinger et al., 2019). Die Verteilung der Mutationen in der Studie RHODOS-OFU ist sehr ähnlich: m.11778G>A (74 %), m.14484T>C (14 %), m.3460G>A (16 %).

Aufgrund der großen Übereinstimmung zwischen der Patientenpopulation in der Studie RHODOS-OFU mit Patienten aus dem deutschen Therapiealltag sind die Ergebnisse sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

### **Ishikawa 2021**

Die Studie wurde über die Literaturrecherche identifiziert und es steht ausschließlich die Publikation zur Verfügung. Es handelte sich um eine prospektive, interventionelle, nicht vergleichende Studie, die darauf abzielt, die Wirkung und Sicherheit von Idebenon bei japanischen Patienten mit LHON zu überprüfen. Die Werte zu Studienbeginn wurden mit denen aus den Nachuntersuchungen 24 und 48 Wochen nach Medikamentengabe verglichen.

In der Population lag das mittlere Alter der Patienten bei 35,2 Jahren. 91,2 % der Patienten waren männlich. Die häufigste vorkommende mtDNA-Mutation war 11778G>A (94,7 %), gefolgt von 14484T>C (3,5 %) und 3460A>G (1,8 %). Im Mittel lag der Krankheitsbeginn des zuerst betroffenen Auges 76,8 Monate zurück.

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

Folgende Gemeinsamkeiten mit dem deutschen Therapiealltag sprechen für die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie Ishikawa 2021 auf den deutschen Versorgungskontext: Das Alter bei Erkrankungsbeginn bei LHON liegt meist bei 15 bis 35 Jahren (Priglinger et al., 2019), das Durchschnittsalter der Patienten in der Studie Ishikawa 2021 liegt bei etwa 35 Jahren. Männer sind deutlich häufiger von LHON betroffen als Frauen (Gallenmüller & Klopstock, 2014; Priglinger et al., 2019), in der Studie Ishikawa 2021 sind 91 % der Patienten männlich. Die Dosierung von Idebenon entspricht den Vorgaben der deutschen Fachinformation (Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH, 2020).

Unterschiede zeigen sich in der Region – die Studie wurde in Japan durchgeführt – und in der Verteilung der Mutationen: in der Studie Ishikawa 2021 hatten etwa 95 % der Patienten die Mutation m.11778G>A.

#### 4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-86: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
LEROS vs. SNT-CRS-002	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
RHODOS-OFU	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
SNT-EAP-001	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
PAROS	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
Ishikawa 2021	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für alle vorliegenden Studien wird das Verzerrungspotenzial als hoch angesehen. Die genannten Studien weisen ein offenes Studiendesign auf, dies bedeutet, dass sowohl Patienten als auch Behandler unverblindet waren. Die Patienten der Studie LEROS wurden gegenüber einer externen historischen Kontrollgruppe der Studie SNT-CRS-002 verglichen. In den weiteren Studien RHODOS-OFU, SNT-EAP-001, PAROS und Ishikawa 2021 gab es keine Kontrollgruppe. Die Studie RHODOS-OFU stellt eine Follow-Up-Studie der RCT RHODOS dar. Im Rahmen der Studie RHODOS-OFU wurde bei der Analyse der Sehschärfe jedoch berücksichtigt, ob die Patienten in der Studie RHODOS zuvor Placebo oder Idebenon erhalten hatten.

Trotz des auf die Einzelstudien bezogenen großen Verzerrungspotenzials ist bei Betrachtung der Evidenz in ihrer Gesamtheit die Aussagekraft hoch. Das klinische Studienprogramm stellt einen bedeutenden wissenschaftlichen Fortschritt für den Erkenntnisgewinn über die LHON-Erkrankung dar. Es liegen sowohl interventionelle Studien als auch solche aus dem Behandlungsalltag vor, deren Daten von insgesamt 885 LHON-Patienten stammen und sich gegenseitig ergänzen.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Veränderung der besten Sehschärfe	Veränderung der Sehschärfe beider Augen/des besten Auges	Anteil Patienten bzw. Augen mit Verbesserung von off-chart zu on-chart	Anteil Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe
LEROS vs. SNT-CRS-002	ja	ja	ja	ja
SNT-EAP-001	ja	ja	ja	ja
PAROS	ja	ja	ja	ja
RHODOS-OFU	ja	ja	ja	ja
Ishikawa 2021	nein	nein	nein	nein
Studie	Anteil Patienten bzw. Augen mit CRR/CRS/CRB/CRW	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit und Verträglichkeit	
LEROS vs. SNT-CRS-002	ja	nein	ja	
SNT-EAP-001	ja	nein	ja	
PAROS	ja	nein	ja	
RHODOS-OFU	nein	ja	ja	
Ishikawa 2021	ja	nein	nein*	
<p>*: In der Studie Ishikawa 2021 wurden im Rahmen der Darstellung der Ergebnisse zu Sicherheit und Verträglichkeit lediglich Laborparameter berichtet. Auf eine Darstellung dieser Ergebnisse in Modul 4 wird deshalb verzichtet.  CRB: Klinisch relevanter Vorteil; CRR: Klinische relevante Verbesserung; CRS: Case Record Survey; CRW: Klinisch relevante Verschlechterung; OFU: Open-Label Follow-Up</p>				

#### 4.3.2.3.3.1 Endpunkte – Weitere Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1.1 Veränderung der besten Sehschärfe – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Operationalisierung von „Veränderung der besten Sehschärfe“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LEROS vs. SNT-CRS-002	<p>Die Bewertung der Sehschärfe erfolgte in der Studie LEROS mittels ETDRS-Sehprobentafel zu jeder Visite (Studienbeginn, Monat 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 und Nachbeobachtung). In der Studie SNT-CRS-002 erfolgte die Erfassung der Sehschärfe gemäß der klinischen Routinepraxis mittels ETDRS-Sehprobentafel bzw. Snellen-Sehprobentafel.</p> <p>Für Patienten mit besonders schwacher Sehleistung („off-chart“) wurde der Wert 1,8 logMAR imputiert.</p> <p>Es wurde die Veränderung der besten Sehschärfe von Studienbeginn zu Monat 6, 12 und 24 berechnet und dabei sowohl Veränderungen innerhalb der, als auch zwischen den Behandlungsgruppen bewertet.</p> <p>In der Studie SNT-CRS-002 gilt die erste Messung der Sehschärfe nach Auftreten der Symptome als der Wert zu Studienbeginn. Für die Vergleiche mit der Studie LEROS werden jeweils die Messungen herangezogen, die dem entsprechenden Zeitfenster am nächsten liegen (<math>\pm 3</math> Monate).</p> <p>Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen wurden auf Basis eines MMRM kalkuliert. Die MWD wurde anhand eines gemischten Modells geschätzt, welches Behandlungsgruppe, Geschlecht, Sehschärfe zu Studienbeginn und Mutation als Faktoren berücksichtigte.</p>
SNT-EAP-001	<p>Zu jeder Visite eines Patienten (gemäß der klinischen Routinepraxis zu Studienbeginn und danach alle 3 Monate) wurde die best-korrigierte Sehschärfe der Augen mittels ETDRS-Sehprobentafel oder Snellen-Sehprobentafel untersucht. Für Patienten mit besonders schwacher Sehleistung („off-chart“) wurde der Wert 1,8 logMAR imputiert.</p> <p>Es wurde die Veränderung der besten Sehschärfe von Studienbeginn zu Monat 6, 12, 18, 24, 30, 36, 48 und 60 berechnet. Die Ergebnisse zu Monat 48 und 60 werden ergänzend in Anhang 4G dargestellt.</p>
PAROS	<p>Zu jeder Visite eines Patienten (gemäß der klinischen Routinepraxis) wurde die Sehschärfe der Augen mittels ETDRS-Sehprobentafel oder Snellen-Sehprobentafel untersucht. Für Patienten mit besonders schwacher Sehleistung („off-chart“) wurde der Wert 1,8 logMAR imputiert.</p> <p>Es wurde die Veränderung der besten Sehschärfe von Studienbeginn bis Nadir, Studienbeginn bis letzte Visite und Nadir bis letzte Visite berechnet.</p>
RHODOS-OFU	<p>Zu jeder Visite der Studie RHODOS sowie zur Follow-Up-Visite der Studie RHODOS-OFU wurde die Sehschärfe der Augen mittels ETDRS-Sehprobentafel untersucht.</p> <p>Für Patienten mit besonders schwacher Sehleistung („off-chart“) wurden die folgenden Regeln angewandt, um numerische oder semi-quantitative (off-chart) logMAR-Werte zu erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fingerzählen: 2,0 logMAR</li> <li>• Handbewegung: 2,3 logMAR</li> <li>• Lichtwahrnehmung: 2,6 logMAR.</li> </ul> <p>Es wurde die Veränderung der besten Sehschärfe von Woche 24 zur Nachuntersuchung berechnet und dabei sowohl Veränderungen innerhalb der, als auch zwischen den Behandlungsgruppen bewertet.</p> <p>Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen wurden auf Basis eines MMRM kalkuliert. Das Modell umfasste den Wert zu Studienbeginn aus der Studie RHODOS als Kovariante. Feste Faktoren bildeten die Behandlungsgruppe, mtDNA-Mutation, Zeit seit Erkrankungsbeginn,</p>

	Visite sowie die Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe. Es wurden dabei nur die Werte der Patienten berücksichtigt, die in die Follow-up-Beobachtungsstudie RHODOS-OFU eingeschlossen wurden.
Ishikawa 2021	Nicht berichtet
<p>Weitere Details zur Operationalisierung sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p> <p>ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; mtDNA: Mitochondriale Desoxyribonukleinsäure; OFU: Open-Label Follow-Up</p>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Endpunkte des Vergleichs der Studie LEROS mit der historischen Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) gelten aufgrund des offenen Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Endpunkte der Studien SNT-EAP-001 und PAROS sind aufgrund des Studiendesigns (einarmig, nicht kontrolliert) ebenfalls als potenziell hoch verzerrt einzustufen. Die Studie RHODOS-OFU ist als nicht randomisierte Follow-Up-Untersuchung ohne kontrollierte Intervention gelaufen. Da es allerdings keine signifikanten Unterschiede in den demografischen Merkmalen zur Studie RHODOS gibt, ist davon auszugehen, dass die Studie RHODOS-OFU repräsentativ für die Studie RHODOS ist. Daher ist für Endpunkte der Studie RHODOS-OFU von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. In allen Studien wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

**Vergleichende Studie**

Tabelle 4-89: Veränderung der besten Sehschärfe in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon			Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002)			MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert
	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	adjustierte Veränderung [95 %-KI] (adjustierte Veränderung in Buchstaben)	N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	adjustierte Veränderung [95 %-KI] (adjustierte Veränderung in Buchstaben)		
<b>Veränderung der besten Sehschärfe im Vergleich zu Studienbeginn</b>								
Monat 6	166	1,18 (0,59)	-0,01 [-0,09, 0,06] (0 Buchstaben)	313	1,09 (0,60)	0,15 [0,08, 0,21] (-7 Buchstaben)	-0,16 [-0,24; -0,07] (8 Buchstaben)  SMD [95 %-KI]: -0,35 [-0,54; -0,17]	0,0002
Monat 12	147	1,17 (0,58)	-0,10 [-0,19, -0,01] (+5 Buchstaben)	202	1,15 (0,58)	0,01 [-0,08, 0,10] (0 Buchstaben)	-0,11 [-0,21; 0,00] (5 Buchstaben)  SMD [95 %-KI]: -0,22 [-0,43; -0,01]	0,0443
Monat 24	122	1,17 (0,57)	-0,15 [-0,26, -0,05] (+7 Buchstaben)	97	1,14 (0,57)	-0,10 [-0,21, 0,02] (+5 Buchstaben)	-0,06 [-0,19; 0,07] (3 Buchstaben)	0,3897
<p>a: Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen wurden auf Basis eines MMRM kalkuliert. Die MWD wurde anhand eines gemischten Modells geschätzt, welches Behandlungsgruppe, Geschlecht, Sehschärfe zu Studienbeginn und Mutation als Faktoren berücksichtigte.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>								

Hinsichtlich der Veränderung der besten Sehschärfe zeigte sich nach 6 Monaten für behandelte LHON-Patienten eine mittlere Verbesserung von 0,01 logMAR (entspricht 0 Buchstaben) und für unbehandelte LHON-Patienten eine mittlere Verschlechterung um 0,15 logMAR (entspricht 7 Buchstaben). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Idebenon-Gruppe (MWD [95 %-KI]: -0,16 [-0,24; -0,07]; p=0,0002). Nach 12 Monaten zeigte sich für behandelte LHON-Patienten eine mittlere Verbesserung um 0,10 logMAR (entspricht 5 Buchstaben) und für unbehandelte LHON-Patienten eine Verschlechterung um 0,01 logMAR (entspricht 0 Buchstaben). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Idebenon-Gruppe (MWD [95 %-KI]: -0,11 [-0,21; 0,00]; p=0,0443). Nach 24 Monaten zeigte



sich für behandelte LHON-Patienten eine mittlere Verbesserung um 0,15 logMAR (entspricht 7 Buchstaben), für unbehandelte LHON-Patienten um 0,10 logMAR (entspricht 5 Buchstaben). Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95 %-KI]: -0,06 [-0,19; 0,07];  $p=0,3897$ ).

Für LHON-Patienten ist es relevant ihre beste Sehschärfe abhängig von ihrem Krankheitsstadium zu erhalten und/oder zu verbessern, da das Auge mit der besten Sehschärfe die Sehleistung trägt und somit für das alltägliche Leben bedeutsam ist. Das Befinden des Patienten richtet sich also nach der Sehfähigkeit seines besseren Auges. Die mittlere beste Sehschärfe liegt für beide Studienarme zum jeweiligen Zeitpunkt oberhalb der Grenze zur hochgradigen Sehbehinderung, d. h. ‚Blind laut WHO‘ ( $>1,3$  logMAR/Dezimal: 0,05). Im Vergleich zu unbehandelten LHON-Patienten haben behandelte LHON-Patienten im Mittel eine geringere Tendenz eine Verringerung der besten Sehschärfe zu erfahren und haben einen tendenziell höheren Vorteil von einer Verbesserung der besten Sehschärfe nach Langzeittherapie (Monat 12 und 24) zu profitieren. Unbehandelte LHON-Patienten haben im Mittel eine Tendenz eine spontane Verbesserung der besten Sehschärfe ausschließlich zu Monat 24 zu erreichen.

### **Einarmige Studie**

Tabelle 4-90: Beste Sehschärfe über die Zeit in SNT-EAP-001 – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon	
	N	Wert MW (SD)
<b>Beste Sehschärfe</b>		
Studienbeginn	105	1,16 (0,55)
Nadir	105	1,40 (0,46)
Letzte Visite <sup>a</sup>	105	1,09 (0,66)

a: Die letzte Visite der Patienten fand im Median 23,2 Monate nach Studienbeginn statt.  
MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung

Die mittlere beste Sehschärfe lag bei behandelten Patienten der Studie EAP zu Studienbeginn bei 1,16 logMAR. Zum Nadir lag die mittlere Sehschärfe der Patienten bei 1,40 logMAR, zur letzten Visite (im Median 23,2 Monate nach Studienbeginn) bei 1,09 logMAR. Insgesamt zeigt sich zum Zeitpunkt der letzten Visite eine Verbesserung der Sehschärfe im Vergleich zu Studienbeginn bzw. Nadir.

Tabelle 4-91: Veränderung der besten Sehschärfe in SNT-EAP-001 – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon		
	N <sup>a</sup>	MW (SD) zu Studienbeginn <sup>b</sup> (in logMAR)	adjustierte Veränderung <sup>c</sup> [95 %-KI] (adjustierte Veränderung in Buchstaben)
<b>Veränderung der besten Sehschärfe im Vergleich zu Studienbeginn</b>			
Monat 6	66	1,15 (0,54)	0,06 [-0,08; 0,20] (-3 Buchstaben)
Monat 12	75	1,15 (0,57)	-0,02 [-0,16; 0,12] (+1 Buchstabe)
Monat 24	41	1,18 (0,59)	-0,18 [-0,33; -0,04] (+9 Buchstaben)
Monat 30	21	1,12 (0,62)	-0,17 [-0,33; -0,04] [+8 Buchstaben]
Monat 36	20	1,01 (0,54)	-0,18 [-0,35; 0,00] [+9 Buchstaben]

a: Anzahl an Patienten mit vorliegendem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt.  
b: Wert zu Studienbeginn für Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt einen vorliegenden Wert aufweisen.  
c: Berechnung mittels MMRM  
KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Die beste Sehschärfe verbesserte sich über den Studienverlauf kontinuierlich. Von Studienbeginn bis Monat 24 verbesserte sich die beste Sehschärfe der behandelten Patienten im Mittel um 0,18 logMAR. Dies entspricht einer Verbesserung um 9 Buchstaben. Bis Monat 36 verbesserte sich die beste Sehschärfe ebenfalls um 0,18 logMAR.

Behandelte LHON-Patienten zeigen sowohl in der Studie LEROS (Idebenon-Gruppe) als auch in der EAP-Studie einen ähnlichen Verlauf der Veränderung der besten Sehschärfe über 24 Monate. Behandelte LHON-Patienten aus beiden Studien können ihre beste Sehschärfe halten und sogar verbessern. Bereits 6 Monate nach Therapiebeginn erreichen sie im Mittel ihre beste Sehschärfe zu Studienbeginn und profitieren unter weiterer Therapie von einem kontinuierlichen Anstieg der besten Sehschärfe bis zu Monat 24. Bei längeren Therapiezeiträumen, wie in der Idebenon-Gruppe der Studie EAP, profitieren die behandelten LHON-Patienten davon die unter Therapie erreichte beste Sehschärfe im Mittel zu halten.

Diesen betroffenen LHON-Patienten ist es möglich, ihren Alltag beruflich wie privat wieder zunehmend selbständig zu bestreiten.

### Weitere Studien

Tabelle 4-92: Beste Sehschärfe über die Zeit in PAROS – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon	
	N <sup>a</sup>	Wert MW (SD)
<b>Beste Sehschärfe</b>		
Studienbeginn	214	0,936 (0,6394)
Nadir	215	0,992 (0,6339)
Letzte Visite <sup>b</sup>	215	0,908 (0,6570)
a: Anzahl an Patienten mit vorliegendem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt. Ein Patient wies zu Studienbeginn keinen gültigen Wert auf. b: Die letzte Visite der Patienten fand im Median 26,6 Monate nach Studienbeginn statt. MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung		

Die mittlere beste Sehschärfe lag bei behandelten Patienten der Studie PAROS zu Studienbeginn bei 0,936 logMAR. Zum Nadir lag die mittlere beste Sehschärfe der Patienten bei 0,992 logMAR, zur letzten Visite (im Median 26,6 Monate nach Studienbeginn) bei 0,908 logMAR. Insgesamt zeigt sich zum Zeitpunkt der letzten Visite eine Verbesserung der Sehschärfe im Vergleich zu Studienbeginn bzw. Nadir.

Tabelle 4-93: Veränderung der besten Sehschärfe in PAROS – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon	
	N <sup>a</sup>	adjustierte Veränderung (SE) (Veränderung in Buchstaben)
<b>Veränderung der besten Sehschärfe</b>		
Studienbeginn bis Nadir	214	0,059 (0,2992) (-2 Buchstaben)
Studienbeginn bis letzte Visite <sup>b</sup>	214	-0,024 (0,3574) (+1 Buchstabe)
Nadir bis letzte Visite <sup>b</sup>	215	-0,084 (0,2442) (+4 Buchstaben)
a: Anzahl an Patienten mit vorliegendem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt. Ein Patient wies zu Studienbeginn keinen gültigen Wert auf. b: Die letzte Visite der Patienten fand im Median 26,6 Monate nach Studienbeginn statt. SE: Standardfehler		

Von Studienbeginn bis Nadir verschlechterte sich die beste Sehschärfe der Patienten im Mittel um 0,059 logMAR (entspricht 2 Buchstaben) Von Studienbeginn bis zur letzten Visite (im Median 26,6 Monate nach Studienbeginn) verbesserte sich die beste Sehschärfe der behandelten Patienten im Mittel um 0,024 logMAR. Dies entspricht einer Verbesserung um 1 Buchstaben. Von Nadir bis zur letzten Visite verbesserte sich die beste Sehschärfe um 0,084 logMAR. Dies entspricht einer Verbesserung um 4 Buchstaben.

Die PAROS Studie war für die Untersuchungen ‚Sicherheit und Verträglichkeit‘ ausgelegt. Die gemischte Population aus Idebenon-vorbehandelten und Idebenon-naiven LHON-Patienten zu Studienbeginn machen Wirksamkeitsanalysen schwierig. Die begrenzten Auswertungen zur Wirksamkeit ergeben, dass in dieser Studie die eingeschlossenen LHON-Patienten zu Studienbeginn eine mittlere beste Sehschärfe unterhalb der hochgradigen Sehbehinderung (1,0 logMAR) hatten. Im mittleren Beobachtungszeitraum von 9,1 Monaten profitierten die behandelten LHON-Patienten, indem diese im Mittel einen geringen Visusverlust von 2 Buchstaben zum Nadir erfahren haben und im Mittel die beste Sehschärfe zu Studienbeginn halten konnten.

Tabelle 4-94: Veränderung der besten Sehschärfe RHODOS-OFU – weitere Untersuchungen

Veränderung der besten Sehschärfe	adjustierte Veränderung <sup>a</sup> [95 %-KI] (adjustierte Veränderung in Buchstaben)		MWD <sup>a</sup> ±SE [95 %-KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert
	Idebenon	Placebo		
<b>N (Patienten)<sup>b</sup></b>	39	19		
<b>Studienbeginn bis Woche 24<sup>c</sup></b>	-0,048 [-0,180, 0,083] (+2 Buchstaben)	0,127 [-0,052, 0,306] (-6 Buchstaben)	-0,175±0,101 [-0,375, 0,024] (8 Buchstaben)	0,0844
<b>Studienbeginn bis OFU<sup>c,d</sup></b>	-0,134 [-0,265, -0,003] (+6 Buchstaben)	0,039 [-0,136, 0,215] (-1 Buchstabe)	-0,173±0,100 [-0,370, 0,024] (8 Buchstaben)	0,0845
<b>Woche 24<sup>c</sup> bis OFU<sup>d</sup></b>	-0,085 [-0,195, 0,024] (+4 Buchstaben)	-0,088 [-0,246, 0,071] (+4 Buchstaben)	0,002±0,098 [-0,190, 0,195] (0 Buchstaben)	0,9819

a: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Krankheitsgeschichte und Mutationstyp als feste Faktoren  
b: Anzahl an Patienten, die in die Beobachtungsstudie RHODOS-OFU eingeschlossen wurden.  
c: Wert für Studienbeginn und Woche 24 aus der Studie RHODOS  
d: Die Open-Label Follow-Up Visite fand im Median 30,1 Monate nach Beginn der Studie RHODOS-OFU statt.  
KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention to Treat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MWD: Mittelwertdifferenz; OFU: Open-Label Follow-Up; SE: Standardfehler

Die beste Sehschärfe in der Placebo-Gruppe der Studie RHODOS-OFU verschlechterte sich gegenüber dem Wert zu Studienbeginn der Studie RHODOS leicht (mittlere Veränderung in logMAR 0,039; entspricht einer Verschlechterung um 1 Buchstaben). In der Idebenon-Gruppe hingegen verbesserte sich die Sehschärfe (mittlere Veränderung in logMAR 0,134; entspricht einer Verbesserung um 6 Buchstaben). Beide Gruppen zeigten nahezu identische Verbesserungen zwischen Woche 24 der Studie RHODOS und der Nachuntersuchung in der Studie RHODOS-OFU, in welcher keine Studienmediation verabreicht wurde (Idebenon: -0,085 logMAR; Placebo: -0,088 logMAR; entspricht jeweils einer Verbesserung um 4 Buchstaben). Es zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

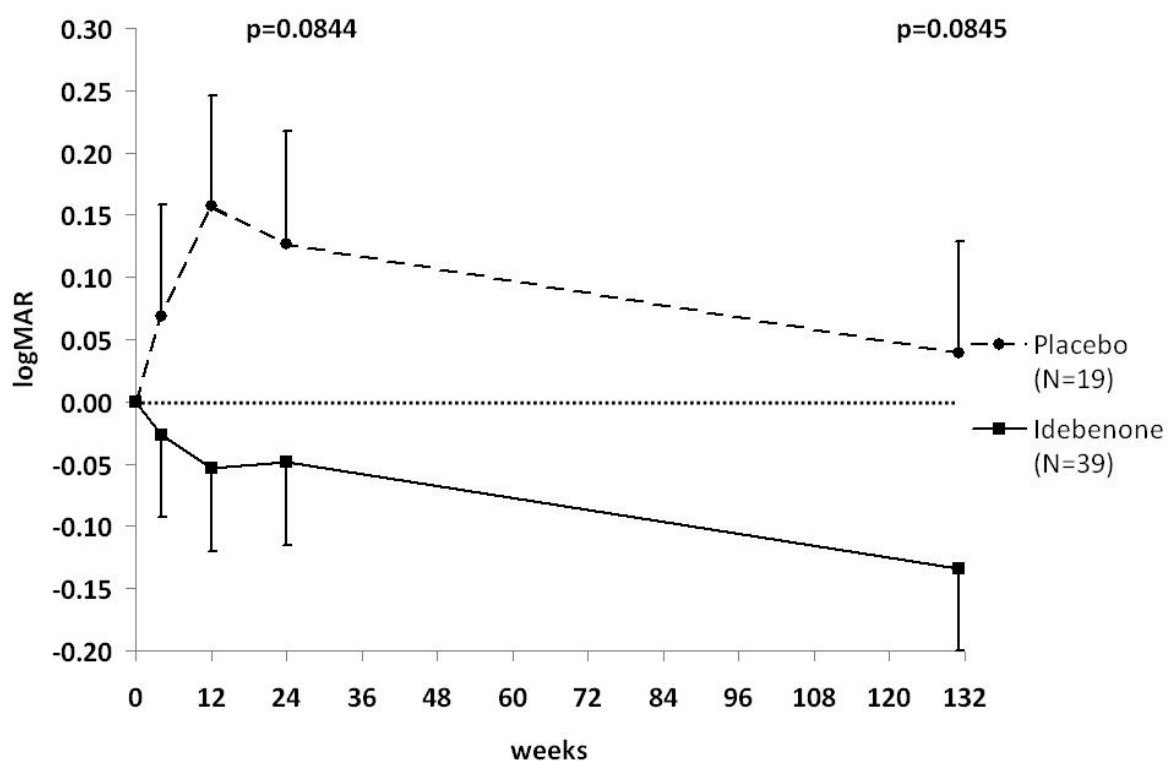


Abbildung 4: Veränderung der besten Sehschärfe über die Zeit (RHODOS und RHODOS-OFU)

Die RHODOS-OFU dokumentiert den Nachbeobachtungszeitpunkt 30,1 Monate von LHON-Patienten, die zuvor in der RHODOS-Studie entweder in der Idebenon- oder Placebo-Gruppe für 6 Monate behandelt bzw. nicht behandelt wurden. Die behandelten LHON-Patienten profitierten von der vorherigen 6-monatigen Idebenon-Therapie und können eine Verbesserung der besten Sehschärfe zu Studienbeginn über den Beobachtungszeitraum von 11 Monaten erreichen. Im Gegensatz dazu bleiben unbehandelte LHON-Patienten trotz einer mittleren spontanen Verbesserung unterhalb der besten Sehschärfe zu Studienbeginn.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.1.2 Veränderung der Sehschärfe beider Augen/des besten Auges – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-95: Operationalisierung von „Veränderung der Sehschärfe beider Augen/des besten Auges“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LEROS vs. SNT-CRS-002	<p>Die Bewertung der Sehschärfe erfolgte in der Studie LEROS mittels ETDRS-Sehprobentafel zu jeder Visite (Studienbeginn, Monat 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 und Nachbeobachtung). In der Studie SNT-CRS-002 erfolgte die Erfassung der Sehschärfe gemäß der klinischen Routinepraxis mittels ETDRS-Sehprobentafel bzw. Snellen-Sehprobentafel.</p> <p>Für Patienten mit besonders schwacher Sehleistung (off-chart) wurde der Wert 1,8 logMAR imputiert.</p> <p>Es wurde die Veränderung der Sehschärfe beider Augen sowie des besten Auges von Studienbeginn zu Monat 6, 12 und 24 berechnet und dabei sowohl Veränderungen innerhalb der Behandlungsgruppen als auch zwischen ihnen bewertet.</p> <p>In der Studie SNT-CRS-002 gilt die erste Messung der Sehschärfe nach Auftreten der Symptome als der Wert zu Studienbeginn. Für die Vergleiche mit der Studie LEROS werden jeweils die Messungen herangezogen, die dem jeweiligen Zeitfenster am nächsten liegen (<math>\pm 3</math> Monate).</p> <p>Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen wurden auf Basis eines MMRM kalkuliert. Die MWD wurde anhand eines gemischten Modells geschätzt, welches Behandlungsgruppe, Geschlecht, Sehschärfe zu Studienbeginn und Mutation als Faktoren berücksichtigte.</p>
SNT-EAP-001	<p>Zu jeder Visite eines Patienten (gemäß der klinischen Routinepraxis zu Studienbeginn und danach alle 3 Monate) wurde die best-korrigierte Sehschärfe der Augen mittels ETDRS-Sehprobentafel oder Snellen-Sehprobentafel untersucht. Für Patienten mit besonders schwacher Sehleistung (off-chart) wurde der Wert 1,8 logMAR imputiert.</p> <p>Es wurde die Veränderung der Sehschärfe beider Augen von Studienbeginn zu Monat 6, 12, 18, 24, 30, 36, 48 und 60 berechnet. Die Ergebnisse zu Monat 48 und 60 werden ergänzend in Anhang 4G dargestellt.</p>
PAROS	<p>Zu jeder Visite eines Patienten (gemäß der klinischen Routinepraxis) wurde die Sehschärfe der Augen mittels ETDRS-Sehprobentafel oder Snellen-Sehprobentafel untersucht. Für Patienten mit besonders schwacher Sehleistung (off-chart) wurde der Wert 1,8 logMAR imputiert.</p> <p>Es wurde die Veränderung der Sehschärfe beider Augen von Studienbeginn bis Nadir, Studienbeginn bis letzte Visite und Nadir bis letzte Visite berechnet.</p>
RHODOS-OFU	<p>Zu jeder Visite der Studie RHODOS sowie zur Follow-Up-Visite der Studie RHODOS-OFU wurde die Sehschärfe der Augen mittels ETDRS-Sehprobentafel untersucht.</p> <p>Für Patienten mit besonders schwacher Sehleistung wurden die folgenden Regeln angewandt, um numerische oder semi-quantitative (off-chart) logMAR-Werte zu erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fingerzählen: 2,0 logMAR</li> <li>• Handbewegung: 2,3 logMAR</li> <li>• Lichtwahrnehmung: 2,6 logMAR.</li> </ul>

<p>Es wurde die Veränderung der Sehschärfe beider Augen sowie des besten Auges von Woche 24 zur Nachuntersuchung berechnet und dabei sowohl Veränderungen innerhalb der, als auch zwischen den Behandlungsgruppen bewertet.</p> <p>Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen wurden auf Basis eines MMRM kalkuliert. Das Modell umfasste den Wert zu Studienbeginn aus der Studie RHODOS als Kovariate. Feste Faktoren bildeten die Behandlungsgruppe, mtDNA-Mutation, Zeit seit Erkrankungsbeginn, Visite sowie die Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe. Es wurden dabei nur die Werte der Patienten berücksichtigt, die in die Follow-up-Beobachtungsstudie RHODOS-OFU eingeschlossen wurden.</p>	
Ishikawa 2021	Nicht berichtet.
<p>Weitere Details zur Operationalisierung sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p> <p>logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; mtDNA: Mitochondriale Desoxyribonukleinsäure; OFU: Open-Label Follow-Up</p>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Endpunkte des Vergleichs der Studie LEROS mit der historischen Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) gelten aufgrund des offenen Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Endpunkte der Studien SNT-EAP-001 und PAROS sind aufgrund des Studiendesigns (einarmig, nicht-kontrolliert) ebenfalls als potenziell hoch verzerrt einzustufen. Die Studie RHODOS-OFU ist als nicht randomisierte Follow-Up-Untersuchung ohne kontrollierte Intervention gelaufen. Da es allerdings keine signifikanten Unterschiede in den demografischen Merkmalen zur Studie RHODOS gibt, ist davon auszugehen, dass die Studie RHODOS-OFU repräsentativ für die Studie RHODOS ist. Daher ist für Endpunkte der Studie RHODOS-OFU von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. In allen Studien wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

**Vergleichende Studie**

Tabelle 4-96: „Veränderung der Sehschärfe beider Augen/des besten Auges“ in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon			Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002)			MWD <sup>b</sup> [95 %-KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert
	N <sup>a</sup>	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	adjustierte Veränderung [95 %-KI] (adjustierte Veränderung in Buchstaben)	N <sup>a</sup>	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	adjustierte Veränderung [95 %-KI] (adjustierte Veränderung in Buchstaben)		
<b>Veränderung der Sehschärfe beider Augen im Vergleich zu Studienbeginn</b>								
Monat 6	323	1,31 (0,52)	-0,05 [-0,09, 0,00] (+2 Buchstaben)	535	1,24 (0,57)	0,11 [0,07, 0,16] (-5 Buchstaben)	-0,16 [-0,22; -0,11] (8 Buchstaben)  SMD [95 %-KI]: -0,42 [-0,56; -0,28]	<0,0001
Monat 12	285	1,31 (0,51)	-0,15 [-0,21, -0,09] (+7 Buchstaben)	346	1,26 (0,57)	-0,01 [-0,07, 0,05] (0 Buchstaben)	-0,14 [-0,21; -0,07] (7 Buchstaben)  SMD [95 %-KI]: -0,31 [-0,47; -0,15]	0,0001
Monat 24	237	1,31 (0,49)	-0,20 [-0,27, -0,13] (+10 Buchstaben)	168	1,27 (0,56)	-0,09 [-0,18, -0,01] (+4 Buchstaben)	-0,11 [-0,20; -0,02] (5 Buchstaben)  SMD [95 %-KI]: -0,23 [-0,43; -0,04]	0,0204
<b>Veränderung der Sehschärfe des besten Auges im Vergleich zu Studienbeginn</b>								
Monat 6	166	1,26 (0,54)	-0,07 [-0,13, -0,01] (+3 Buchstaben)	313	1,25 (0,57)	0,06 [0,01, 0,12] (-3 Buchstaben)	-0,13 [-0,20; -0,06] (6 Buchstaben)  SMD [95 %-KI]: -0,36 [-0,55; -0,17]	0,0002



Zeitpunkt	Idebenon			Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002)			MWD <sup>b</sup> [95 %-KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert
	N <sup>a</sup>	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	adjustierte Veränderung [95 %-KI] (adjustierte Veränderung in Buchstaben)	N <sup>a</sup>	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	adjustierte Veränderung [95 %-KI] (adjustierte Veränderung in Buchstaben)		
Monat 12	147	1,27 (0,52)	-0,17 [-0,25, -0,09] (+8 Buchstaben)	202	1,27 (0,58)	-0,06 [-0,14, 0,02] (+3 Buchstaben)	-0,11 [-0,20; -0,01] (5 Buchstaben)  SMD [95 %-KI]: -0,24 [-0,45; -0,03]	0,0264
Monat 24	122	1,27 (0,51)	-0,26 [-0,31, -0,16] (+13 Buchstaben)	97	1,23 (0,60)	-0,14 [-0,26, -0,03] (+7 Buchstaben)	-0,11 [-0,24; 0,01] (5 Buchstaben)	0,0789

a: Anzahl an Augen für Veränderung der Sehschärfe beider Augen, bzw. Anzahl an Patienten für Veränderung der Sehschärfe des besten Auges

b: Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen wurden auf Basis eines MMRM kalkuliert. Die MWD wurde anhand eines gemischten Modells geschätzt, welches Behandlungsgruppe, Geschlecht, Sehschärfe zu Studienbeginn und Mutation als Faktoren berücksichtigte.

KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

Hinsichtlich der Veränderung der Sehschärfe beider Augen (alle Augen wurden in die Analyse eingeschlossen) zeigte sich nach 6 Monaten für behandelte LHON-Patienten eine mittlere Verbesserung um 0,05 logMAR (entspricht 2 Buchstaben) und für unbehandelte LHON-Patienten eine mittlere Verschlechterung um 0,11 logMAR (entspricht 5 Buchstaben). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (MWD [95 %-KI]: -0,16 [-0,22; -0,11];  $p < 0,0001$ ). Nach 12 Monaten zeigte sich für die Sehschärfe beider Augen für behandelte LHON-Patienten eine mittlere Verbesserung um 0,15 logMAR (entspricht 7 Buchstaben) und für unbehandelte LHON-Patienten um 0,01 logMAR (entspricht 0 Buchstaben). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Idebenon (MWD [95 %-KI]: -0,14 [-0,21; -0,07];  $p = 0,0001$ ). Nach 24 Monaten zeigte sich für behandelte LHON-Patienten eine mittlere Verbesserung um 0,20 logMAR (entspricht 10 Buchstaben) und für unbehandelte LHON-Patienten um 0,09 logMAR (entspricht 4 Buchstaben). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (MWD [95 %-KI]: -0,11 [-0,20; -0,02];  $p = 0,0204$ ).



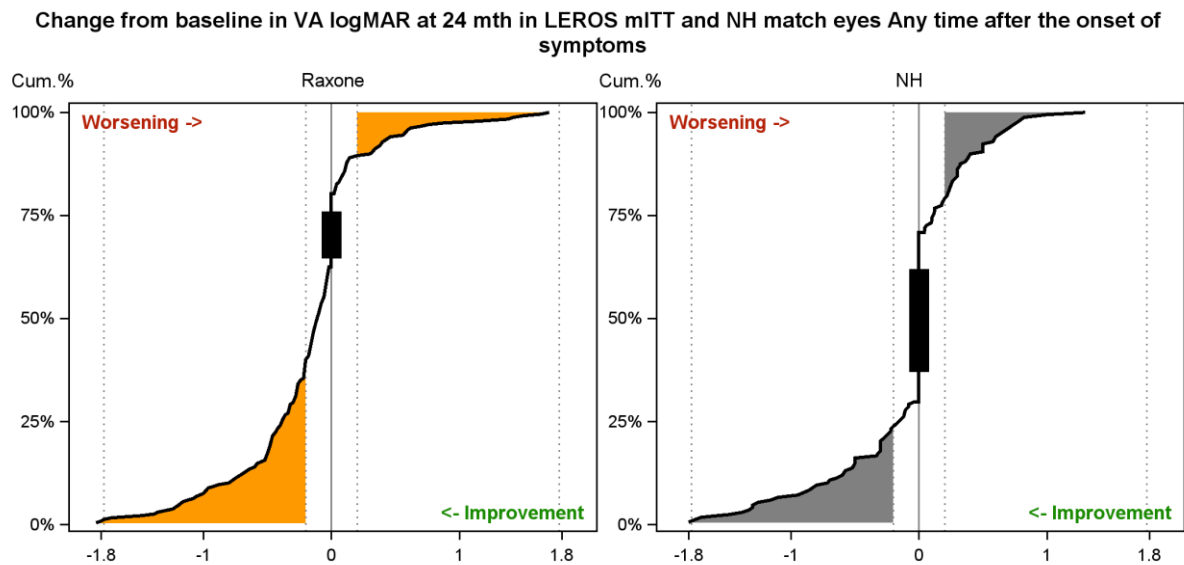


Abbildung 7: Sigmoid-Plot für Veränderung der Sehschärfe beider Augen – LEROS vs. SNT-CRS-002 (Monat 24)

CRS: Case Record Survey; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; NH: Historische Kontrollgruppe VA: Sehschärfe

Hinsichtlich der Veränderung der Sehschärfe des besten Auges (jeweils das bessere Auge eines Patienten wurde in die Analyse eingeschlossen) zeigte sich nach 6 Monaten für behandelte LHON-Patienten eine mittlere Verbesserung um 0,07 logMAR (entspricht 3 Buchstaben) und für unbehandelte LHON-Patienten eine Verschlechterung um 0,06 logMAR (entspricht 3 Buchstaben). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der behandelten LHON-Patienten (MWD [95 %-KI]: -0,13 [-0,20; -0,06];  $p=0,0002$ ). Nach 12 Monaten zeigte sich für behandelte LHON-Patienten eine mittlere Verbesserung um 0,17 logMAR (entspricht 8 Buchstaben) und für unbehandelte LHON-Patienten um 0,06 logMAR (entspricht 3 Buchstaben). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Idebenon (MWD [95 %-KI]: -0,11 [-0,20; -0,01];  $p=0,0264$ ). Nach 24 Monaten zeigte sich im Idebenon-Arm eine mittlere Verbesserung um 0,26 logMAR (entspricht 13 Buchstaben) und für unbehandelte LHON-Patienten um 0,14 logMAR (entspricht 7 Buchstaben). Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95 %-KI]: -0,11 [-0,24; 0,01];  $p=0,0789$ ).

Da der unilaterale Visusverlust, der zeitlich versetzte Beginn der Erkrankung auf dem zweiten Auge sowie der Verlauf und die Schwere der Erkrankung auf beiden Augen unterschiedlich sein können, erfordert es ein differenziertes Erfassen der Visusänderung für jedes einzelne Auge.

Für den LHON-Patienten korreliert die Veränderung der Sehschärfe mit seinem Gesundheitszustand. So nehmen die behandelten LHON-Patienten die signifikante Verbesserung der Sehschärfe beider Augen direkt zu jedem Beobachtungszeitpunkt wahr und

haben somit eine höhere Chance auf die Verbesserung ihres Gesundheitszustandes im Vergleich zu unbehandelten LHON-Patienten. Unbehandelte LHON-Patienten dagegen erfahren eine Verringerung der Sehschärfe beider Augen 6 Monate nach Studienbeginn und können im Mittel mit einer niedrigeren Tendenz eine spontane Verbesserung der Sehschärfe beider Augen ausschließlich zu Monat 24 erreichen.

Tabelle 4-97: Sehschärfe beider Augen über die Zeit in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Kategorie	Idebenon n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)		Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	
		Studienbeginn	Visite	Studienbeginn	Visite
<b>Sehschärfe beider Augen</b>					
Monat 12	<1,0 logMAR	72/294 <sup>c</sup> (24,5)	83/285 (29,1)	78/346 (22,5)	77/346 (22,3)
	1,0 – 1,68 logMAR	149/294 <sup>c</sup> (50,7)	141/285 (49,5)	141/346 (40,8)	104/346 (30,1)
	>1,68 logMAR oder off-chart	73/294 <sup>c</sup> (24,8)	61/285 (21,4)	127/346 (36,7)	165/346 (47,7)
Monat 24	<1,0 logMAR	61/244 <sup>c</sup> (25,0)	85/237 (35,9)	36/168 (21,4)	47/168 (28,0)
	1,0 – 1,68 logMAR	129/244 <sup>c</sup> (52,9)	107/237 (45,1)	73/168 (43,5)	58/168 (34,5)
	>1,68 logMAR oder off-chart	54/244 <sup>c</sup> (22,1)	45/237 (19,0)	59/168 (35,1)	63/168 (37,5)
a: Anzahl an Augen mit jeweiliger Sehschärfe b: Anzahl an Augen mit vorliegendem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt c: Die Anteile an Augen in den jeweiligen Sehschärfe-Kategorien liegen für die Idebenon-Behandlungsgruppe zu Studienbeginn ausschließlich für die getrennte Darstellung nach Zeit seit Erkrankungsbeginn vor. Daher unterscheiden sich die Zahl der eingeschlossen Augen im Vergleich zu den Zeitpunkten Monat 12 und Monat 24 geringfügig. CRS: Case Record Survey; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens;					

Zu Monat 12 hatten 29,1 % der Augen (n=83) der behandelten LHON-Patienten eine Sehschärfe von <1,0 logMAR, bei unbehandelten LHON-Patienten waren es 22,3 % der Augen (n=77). Zu Studienbeginn hatten noch 24,5 % bzw. 22,5 % der Augen eine Sehschärfe von <1,0 logMAR. 21,4 % der Augen (n=61) der behandelten LHON-Patienten, bzw. 47,7 % der Augen (n=165) der unbehandelten LHON-Patienten waren zu Monat 12 >1,68 logMAR oder off-chart. Zu Studienbeginn wiesen noch 24,8 % bzw. 36,7 % der Augen eine off-chart-Sehschärfe auf.

Zu Monat 24 hatten 35,9 % der Augen (n=85) der behandelten LHON-Patienten eine Sehschärfe von <1,0 logMAR, bei unbehandelten LHON-Patienten waren es 28,0 % der Augen (n=47). Zu Studienbeginn hatten noch 25,0 % bzw. 21,4 % der Augen eine Sehschärfe von <1,0 logMAR. 19,0 % der Augen (n=45) der behandelten LHON-Patienten, bzw. 37,5 % der

Augen (n=63) bei unbehandelten LHON-Patienten waren zu Monat 24  $>1,68$  logMAR oder off-chart. Zu Studienbeginn wiesen noch 22,1 % bzw. 35,1 % der Augen eine off-chart-Sehschärfe auf.

Nach dem subakuten Erkrankungsstadium liegt die mittlere Sehschärfe für die meisten LHON-Patienten bei  $>1,0$  logMAR ( $<0,1$  Dezimal). Die LHON-Patienten können daher eine Veränderung ihres Gesundheitszustandes direkt wahrnehmen, wenn sie eine Sehschärfe oberhalb hochgradiger Sehbehinderung oder ‚Blind laut SGB‘ erreichen bzw. nicht halten können. Zum jeweiligen Zeitpunkt haben behandelte LHON-Patienten einen Vorteil gegenüber unbehandelten LHON-Patienten ihrer Sehschärfe oberhalb der hochgradigen Sehbehinderung ( $<1,3$  logMAR;  $>0,05$  Dezimal) zu erhalten und somit einen Vorteil, ihren Alltag beruflich wie privat wieder bzw. weiterhin zunehmend selbständig zu bestreiten. Ähnliches gilt für den Bereich der messbaren Sehschärfe in Buchstaben (1,0–1,68 logMAR). Für LHON-Patienten mit einer Sehschärfe im Bereich ‚Blind laut SGB‘ und schwer betroffene LHON-Patienten, die unfähig sind Buchstaben zu erkennen ( $>1,68$  logMAR), zeigte sich, dass zum jeweiligen Zeitpunkt nur anteilig halb so viele behandelte LHON-Patienten in diese Kategorie fielen wie unbehandelte LHON-Patienten. Unbehandelte LHON-Patienten haben somit ein erhöhtes Risiko in die Unselbständigkeit zu geraten.

Für die einarmige Betrachtung werden ausschließlich die Ergebnisse der Idebenon-Gruppe aus der LEROS Studie, abgebildet in Tabelle 4-96 und Tabelle 4-97, berücksichtigt.

Für LHON-Patienten ist es abhängig vom jeweiligen Krankheitsstadium relevant, die Sehschärfe beider Augen zu erhalten oder zu verbessern. In der LEROS (Idebenon-Gruppe) nehmen die behandelten LHON-Patienten eine Verbesserung der Sehschärfe beider Augen über den Beobachtungszeitraum direkt wahr. Zu Monat 6 wird eine weitere Verringerung der mittleren Sehschärfe beider Augen verhindert. Im Mittel wird die Verringerung der Sehschärfe an der hochgradigen Sehschärfen-Grenze aufgehalten, was für den Patienten als relevant eingestuft werden kann. Unter weiterer Therapie profitieren die behandelten LHON-Patienten im Mittel von einer kontinuierlichen Verbesserung der Sehschärfe beider Augen im Vergleich zu Studienbeginn. Zu Monat 24 ist dieser mittlere Anstieg außerdem klinisch relevant. Zudem kann das Erreichen der mittleren Sehschärfe beider Augen auf oberhalb der Grenze zur hochgradigen Sehbehinderung für LHON-Patienten so eingestuft werden, dass sie ihre Selbständigkeit im Alltag in größerem Maße wiedererlangen.

Nach dem subakuten Erkrankungsstadium liegt die mittlere Sehschärfe für die meisten LHON-Patienten bei  $>1,0$  logMAR ( $<0,1$  Dezimal). Für diese LHON-Patienten kann es einen relevanten Unterschied machen, den Sehbereich oberhalb der hochgradigen Sehbehinderung oder ‚Blind laut SGB‘ zu halten, zu erreichen oder nicht zu halten. Ein stetig zunehmender Anteil der behandelten LHON-Patienten hält bzw. erreicht die wesentliche Sehschärfe für beide Augen von  $<1,0$  logMAR über den Behandlungszeitraum von 24 Monaten. Diesen behandelten LHON-Patienten ist es somit eher möglich, ihren Alltag beruflich wie privat wieder bzw. weiterhin selbständig zu bestreiten. Daneben sinkt der Anteil der behandelten LHON-Patienten, die in ihrer Selbständigkeit eingeschränkt werden oder diese gar verlieren können, weil die Sehschärfe beider Augen ‚Blind laut SGB‘ ( $\geq 1,7$  logMAR) sogar überschreitet.

**Einarmige Studie**

Tabelle 4-98: Sehschärfe beider Augen über die Zeit in SNT-EAP-001 – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon	
	N	Wert <sup>a</sup> MW (SD)
<b>Sehschärfe beider Augen</b>		
Studienbeginn	209	1,31 (0,50)
Nadir	209	1,48 (0,41)
Letzte Visite <sup>b</sup>	209	1,18 (0,63)
a: Off-chart-Werte werden mit 1,8 logMAR imputiert. b: Die letzte Visite der Patienten fand im Median 23,2 Monate nach Studienbeginn statt. logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Augen; SD: Standardabweichung		

Die mittlere Sehschärfe beider Augen der Studie SNT-EAP-001 lag zu Studienbeginn bei 1,31 logMAR. Zum Nadir lag die mittlere Sehschärfe der Augen bei 1,48 logMAR, zur letzten Visite (im Median 23,2 Monate nach Studienbeginn) bei 1,18 logMAR. Insgesamt zeigt sich zum Zeitpunkt der letzten Visite eine Verbesserung der Sehschärfe im Vergleich zu Studienbeginn bzw. Nadir.

Tabelle 4-99: Veränderung der Sehschärfe beider Augen in SNT-EAP-001 – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon	
	N <sup>a</sup>	adjustierte Veränderung <sup>b</sup> [95 %-KI] (adjustierte Veränderung in Buchstaben)
<b>Veränderung der Sehschärfe beider Augen im Vergleich zu Studienbeginn</b>		
Monat 6	132	0,00 [-0,13; 0,13] (0 Buchstaben)
Monat 12	150	-0,08 [-0,21; 0,04] (+4 Buchstaben)
Monat 24	82	-0,23 [-0,37; -0,09] (+11 Buchstaben)
Monat 30	42	-0,21 [-0,37; -0,09] (+10 Buchstaben)
Monat 36	40	-0,23 [-0,39; -0,07] (+11 Buchstaben)
a: Anzahl an Augen mit vorliegendem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt. Zu den einzelnen Zeitpunkten liegen keine Werte zu Studienbeginn vor. b: Berechnung mittels MMRM KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement		

Die Sehschärfe beider Augen verbesserte sich über den Studienverlauf kontinuierlich. Von Studienbeginn bis Monat 24 verbesserte sich die Sehschärfe der Augen im Mittel um 0,23 logMAR. Dies entspricht einer Verbesserung um 11 Buchstaben. Bis Monat 36 verbesserte sich die Sehschärfe aller Augen ebenfalls um 0,23 logMAR. Im Vergleich zu Studienbeginn hatten zu Monat 24 mehr Augen eine Sehschärfe von <1,0 logMAR (38,2 % zu 22,5 %) und weniger Augen waren off-chart (20,6 % zu 23,9 %), siehe Abbildung 8.

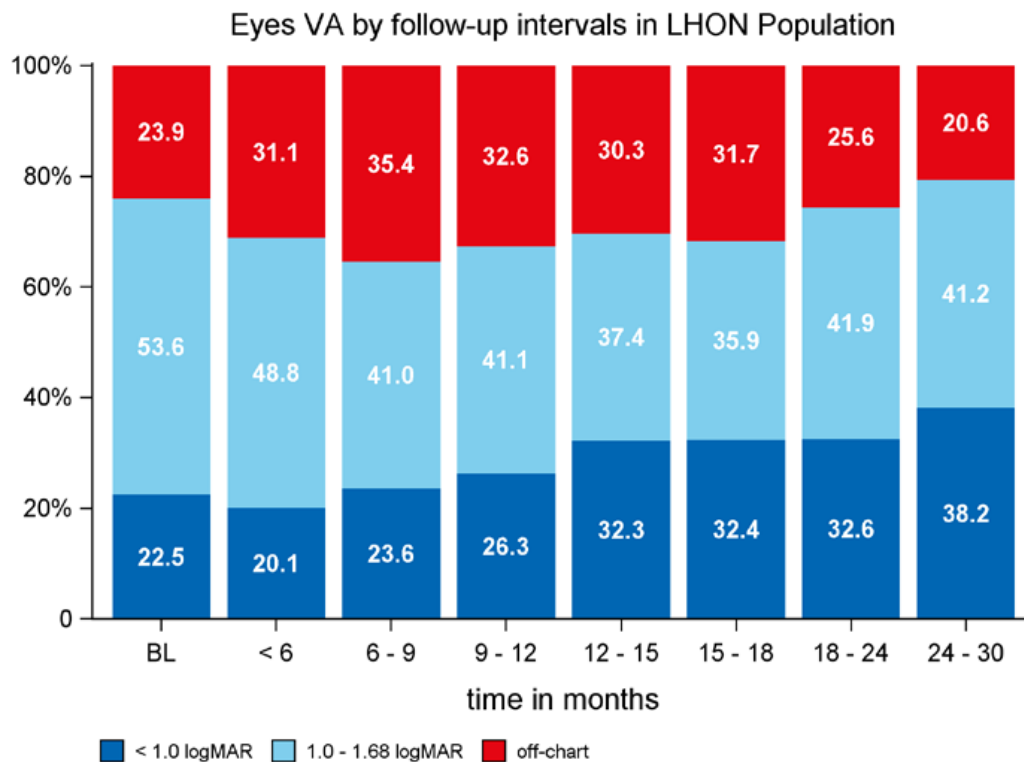


Abbildung 8: Veränderung der Sehschärfe beider Augen über die Zeit (SNT-EAP-001)

LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; VA: Sehschärfe

Der unilaterale Visusverlust, der zeitlich versetzte Beginn der Erkrankung auf dem zweiten Auge sowie der Verlauf und die Schwere der Erkrankung können auf beiden Augen unterschiedlich sein, was ein differenziertes Erfassen der Visusänderung für jedes einzelne Auge erfordert.

Die Sehschärfe beider Augen zu erhalten oder zu verbessern ist für den LHON-Patienten je nach Krankheitsstadium von großer Relevanz und wird von den behandelten LHON-Patienten in beiden Studien, LEROS (Idebenon-Gruppe) und EAP, über den gesamten Beobachtungszeitraum erreicht. Zu Monat 6 profitieren die behandelten LHON-Patienten in der LEROS Idebenon-Gruppe tendenziell mehr, indem sich die Sehschärfe beider Augen im Mittel leicht verbessert. Die Idebenon-Gruppen beider Studien, LEROS und EAP, profitieren unter weitergehender Therapie im Mittel von einem kontinuierlichen Anstieg der Sehschärfe beider Augen bis zu Monat 24 im Vergleich zu Studienbeginn. Bei längeren Therapiezeiträumen, wie in der Idebenon-Gruppe der EAP, profitieren die LHON-Patienten davon, die erreichte Sehschärfe im Mittel zu erhalten.

Nach dem subakuten Erkrankungsstadium liegt die mittlere Sehschärfe für die meisten LHON-Patienten bei  $>1,0$  logMAR ( $<0,1$  Dezimal). Für LHON-Patienten kann es einen relevanten Unterschied machen, den Sehbereich oberhalb der hochgradigen Sehbehinderung oder „Blind



laut SGB“ zu halten bzw. zu erreichen. Wie für die LEROS Idebenon-Gruppe beschrieben, steigt der Anteil der behandelten LHON-Patienten mit einer Sehschärfe beider Augen  $<1,0$  logMAR (oberhalb hochgradiger Sehbehinderung) über den Behandlungszeitraum, bis Monat 30, und dies sogar im Vergleich zu Studienbeginn. Im EAP-Studienarm wird der Nadir erkennbar: Der Anteil der behandelten LHON-Patienten mit der Sehschärfe beider Augen  $>1,68$  logMAR im Vergleich zu Studienbeginn nimmt zunächst zu und nimmt ab Monat 9 – 12 stetig ab. Das kann im Zusammenhang zum Erkrankungsstadium stehen, da zu Monat 9 – 12 der Großteil der Patienten das chronische Krankheitsstadium erreicht hat.

### Weitere Studien

Tabelle 4-100: Sehschärfe beider Augen über die Zeit in PAROS – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon	
	N	Wert MW (SD)
<b>Sehschärfe beider Augen</b>		
Studienbeginn	428	1,087 (0,6122)
Nadir	430	1,132 (0,6070)
Letzte Visite <sup>a</sup>	430	1,033 (0,6298)
a: Die letzte Visite der Patienten fand im Median 26,6 Monate nach Studienbeginn statt. MW: Mittelwert; N: Anzahl der Augen; SD: Standardabweichung		

Die mittlere Sehschärfe beider Augen lag bei Patienten der Studie PAROS zu Studienbeginn bei 1,087 logMAR. Zum Nadir lag die mittlere Sehschärfe beider Augen bei 1,132 logMAR, zur letzten Visite (im Median 26,6 Monate nach Studienbeginn) bei 1,033 logMAR. Insgesamt zeigte sich zum Zeitpunkt der letzten Visite eine Verbesserung der Sehschärfe im Vergleich zu Studienbeginn bzw. Nadir.

Tabelle 4-101: Veränderung der Sehschärfe beider Augen in PAROS – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon	
	N <sup>a</sup>	Veränderung (SE) (Veränderung in Buchstaben)
<b>Veränderung der Sehschärfe beider Augen</b>		
Studienbeginn bis Nadir	428	0,048 (0,2654)

Zeitpunkt	Idebenon	
	N <sup>a</sup>	Veränderung (SE) (Veränderung in Buchstaben)
		(-2 Buchstaben)
Studienbeginn bis letzte Visite <sup>c</sup>	428	-0,050 (0,3433) (+2 Buchstaben)
Nadir bis letzte Visite <sup>c</sup>	430	-0,1 (0,26) (+5 Buchstaben)

a: Anzahl an Augen mit vorliegendem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt.  
b: Berechnung mittels MMRM  
c: Die letzte Visite der Patienten fand im Median 26,6 Monate nach Studienbeginn statt.  
MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; SE: Standardfehler

Von Studienbeginn bis zur letzten Visite (im Median 26,6 Monate nach Studienbeginn) verbesserte sich die Sehschärfe beider Augen im Mittel um 0,050 logMAR. Dies entspricht einer Verbesserung um 2 Buchstaben. Von Nadir bis zur letzten Visite verbesserte sich die Sehschärfe beider Augen um 0,1 logMAR. Dies entspricht einer Verbesserung um 5 Buchstaben.

Tabelle 4-102: „Veränderung der Sehschärfe beider Augen/des besten Auges“ in RHODOS-OFU – weitere Untersuchungen

Veränderung der Sehschärfe	adjustierte Veränderung <sup>a</sup> [95 %-KI] (adjustierte Veränderung in Buchstaben)		MWD <sup>a</sup> ±SE [95 %-KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert
	Idebenon	Placebo		
<b>Veränderung der Sehschärfe beider Augen</b>				
<b>N (Augen)<sup>b</sup></b>	78	38		
<b>Studienbeginn bis Woche 24<sup>c</sup></b>	-0,072 [-0,163, 0,019] (+3 Buchstaben)	0,061 [-0,063, 0,184] (-3 Buchstaben)	-0,133±0,070 [-0,271, 0,005] (6 Buchstaben)	0,0594
<b>Studienbeginn bis OFU<sup>c</sup></b>	-0,182 [-0,273, -0,092] (+9 Buchstaben)	0,046 [-0,076, 0,167] (-2 Buchstaben)	-0,228±0,070 [-0,364, -0,092] (11 Buchstaben)	0,0011
<b>Woche 24<sup>c</sup> bis OFU</b>	-0,110 [-0,186, -0,034] (+5 Buchstaben)	-0,015 [-0,125, 0,095] (0 Buchstaben)	-0,096±0,068 [-0,229, 0,038] (4 Buchstaben)	0,1604

Veränderung der Sehschärfe	adjustierte Veränderung <sup>a</sup> [95 %-KI] (adjustierte Veränderung in Buchstaben)		MWD <sup>a</sup> ±SE [95 %-KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert
	Idebenon	Placebo		
<b>Veränderung der Sehschärfe des besten Auges</b>				
<b>N (Patienten)<sup>b</sup></b>	39	19		
<b>Studienbeginn bis Woche 24<sup>c</sup></b>	-0,030 [-0,168, 0,108] (+1 Buchstabe)	0,159 [-0,029, 0,347] (-7 Buchstaben)	-0,189±0,106 [-0,398, 0,020] (9 Buchstaben)	0,0766
<b>Studienbeginn bis OFU<sup>c,d</sup></b>	-0,100 [-0,237, 0,038] (+5 Buchstaben)	0,122 [-0,063, 0,306] (-6 Buchstaben)	-0,221±0,105 [-0,428, -0,014] (11 Buchstaben)	0,0362
<b>Woche 24<sup>c</sup> bis OFU<sup>d</sup></b>	-0,070 [-0,184, 0,044] (+3 Buchstaben)	-0,038 [-0,203, 0,128] (+1 Buchstabe)	-0,032±0,102 [-0,233, 0,169] (1 Buchstabe)	0,7517
<p>a: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Krankheitsgeschichte und Mutationstyp als feste Faktoren</p> <p>b: Anzahl an Patienten bzw. Augen, die in die Beobachtungsstudie RHODOS-OFU eingeschlossen wurden.</p> <p>c: Wert für Studienbeginn und Woche&lt;24 aus der Studie RHODOS</p> <p>d: Die Open-Label Follow-Up Visite fand im Median 30,1 Monate nach Beginn der Studie RHODOS-OFU statt.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MWD: Mittelwertdifferenz; OFU: Open-Label Follow-Up; SE: Standardfehler</p>				

Die Sehschärfe beider Augen verbesserte sich in der Idebenon-Gruppe von Studienbeginn bis zum Open-Label Follow-Up (OFU) um 0,182 logMAR (entspricht einer Verbesserung um 9 Buchstaben), in der Placebo-Gruppe verschlechterte sich die Sehschärfe um 0,046 logMAR (entspricht einer Verschlechterung um 2 Buchstaben). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (p=0,0011). Bei der Veränderung der Sehschärfe beider Augen von Woche 24 bis Open-Label Follow-Up (OFU) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p=0,1604). In der Idebenon-Gruppe verbesserte sich die Sehschärfe um 0,110 logMAR (entspricht einer Verbesserung um 5 Buchstaben), in der Placebo-Gruppe um 0,015 logMAR (entspricht 0 Buchstaben).

Die Sehschärfe des besten Auges verbesserte sich in der Idebenon-Gruppe von Studienbeginn bis OFU um 0,100 logMAR (entspricht einer Verbesserung um 5 Buchstaben), in der Placebo-Gruppe verschlechterte sich die Sehschärfe um 0,122 logMAR (entspricht einer Verschlechterung um 6 Buchstaben). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (p=0,0362). Bei der Veränderung der Sehschärfe des besten Auges von Woche 24 bis OFU ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p=0,7517). In der Idebenon-Gruppe verbesserte sich die Sehschärfe um 0,070 logMAR (entspricht einer Verbesserung um 3 Buchstaben), in der Placebo-Gruppe um 0,038 logMAR (entspricht einer Verbesserung um 1 Buchstaben).

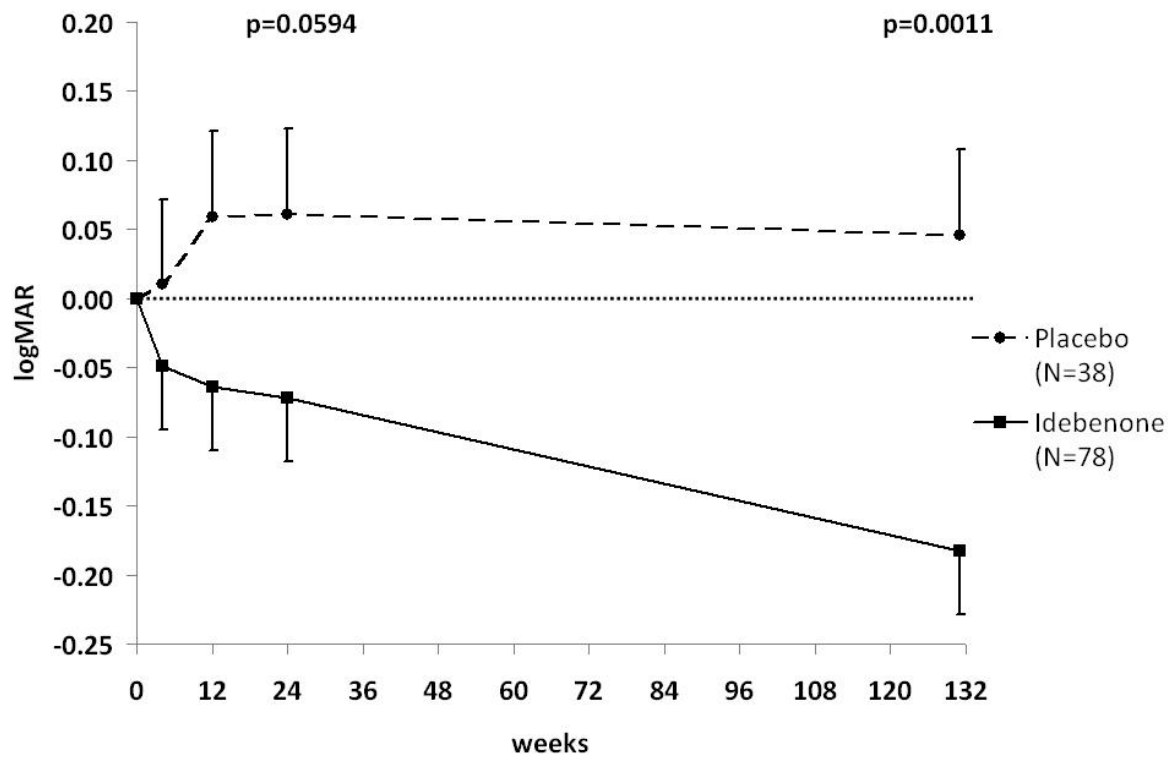


Abbildung 9: Veränderung der Sehschärfe beider Augen über die Zeit (RHODOS und RHODOS-OFU)

logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; OFU: Open-Label Follow-Up

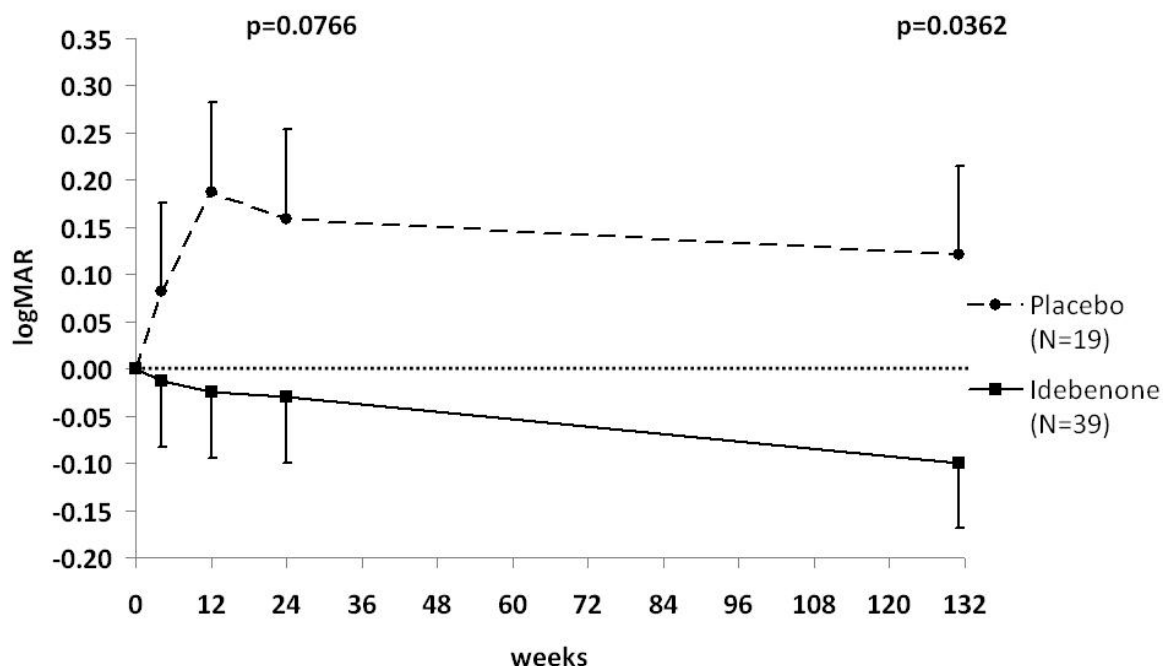


Abbildung 10: Veränderung der Sehschärfe des besten Auges über die Zeit (RHODOS und RHODOS-OFU)

logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; OFU: Open-Label Follow-Up

#### 4.3.2.3.3.1.3 Anteil Patienten bzw. Augen mit Verbesserung von off-chart zu on-chart – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-103: Operationalisierung von „Anteil Patienten bzw. Augen mit Verbesserung von off-chart zu on-chart“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LEROS vs. SNT-CRS-002	<p>Die Bewertung der Sehschärfe erfolgte in der Studie LEROS mittels ETDRS-Sehprobentafel zu jeder Visite (Studienbeginn, Monat 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 und Nachbeobachtung). In der Studie SNT-CRS-002 erfolgte die Erfassung der Sehschärfe gemäß der klinischen Routinepraxis mittels ETDRS-Sehprobentafel bzw. Snellen-Sehprobentafel.</p> <p>Der Endpunkt war operationalisiert als der Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart bei Studienbeginn zu mindestens 1,6 logMAR in Monat 6, 12 und 24. In der Operationalisierung zur Verbesserung von off-chart zu on-chart wurde jeweils zwischen dem Anteil an Patienten und dem Anteil an Augen differenziert.</p> <p>Ein Patient wird als Responder gewertet, wenn sich mindestens ein Auge des Patienten von off-chart zu on-chart verbessert. Für den Anteil an Augen mit Verbesserung von off-chart zu on-chart werden alle Augen der Patienten eingeschlossen, die zu Studienbeginn off-chart waren.</p>

	<p>Behandlungsunterschiede werden durch die Effektschätzer RR und ARR anhand der CMH-Methode ermittelt und die dazugehörigen KI mit der Wald-Methode, die auf der Normalapproximation beruht, berechnet. Das OR mit dazugehörigem KI wird mittels logistischem Regressionsmodell berechnet.</p>
SNT-EAP-001	<p>Zu jeder Visite eines Patienten (gemäß der klinischen Routinepraxis zu Studienbeginn und danach alle 3 Monate) wurde die best-korrigierte Sehschärfe der Augen mittels ETDRS-Sehprobentafel oder Snellen-Sehprobentafel untersucht.</p> <p>Der Endpunkt war operationalisiert als der Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart von Studienbeginn zu mindestens 1,6 logMAR in Monat 6, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60 und zur letzten vorliegenden Visite. Die Ergebnisse zu Monat 48 und 60 werden ergänzend in Anhang 4G dargestellt. In der Operationalisierung zur Verbesserung von off-chart zu on-chart wurde jeweils zwischen dem Anteil an Patienten und dem Anteil an Augen differenziert.</p> <p>Ein Patient wird als Responder gewertet, wenn sich mindestens ein Auge des Patienten von off-chart zu on-chart verbessert. Für den Anteil an Augen mit Verbesserung von off-chart zu on-chart werden alle Augen der Patienten eingeschlossen, die zu Studienbeginn off-chart waren.</p>
PAROS	<p>Zu jeder Visite eines Patienten (gemäß der klinischen Routinepraxis) wurde die Sehschärfe der Augen mittels ETDRS-Sehprobentafel oder Snellen-Sehprobentafel untersucht.</p> <p>Der Endpunkt war operationalisiert als der Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart von Studienbeginn bis zur letzten Visite. In der Operationalisierung zur Verbesserung von off-chart zu on-chart wurde jeweils zwischen dem Anteil an Patienten und dem Anteil an Augen differenziert.</p> <p>Ein Patient wird als Responder gewertet, wenn sich mindestens ein Auge des Patienten von off-chart zu on-chart verbessert. Für den Anteil an Augen mit Verbesserung von off-chart zu on-chart werden alle Augen der Patienten eingeschlossen, die zu Studienbeginn off-chart waren.</p>
RHODOS-OFU	<p>Zu jedem Zeitpunkt (in der Studie RHODOS und der Follow-Up-Studie) wurde die Sehschärfe der Augen mittels ETDRS-Sehprobentafel untersucht.</p> <p>Der Endpunkt war operationalisiert als der Anteil an Patienten (bzw. Augen), die bei Studienbeginn auf beiden Augen off-chart waren und mindestens ein Auge zu on-chart in Woche 24 und zur Nachuntersuchung verbesserten. In der Operationalisierung zur Verbesserung von off-chart zu on-chart wurde jeweils zwischen dem Anteil an Patienten und dem Anteil an Augen differenziert.</p> <p>Ein Patient wird als Responder gewertet, wenn sich mindestens ein Auge des Patienten von off-chart zu on-chart verbessert. Für den Anteil an Augen mit Verbesserung von off-chart zu on-chart werden alle Augen der Patienten eingeschlossen, die zu Studienbeginn off-chart waren.</p> <p>Behandlungsunterschiede werden durch die Effektschätzer RR, OR und ARR anhand der CMH-Methode ermittelt und die dazugehörigen KI mit der Wald-Methode berechnet, die auf der Normalapproximation beruht.</p>
Ishikawa 2021	Nicht berichtet.
<p>Weitere Details zur Operationalisierung sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; OFU: Open-Label Follow-Up; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Endpunkte des Vergleichs der Studie LEROS mit der historischen Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) gelten aufgrund des offenen Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Endpunkte der Studien SNT-EAP-001 und PAROS sind aufgrund des Studiendesigns (einarmig, nicht-kontrolliert) ebenfalls als potenziell hoch verzerrt einzustufen. Die Studie RHODOS-OFU ist als nicht-randomisierte Follow-Up-Untersuchung ohne kontrollierte Intervention gelaufen. Da es allerdings keine signifikanten Unterschiede in den demografischen Merkmalen zur Studie RHODOS gibt, ist davon auszugehen, dass die Studie RHODOS-OFU repräsentativ für die Studie RHODOS ist. Daher ist für Endpunkte der Studie RHODOS-OFU von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. In allen Studien wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Vergleichende Studie**

Tabelle 4-104: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart“ in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Idebenon n/N<sup>a</sup> (%)</b>	<b>Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) n/N<sup>a</sup> (%)</b>	<b>RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert ARR [95 %-KI]; p-Wert</b>
<b>Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart im Vergleich zu Studienbeginn</b>			
Monat 6	12/55 (21,8)	21/128 (16,4)	1,33 [0,70; 2,51]; 0,3789 1,31 [0,56; 2,97]; 0,5262 5,41 [-7,25; 18,07]; 0,4021
Monat 12	17/44 (38,6)	20/84 (23,8)	1,62 [0,95; 2,77]; 0,0755 1,83 [0,80; 4,17]; 0,1494 14,83 [-2,20; 31,85]; 0,0879
Monat 24	16/33 (48,5)	12/40 (30,0)	1,62 [0,90; 2,91]; 0,1106 2,20 [0,81; 6,16]; 0,1226 18,48 [-3,71; 40,68]; 0,1025
<b>Anteil an Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart im Vergleich zu Studienbeginn</b>			
Monat 6	16/92 (17,4)	26/190 (13,7)	1,27 [0,72; 2,25]; 0,4105 1,21 [0,58; 2,46]; 0,6059 3,71 [-5,45; 12,87]; 0,4276

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Idebenon n/N<sup>a</sup> (%)</b>	<b>Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) n/N<sup>a</sup> (%)</b>	<b>RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert ARR [95 %-KI]; p-Wert</b>
Monat 12	24/72 (33,3)	24/127 (18,9)	1,76 [1,08; 2,87]; 0,0222 1,95 [0,97; 3,96]; 0,0625 14,44 [1,59; 27,28]; 0,0276
Monat 24	21/54 (38,9)	15/59 (25,4)	1,53 [0,88; 2,65]; 0,1300 1,62 [0,69; 3,87]; 0,2689 13,47 [-3,64; 30,57]; 0,1228

a: Anzahl an Patienten bzw. Augen, die zu Studienbeginn off-chart sind. Ein Patient wurde zu Studienbeginn als off-chart gewertet, wenn mindestens ein Auge des Patienten off-chart war.  
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Für den Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart konnte nach 6 Monaten bei 21,8 % der behandelten LHON-Patienten (n=12) und bei 16,4 % der unbehandelten LHON-Patienten (n=21) eine Verbesserung beobachtet werden. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen (RR [95 %-KI]: 1,33 [0,70; 2,51]; p=0,3789). Nach 12 Monaten konnte bei 38,6 % der behandelten LHON-Patienten (n=17) und bei 23,8 % der unbehandelten LHON-Patienten (n=20) eine Verbesserung beobachtet werden. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen (RR [95 %-KI]: 1,62 [0,95; 2,77]; p=0,0755). Nach 24 Monaten zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen (RR [95 %-KI]: 1,62 [0,90; 2,91]; p=0,1106).

Für den Anteil an Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart konnte nach 6 Monaten bei 17,4 % der Augen der behandelten LHON-Patienten (n=16) und bei 13,7 % der Augen der unbehandelten LHON-Patienten (n=26) eine Verbesserung beobachtet werden. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen (RR [95 %-KI]: 1,27 [0,72; 2,25]; p=0,4105). Nach 12 Monaten konnte bei behandelten LHON-Patienten bei 33,3 % der Augen (n=24) und bei unbehandelten LHON-Patienten bei 18,9 % der Augen (n=24) eine Verbesserung beobachtet werden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 1,76 [1,08; 2,87]; p=0,0222). Nach 24 Monaten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen (RR [95 %-KI]: 1,53 [0,88; 2,65]; p=0,1300).

Diese schwer betroffene Gruppe der LHON-Patienten hat unter Behandlung eine 33-62 % höhere Chance ihre Sehschärfe tendenziell zu verbessern, indem sie die Fähigkeit zurückerlangten, Buchstaben lesen zu können und somit eine direkte Veränderung ihres Gesundheitszustandes wahrnehmen. Zum Beobachtungszeitpunkt von 24 Monaten können 48,5 % der behandelten LHON-Patienten wieder Buchstaben erkennen im Vergleich zu 30,0 % der unbehandelten LHON-Patienten.



**Einarmige Studie**

Tabelle 4-105: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart“ in SNT-EAP-001 – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon	
	Patienten n/N <sup>a</sup> (%)	Augen n/N <sup>b</sup> (%)
<b>Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart im Vergleich zu Studienbeginn</b>		
Monat 6	6/22 (27,3)	9/33 (27,3)
Monat 12	7/26 (26,9)	11/40 (27,5)
Monat 24	4/18 (22,2)	6/30 (20,0)
Monat 30	3/10 (30,0)	4/14 (28,6)
Monat 36	2/6 (33,3)	3/8 (37,5)
Letzte Visite <sup>c</sup>	9/32 (28,1)	14/50 (28,0)
a: Anzahl an Patienten, die zu Studienbeginn in mindestens einem Auge off-chart sind. b: Anzahl an Augen, die zu Studienbeginn off-chart sind. c: Die letzte Visite der Patienten fand im Median 23,2 Monate nach Studienbeginn statt.		

In der Studie EAP zeigte sich für den Anteil an Patienten, bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart zu Monat 24 bei 22,2 % der Patienten (n=4), bzw. 20,0 % der Augen (n=6) eine Verbesserung im Vergleich zu Studienbeginn. Zur letzten vorliegenden Visite (im Median 23,2 Monate nach Studienbeginn) zeigte sich bei 28,1 % der Patienten (n=9), bzw. 28,0 % der Augen (n=14) eine Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart. Zu Monat 6 zeigten noch 27,3 % der Patienten eine Verbesserung, zu Monat 36 waren es 33,3 % der Patienten.

Im Vergleich zu den Ergebnissen der einarmigen Betrachtung der LEROS Studie (Idebenon-Gruppe) bleibt der Anteil dieser schwer betroffenen LHON-Patienten, über den Beobachtungszeitraum unverändert. Zwischen 22,2 % und -33,3 % der behandelten LHON-Patienten können nach einer längeren Therapiedauer wieder Buchstaben erkennen. Hier kann es einen Zusammenhang der demografischen Eigenschaften der EAP-Studiengruppe und LEROS Idebenon-Gruppe geben.

**Weitere Studien**

Tabelle 4-106: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart“ in PAROS – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon	
	Patienten n/N <sup>a</sup> (%)	Augen n/N <sup>b</sup> (%)
<b>Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart</b>		
Studienbeginn bis letzte Visite <sup>c</sup>	13/61 (21,3)	16/97 (16,5)
a: Anzahl an Patienten, die zu Studienbeginn in mindestens einem Auge off-chart sind.		
b: Anzahl an Augen, die zu Studienbeginn off-chart waren.		
c: Die letzte Visite der Patienten fand im Median 26,6 Monate nach Studienbeginn statt.		

In der Studie PAROS zeigte sich für den Anteil an Patienten, bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart bei der letzten Studienvsiste (im Median 26,6 Monate nach Studienbeginn) bei 21,3 % der Patienten (n=13), bzw. 16,5 % der Augen (n=16) eine Verbesserung im Vergleich zu Studienbeginn.

Tabelle 4-107: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart“ in RHODOS-OFU – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon n/N <sup>a</sup> (%)	Placebo n/N <sup>a</sup> (%)	p-Wert <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]
<b>Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart im Vergleich zu Studienbeginn</b>				
Woche 24	5/18 (27,8)	0/8 (0,0)	0,2805	5,21 [0,32; 84,35] 6,93 [0,34; 141,86] 27,78 [2,48; 53,07]
OFU <sup>c</sup>	9/18 (50,0)	2/8 (25,0)	0,3945	2,00 [0,55; 7,24] 3,00 [0,47; 19,04] 25,00 [-12,87; 62,87]
<b>Anteil an Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart im Vergleich zu Studienbeginn</b>				
Woche 24	10/44 (22,7)	0/19 (0,0)	0,0252	9,33 [0,57; 151,61] 11,87 [0,66; 213,76] 22,73 [8,60; 36,85]
OFU <sup>c</sup>	18/44 (40,9)	2/19 (10,5)	0,0199	3,89 [1,00; 15,11] 5,88 [1,21; 28,67] 30,38 [10,35; 50,42]
a: Anzahl an Patienten bzw. Augen, die zu Studienbeginn in beiden Augen off-chart sind. Ein Patient wurde zu Studienbeginn als off-chart gewertet, wenn beide Augen des Patienten off-chart waren.				

Zeitpunkt	Idebenon n/N <sup>a</sup> (%)	Placebo n/N <sup>a</sup> (%)	p-Wert <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]
b: Exakter Test nach Fisher				
c: Die Open-Label Follow-Up Visite fand im Median 30,1 Monate nach Beginn der Studie RHODOS-OFU statt.				
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OFU: Open-Label Follow-Up; OR: Odds Ratio;				
RR: Relatives Risiko				

In der Studie RHODOS-OFU verbesserten sich von Studienbeginn bis zur Nachuntersuchung 50,0 % der Patienten (n=9) der Idebenon-Gruppe und 25,0 % der Patienten (n=2) der Placebo-Gruppe von off-chart zu on-chart. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p=0,3945).

Hinsichtlich des Anteils an Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart zeigten 40,9 % der Augen (n=18) in der Idebenon-Gruppe und 10,5 % der Augen (n=2) der Placebo-Gruppe zur Nachuntersuchung eine Verbesserung. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (p=0,0199).

Für die einarmige Betrachtung werden ausschließlich die Ergebnisse der Idebenon-Gruppe aus der LEROS Studie, abgebildet in Tabelle 4-104, berücksichtigt.

Der Anteil dieser schwer betroffenen LHON-Patienten, mit einer Sehschärfe im off-chart-Bereich, die die Fähigkeit zurückerlangen, Buchstaben lesen zu können, steigt über den Beobachtungszeitraum von Monat 6 zu Monat 24 bereits von 21,8 % auf 48,5 %.

#### 4.3.2.3.3.1.4 Anteil Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-108: Operationalisierung von „Anteil Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 0,2$  logMAR“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LEROS vs. SNT-CRS-002	Die Bewertung der Sehschärfe erfolgte in der Studie LEROS mittels ETDRS-Sehprobentafel zu jeder Visite (Studienbeginn, Monat 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 und Nachbeobachtung). In der Studie SNT-CRS-002 erfolgte die Erfassung der Sehschärfe gemäß der klinischen Routinepraxis mittels ETDRS-Sehprobentafel bzw. Snellen-Sehprobentafel.  Der Endpunkt war operationalisiert als der Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe von Studienbeginn um mindestens 0,2 logMAR in mindestens einem Auge in Monat 6, 12 und 24.  Behandlungsunterschiede werden durch die Effektschätzer RR, OR und ARR anhand der CMH-Methode ermittelt und die dazugehörigen KI mit der Wald-Methode, die auf der Normalapproximation beruht, berechnet.

SNT-EAP-001	Nicht berichtet.
PAROS	Zu jeder Visite eines Patienten (gemäß der klinischen Routinepraxis) wurde die Sehschärfe der Augen mittels ETDRS-Sehprobentafel oder Snellen-Sehprobentafel untersucht. Der Endpunkt war operationalisiert als der Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von Studienbeginn, bzw. Nadir um mindestens 0,2 logMAR in mindestens einem Auge zur letzten Visite.
RHODOS-OFU	Zu jedem Zeitpunkt (in der Studie RHODOS und der Follow-Up-Studie) wurde die Sehschärfe der Augen mittels ETDRS-Sehprobentafel untersucht. Der Endpunkt war operationalisiert als der Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe von Studienbeginn, bzw. Nadir um mindestens 0,2 logMAR in mindestens einem Auge in Woche 24 und zur Nachuntersuchung. Behandlungsunterschiede werden durch die Effektschätzer RR, OR und ARR anhand der CMH-Methode ermittelt und die dazugehörigen KI mit der Wald-Methode, die auf der Normalapproximation beruht, berechnet.
Ishikawa 2021	Nicht berichtet.
Weitere Details zur Operationalisierung sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; OFU: Open-Label Follow-Up; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Endpunkte des Vergleichs der Studie LEROS mit der historischen Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) gelten aufgrund des offenen Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Endpunkte der Studie PAROS sind aufgrund des Studiendesigns (einarmig, nicht kontrolliert) ebenfalls als potenziell hoch verzerrt einzustufen. Die Studie RHODOS-OFU ist als nicht randomisierte Follow-Up-Untersuchung ohne kontrollierte Intervention gelaufen. Da es allerdings keine signifikanten Unterschiede in den demografischen Merkmalen zur Studie RHODOS gibt, ist davon auszugehen, dass die Studie RHODOS-OFU repräsentativ für die Studie RHODOS ist. Daher ist für Endpunkte der Studie RHODOS-OFU von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. In allen Studien wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

**Vergleichende Studie**Tabelle 4-109: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 0,2$  logMAR“ in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon n/N <sup>a</sup> (%)	Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert ARR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 0,2</math> logMAR im Vergleich zu Studienbeginn</b>			
Monat 6	37/166 (22,3)	51/318 (16,0)	1,39 [0,95; 2,03]; 0,0890 1,50 [0,94; 2,41]; 0,0918 6,25 [-1,26; 13,76]; 0,1026
Monat 12	57/147 (38,8)	46/204 (22,5)	1,72 [1,24; 2,38]; 0,0011 2,18 [1,36; 3,47]; 0,0011 16,23 [6,48; 25,97]; 0,0011
Monat 24	54/122 (44,3)	27/99 (27,3)	1,62 [1,11; 2,37]; 0,0121 2,12 [1,20; 3,74]; 0,0097 16,99 [4,55; 29,43]; 0,0074
a: Anzahl an Patienten mit vorliegendem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt ARR: Absolute Risikoreduktion; CRS: Case Record Survey; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko			

Für den Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 0,2$  logMAR im Vergleich zu Studienbeginn konnte nach 6 Monaten bei 22,3 % der behandelten LHON-Patienten (n=37) und bei 13,7 % der unbehandelten LHON-Patienten (n=51) eine Verbesserung beobachtet werden. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen (RR [95 %-KI]: 1,39 [0,95; 2,03]; p=0,0890). Nach 12 Monaten konnte bei 38,8 % der behandelten LHON-Patienten (n=57) und bei 22,5 % der unbehandelten LHON-Patienten (n=46) eine Verbesserung beobachtet werden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 1,72 [1,24; 2,38]; p=0,0011). Nach 24 Monaten zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 1,62 [1,11; 2,37]; p=0,0121).

**Weitere Studien**Tabelle 4-110: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 0,2$  logMAR“ in PAROS – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon	
	Patienten n/N <sup>a</sup> (%)	Augen n/N <sup>b</sup> (%)
<b>Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 0,2</math> logMAR</b>		
Studienbeginn bis letzte Visite <sup>c</sup>	60/214 (28,0)	79/428 (18,5)
Nadir bis letzte Visite <sup>c</sup>	61/215 (28,4)	81/430 (18,8)

a: Anzahl an Patienten mit vorliegendem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt.  
b: Anzahl an Augen mit vorliegendem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt.  
c: Die letzte Visite der Patienten fand im Median 26,6 Monate nach Studienbeginn statt.  
logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens;

In der Studie PAROS zeigte sich zur letzten vorliegenden Visite (im Median 26,6 Monate nach Studienbeginn) für den Anteil an Patienten, bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe um mindestens 0,2 logMAR bei 28,0 % der Patienten (n=60), bzw. 18,5 % der Augen (n=79) eine Verbesserung im Vergleich zu Studienbeginn. Von Nadir bis zur letzten vorliegenden Visite zeigte sich bei 28,4 % der Patienten (n=61), bzw. 18,8 % der Augen (n=81) eine Verbesserung der Sehschärfe um mindestens 0,2 logMAR.

Tabelle 4-111: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 0,2$  logMAR“ in RHODOS-OFU – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-Wert <sup>a</sup>	RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]
<b>Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 0,2</math> logMAR im Vergleich zu Studienbeginn</b>				
Woche 24	8/21 (38,1)	1/11 (9,1)	0,1148	4,19 [0,60; 29,36] 6,15 [0,66; 57,59] 29,00 [2,17; 55,84]
OFU <sup>b</sup>	8/21 (38,1)	6/11 (54,5)	0,4651	0,70 [0,32; 1,50] 0,51 [0,12; 2,25] -16,45 [-52,47; 19,57]

a: Exakter Test nach Fisher  
b: Die Open-Label Follow-Up Visite fand im Median 30,1 Monate nach Beginn der Studie RHODOS-OFU statt.  
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; OFU: Open-Label Follow-Up; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

In der Studie RHODOS-OFU zeigte sich hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 0,2$  logMAR zu Woche 24 und zur Nachuntersuchung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### 4.3.2.3.3.1.5 Anteil Patienten bzw. Augen mit CRR/CRS/CRB/CRW – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-112: Operationalisierung von „Anteil Patienten bzw. Augen mit CRR/CRS/CRB/CRW“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LEROS vs. SNT-CRS-002	<p>Die Bewertung der Sehschärfe erfolgte in der Studie LEROS mittels ETDRS-Sehprobentafel zu jeder Visite (Studienbeginn, Monat 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 und Nachbeobachtung). In der Studie SNT-CRS-002 erfolgte die Erfassung der Sehschärfe gemäß der klinischen Routinepraxis mittels ETDRS-Sehprobentafel bzw. Snellen-Sehprobentafel.</p> <p>In der Operationalisierung zur CRR/CRS/CRB/CRW wurde jeweils zwischen dem Anteil an Patienten und dem Anteil an Augen differenziert. Die Betrachtung der Endpunkte erfolgte jeweils von Studienbeginn bis Monat 6, 12 und 24. Folgende Endpunkte werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CRR (0,2): Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR (innerhalb von on-chart)</li> <li>• CRR (0,3): Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,3 logMAR (innerhalb von on-chart)</li> <li>• CRS: Anteil an Patienten bzw. Augen mit Stabilisierung der Sehschärfe <math>&lt; 1,0</math> logMAR bei Patienten bzw. Augen mit Sehschärfe <math>&lt; 1,0</math> logMAR zu Studienbeginn</li> <li>• CRB (0,2): Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR (innerhalb von on-chart) oder mit Stabilisierung der Sehschärfe <math>&lt; 1,0</math> logMAR</li> <li>• CRB (0,3): Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,3 logMAR (innerhalb von on-chart) oder mit Stabilisierung der Sehschärfe <math>&lt; 1,0</math> logMAR</li> <li>• CRW: Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verschlechterung der Sehschärfe um mindestens 0,2 logMAR oder Verschlechterung von on-chart zu off-chart</li> </ul> <p>Ein Patient wird als Responder gewertet, wenn mindestens ein Auge des Patienten die Bedingung des Endpunktes erfüllt. Für die Endpunkte, die den Anteil an Augen mit Ereignis betrachten, werden je beide Augen der Patienten in die Analyse eingeschlossen.</p> <p>Behandlungsunterschiede werden durch die Effektschätzer RR und ARR anhand der CMH-Methode ermittelt und die dazugehörigen KI mit der Wald-Methode, die auf der Normalapproximation beruht, berechnet. Das OR mit dazugehörigem KI wird mittels logistischem Regressionsmodell berechnet.</p>
SNT-EAP-001	<p>Zu jeder Visite eines Patienten (gemäß der klinischen Routinepraxis zu Studienbeginn und danach alle 3 Monate) wurde die best-korrigierte Sehschärfe der Augen mittels ETDRS-Sehprobentafel oder Snellen-Sehprobentafel untersucht.</p> <p>In der Operationalisierung zur CRR/CRS/CRB/CRW wurde jeweils zwischen dem Anteil an Patienten und dem Anteil an Augen differenziert. Die Betrachtung der Endpunkte erfolgte jeweils von Studienbeginn, bzw. Nadir bis Monat 6, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60 und zur letzten</p>

	<p>vorliegenden Visite. Die Ergebnisse zu Monat 48 und 60 werden ergänzend in Anhang 4G dargestellt. Folgende Endpunkte werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CRR (0,2): Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR (innerhalb von on-chart)</li> <li>• CRR (0,3): Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,3 logMAR (innerhalb von on-chart)</li> <li>• Zeit von Studienbeginn bis CRR (Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR (innerhalb von on-chart))</li> <li>• CRS: Anteil an Patienten bzw. Augen mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0 logMAR bei Patienten bzw. Augen mit Sehschärfe &lt;1,0 logMAR zu Studienbeginn</li> <li>• CRB (0,2): Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR (innerhalb von on-chart) oder mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0 logMAR</li> <li>• CRB (0,3): Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,3 logMAR (innerhalb von on-chart) oder mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0 logMAR</li> </ul> <p>Ein Patient wird als Responder gewertet, wenn mindestens ein Auge des Patienten die Bedingung des Endpunktes erfüllt. Für die Endpunkte, die den Anteil an Augen mit Ereignis betrachten, werden je beide Augen der Patienten in die Analyse eingeschlossen.</p>
PAROS	<p>Zu jeder Visite eines Patienten (gemäß der klinischen Routinepraxis) wurde die Sehschärfe der Augen mittels ETDRS-Sehprobentafel oder Snellen-Sehprobentafel untersucht.</p> <p>In der Operationalisierung zur CRR/CRS/CRB/CRW wurde jeweils zwischen dem Anteil an Patienten und dem Anteil an Augen differenziert. Die Betrachtung der Endpunkte erfolgte jeweils von Studienbeginn bis letzte Visite und Nadir bis letzte Visite. Folgende Endpunkte werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CRR (0,2): Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR (innerhalb von on-chart)</li> <li>• CRR (0,3): Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,3 logMAR (innerhalb von on-chart)</li> <li>• Zeit von Studienbeginn, bzw. Nadir bis CRR (Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR (innerhalb von on-chart))</li> <li>• CRS: Anteil an Patienten bzw. Augen mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0 logMAR</li> <li>• CRB (0,2): Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR (innerhalb von on-chart) oder mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0 logMAR</li> <li>• CRB (0,3): Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,3 logMAR (innerhalb von on-chart) oder mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0 logMAR</li> <li>• CRW: Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verschlechterung der Sehschärfe um mindestens 0,2 logMAR oder Verschlechterung von on-chart zu off-chart</li> </ul> <p>Ein Patient wird als Responder gewertet, wenn mindestens ein Auge des Patienten die Bedingung des Endpunktes erfüllt. Für die Endpunkte, die den Anteil an Augen mit Ereignis betrachten, werden je beide Augen der Patienten in die Analyse eingeschlossen.</p>
RHODOS-OFU	Nicht berichtet.



Ishikawa 2021	<p>Die Veränderung der best-korrigierten Sehschärfe erfolgte zu Woche 24 und Woche 48. In allen Zentren wurde die dezimale Sehschärfe unter Verwendung einer japanischen Snellen-Sehprobentafel unter gleichbleibenden Bedingungen bestimmt: Die Distanz betrug 5 m und die Beleuchtungsstärke der Sehprobentafel betrug 500 – 1.000 Lux. Die dezimale Sehschärfe wurde anschließend in logMAR umgewandelt: <math>\text{logMAR} = -\log(\text{dezimale Sehschärfe})</math>. Für „off-chart“-Werte, wie Fingerzählen, Handbewegung und Lichtwahrnehmung, wurden die logMAR-Werte auf 2,0, 2,3 bzw. 2,6 festgelegt.</p> <p>Eine signifikante Verbesserung der besten Sehschärfe wurde als Abnahme von <math>\geq 0,2</math> logMAR in mindestens einem bzw. beiden Augen bei einem Patienten im Vergleich zu Baseline definiert. Eine signifikante Verschlechterung der besten Sehschärfe wurde als Zunahme von <math>\geq 0,2</math> logMAR in mindestens einem bzw. beiden Augen bei einem Patienten im Vergleich zu Baseline definiert. In den anderen Fällen liegt keine Änderung der besten Sehschärfe vor.</p>
<p>Weitere Details zur Operationalisierung sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CRB: Klinisch relevanter Vorteil; CRR: Klinisch relevante Verbesserung; CRS: Klinisch relevante Stabilisierung; CRW: Klinisch relevante Verschlechterung; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; OFU: Open-Label Follow-Up; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Endpunkte des Vergleichs der Studie LEROS mit der historischen Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) gelten aufgrund des offenen Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Endpunkte der Studien SNT-EAP-001, PAROS und Ishikawa 2021 sind aufgrund des Studiendesigns (einarmig, nicht kontrolliert) ebenfalls als potenziell hoch verzerrt einzustufen. In allen Studien wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

**Vergleichende Studie**

Tabelle 4-113: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit CRR“ in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon n/N <sup>a</sup> (%)	Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert ARR [95 %-KI]; p-Wert
<b>CRR (0,2): Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR im Vergleich zu Studienbeginn</b>			
Monat 6	41/166 (24,7)	55/313 (17,6)	1,41 [0,98; 2,01]; 0,0623 1,45 [0,91; 2,31]; 0,1212 7,13 [-0,67; 14,93]; 0,0733
Monat 12	58/147 (39,5)	46/202 (22,8)	1,73 [1,25; 2,39]; 0,0009 2,15 [1,32; 3,53]; 0,0022 16,68 [6,89; 26,47]; 0,0008
Monat 24	58/122 (47,5)	28/97 (28,9)	1,65 [1,14; 2,37]; 0,0072 2,58 [1,42; 4,79]; 0,0017 18,68 [6,03; 31,32]; 0,0038
<b>CRR (0,3): Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,3 logMAR im Vergleich zu Studienbeginn</b>			
Monat 6	29/166 (17,5)	46/313 (14,7)	1,19 [0,78; 1,82]; 0,4252 1,14 [0,67; 1,91]; 0,6158 2,77 [-4,21; 9,76]; 0,4363
Monat 12	45/147 (30,6)	43/202 (21,3)	1,44 [1,00; 2,06]; 0,0479 1,53 [0,92; 2,54]; 0,1009 9,33 [-0,02; 18,67]; 0,0505
Monat 24	46/122 (37,7)	24/97 (24,7)	1,52 [1,01; 2,31]; 0,0468 2,01 [1,09; 3,76]; 0,0243 12,96 [0,81; 25,12]; 0,0366
a: Anzahl an Patienten mit vorliegendem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt ARR: Absolute Risikoreduktion; CRR: Klinisch relevante Verbesserung; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko			

Für den Anteil an Patienten mit CRR (0,2) konnte nach 6 Monaten bei 24,7 % der behandelten LHON-Patienten (n=41) im Vergleich zu 17,6 % der unbehandelten LHON-Patienten (n=55) eine Verbesserung beobachtet werden. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95 %-KI]: 1,41 [0,98; 2,01]; p=0,0623). Nach 12 Monaten konnte bei 39,5 % der behandelten LHON-Patienten (n=58) im Vergleich zu 22,8 % der unbehandelten LHON-Patienten (n=46) eine klinisch relevante Verbesserung beobachtet werden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 1,73 [1,25; 2,39]; p=0,0009). Nach 24 Monaten zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 1,65 [1,14; 2,37]; p=0,0072).

Für den Anteil an Patienten mit CRR (0,3) konnte nach 6 Monaten bei 17,5 % der behandelten LHON-Patienten (n=29) und bei 14,7 % der unbehandelten LHON-Patienten (n=46) eine Verbesserung beobachtet werden. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95 %-KI]: 1,19 [0,78; 1,82]; p=0,4252). Nach 12 Monaten konnte bei 30,6 % der behandelten LHON-Patienten (n=45) und bei 21,3 % unbehandelten LHON-Patienten (n=43) eine klinisch relevante Verbesserung beobachtet werden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 1,44 [1,00; 2,06]; p=0,0479). Nach 24 Monaten zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 1,52 [1,01; 2,31]; p=0,0468).

Behandelte LHON-Patienten haben zum jeweiligen Zeitpunkt eine 41 % – 73 % höhere Chance eine Verbesserung ihrer Sehschärfe zu erreichen und erfahren somit eine direkte Veränderung ihres Gesundheitszustandes. Dieselbe erhöhte Chance haben behandelte LHON-Patienten zur Fähigkeit, Buchstaben zu lesen, zurückzukehren. Der Anteil der klinisch relevanten, spontanen Verbesserung bei unbehandelten LHON-Patienten beträgt bis zu 28,9 %.

Zusätzlich wird ein konservativer Schwellenwert mit 0,3 logMAR verwendet, um die große Wirksamkeit auf die Sehschärfe von Idebenon zu demonstrieren (oder zu zeigen). Hier ist die Wahrscheinlichkeit für behandelte LHON-Patienten um 19 – 52 % höher eine klinisch relevante Verbesserung, zu erreichen, als für unbehandelte LHON-Patienten.

Tabelle 4-114: Ergebnisse für „Anteil an Augen mit CRR“ in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon n/N <sup>a</sup> (%)	Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert ARR [95 %-KI]; p-Wert
<b>CRR (0,2): Anteil an Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR im Vergleich zu Studienbeginn</b>			
Monat 6	68/323 (21,1)	68/535 (12,7)	1,66 [1,22; 2,25]; 0,0012 1,75 [1,20; 2,54]; 0,0036 8,34 [3,08; 13,61]; 0,0019
Monat 12	94/285 (33,0)	65/346 (18,8)	1,76 [1,33; 2,31]; 0,0001 2,03 [1,39; 2,99]; 0,0002 14,20 [7,36; 21,03]; <0,0001
Monat 24	95/237 (40,1)	40/168 (23,8)	1,68 [1,23; 2,30]; 0,0011 2,40 [1,51; 3,87]; 0,0002 16,27 [7,31; 25,24]; 0,0004
<b>CRR (0,3): Anteil an Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,3 logMAR im Vergleich zu Studienbeginn</b>			
Monat 6	48/323 (14,9)	57/535 (10,7)	1,39 [0,97; 2,00]; 0,0687 1,38 [0,91; 2,09]; 0,1334 4,21 [-0,47; 8,88]; 0,0780

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Idebenon</b> <b>n/N<sup>a</sup> (%)</b>	<b>Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002)</b> <b>n/N<sup>a</sup> (%)</b>	<b>RR [95 %-KI]; p-Wert</b> <b>OR [95 %-KI]; p-Wert</b> <b>ARR [95 %-KI]; p-Wert</b>
Monat 12	75/285 (26,3)	59/346 (17,1)	1,54 [1,14; 2,09]; 0,0050 1,63 [1,09; 2,43]; 0,0164 9,26 [2,80; 15,73]; 0,0050
Monat 24	73/237 (30,8)	35/168 (20,8)	1,48 [1,04; 2,10]; 0,0291 1,78 [1,10; 2,90]; 0,0177 9,97 [1,47; 18,47]; 0,0215

a: Anzahl an Augen mit vorliegendem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt  
ARR: Absolute Risikoreduktion; CRR: Klinisch relevante Verbesserung; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Für den Anteil an Augen mit CRR (0,2) konnte nach 6 Monaten bei 21,1 % der Augen behandelter LHON-Patienten (n=68) und bei 12,7 % der Augen unbehandelter LHON-Patienten (n=68) eine Verbesserung beobachtet werden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Idebenon-Gruppe (RR [95 %-KI]: 1,66 [1,22; 2,25]; p=0,0012). Nach 12 Monaten konnte in der Idebenon-Gruppe bei 33,0 % der Augen behandelter LHON-Patienten (n=94) und bei 18,8 % der Augen unbehandelter LHON-Patienten (n=65) eine klinisch relevante Verbesserung beobachtet werden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 1,76 [1,33; 2,31]; p=0,0001). Nach 24 Monaten zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 1,68 [1,23; 2,30]; p=0,0011).

Für den Anteil an Augen mit CRR (0,3) konnte nach 6 Monaten bei 14,9 % der Augen behandelter LHON-Patienten (n=48) und bei 10,7 % der Augen unbehandelter LHON-Patienten (n=57) eine Verbesserung beobachtet werden. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95 %-KI]: 1,39 [0,97; 2,00]; p=0,0687). Nach 12 Monaten konnte bei 26,3 % der Augen behandelter LHON-Patienten (n=75) und bei 17,1 % der Augen unbehandelter LHON-Patienten (n=59) eine klinisch relevante Verbesserung beobachtet werden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 1,54 [1,14; 2,09]; p=0,0050). Nach 24 Monaten zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 1,48 [1,04; 2,10]; p=0,0291).

Tabelle 4-115: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit CRS“ in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon n/N <sup>a</sup> (%)	Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert ARR [95 %-KI]; p-Wert
<b>CRS: Anteil an Patienten mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0 logMAR im Vergleich zu Studienbeginn bei Patienten mit Sehschärfe &lt;1,0 zu Studienbeginn</b>			
Monat 6	40/51 (78,4)	43/101 (42,6)	1,84 [1,41; 2,41]; <0,0001 5,42 [2,50; 12,60]; <0,0001 35,86 [21,01; 50,70]; <0,0001
Monat 12	35/45 (77,8)	32/56 (57,1)	1,36 [1,03; 1,79]; 0,0282 3,53 [1,40; 9,59]; 0,0068 20,63 [2,87; 38,40]; 0,0228
Monat 24	30/39 (76,9)	20/26 (76,9)	1,00 [0,76; 1,31]; 1,0000 1,63 [0,41; 6,89]; 0,4886 0,00 [-20,9; 20,91]; 1,0000
<b>CRS: Anteil an Augen mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0 logMAR im Vergleich zu Studienbeginn bei Augen mit Sehschärfe &lt;1,0 zu Studienbeginn</b>			
Monat 6	59/74 (79,7)	63/131 (48,1)	1,66 [1,34; 2,05]; <0,0001 4,93 [2,52; 10,15]; <0,0001 31,64 [19,10; 44,17]; <0,0001
Monat 12	52/65 (80,0)	45/78 (57,7)	1,39 [1,11; 1,74]; 0,0045 3,95 [1,79; 9,25]; 0,0005 22,31 [7,65; 36,96]; 0,0029
Monat 24	44/55 (80,0)	28/36 (77,8)	1,03 [0,83; 1,28]; 0,8009 1,77 [0,52; 6,24]; 0,3563 2,22 [-15,0; 19,43]; 0,8002
a: Anteil an Patienten mit Sehschärfe <1,0 logMAR in mindestens einem Auge zu Studienbeginn, bzw. Anteil an Augen mit Sehschärfe <1,0 logMAR zu Studienbeginn. ARR: Absolute Risikoreduktion; CRS: Klinisch relevante Stabilisierung; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko			

Für den Anteil an Patienten mit CRS konnte nach 6 Monaten bei 78,4 % der behandelten LHON-Patienten (n=40) und bei 42,6 % der unbehandelten LHON-Patienten (n=43) eine Stabilisierung beobachtet werden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Idebenon-Gruppe (RR [95 %-KI]: 1,84 [1,41; 2,41]; p<0,0001). Nach 12 Monaten konnte bei 77,8 % der behandelten LHON-Patienten (n=35) und bei 57,1 % der unbehandelten LHON-Patienten (n=32) eine Stabilisierung beobachtet werden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 1,36 [1,03; 1,79]; p=0,0282). Nach 24 Monaten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95 %-KI]: 1,00 [0,76; 1,31]; p=1,0000).

Für den Anteil an Augen mit CRS konnte nach 6 Monaten bei 79,7 % der Augen behandelter LHON-Patienten (n=59) und in der historischen Kontrollgruppe bei 48,1 % der Augen unbehandelter LHON-Patienten (n=63) eine Stabilisierung beobachtet werden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten behandelter LHON-Patienten (RR [95 %-KI]: 1,66 [1,34; 2,05]; p<0,0001). Nach 12 Monaten konnte bei 80,0 % der Augen behandelter LHON-Patienten (n=52) und bei 57,7 % der Augen unbehandelter LHON-Patienten (n=45) eine Stabilisierung beobachtet werden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 1,39 [1,11; 1,74]; p=0,0045). Nach 24 Monaten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95 %-KI]: 1,03 [0,83; 1,28]; p=0,8009).

Behandelte LHON-Patienten erhalten ihren verhältnismäßig gute Sehschärfe zu Studienbeginn, oberhalb der hochgradigen Sehbehinderung (<1,0 logMAR, >0,1 Dezimal). Sie erhalten und verbessern womöglich den für sie relevanten Gesundheitszustand, da ihre Sehschärfe mit einer signifikant höheren Chance zu Monat 6 und zu Monat 12 im Vergleich zu unbehandelten LHON-Patienten erhalten. Zum Langzeitbeobachtungszeitpunkt, Monat 24, haben allerdings behandelte und unbehandelte LHON-Patienten gleichermaßen die Chance den Ausgangsvisus <1,0 logMAR zu halten.

Tabelle 4-116: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit CRB“ in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon n/N (%)	Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) n/N (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert ARR [95 %-KI]; p-Wert
<b>CRB (0,2): Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR oder mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0 logMAR im Vergleich zu Studienbeginn</b>			
Monat 6	68/166 (41,0)	84/313 (26,8)	1,53 [1,18; 1,98]; 0,0013 1,81 [1,21; 2,73]; 0,0043 14,13 [5,18; 23,07]; 0,0020
Monat 12	75/147 (51,0)	67/202 (33,2)	1,54 [1,20; 1,98]; 0,0008 2,01 [1,27; 3,21]; 0,0030 17,85 [7,49; 28,22]; 0,0007
Monat 24	71/122 (58,2)	43/97 (44,3)	1,31 [1,00; 1,72]; 0,0473 2,03 [1,14; 3,66]; 0,0155 13,87 [0,66; 27,07]; 0,0396
<b>CRB (0,3): Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,3 logMAR oder mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0 logMAR im Vergleich zu Studienbeginn</b>			
Monat 6	62/166 (37,3)	77/313 (24,6)	1,52 [1,15; 2,00]; 0,0031 1,74 [1,15; 2,64]; 0,0090 12,75 [3,98; 21,52]; 0,0044

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Idebenon</b>  <b>n/N (%)</b>	<b>Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002)</b>  <b>n/N (%)</b>	<b>RR [95 %-KI]; p-Wert</b> <b>OR [95 %-KI]; p-Wert</b> <b>ARR [95 %-KI]; p-Wert</b>
Monat 12	69/147 (46,9)	66/202 (32,7)	1,44 [1,11; 1,87]; 0,0068 1,73 [1,09; 2,75]; 0,0208 14,27 [3,93; 24,61]; 0,0069
Monat 24	66/122 (54,1)	40/97 (41,2)	1,31 [0,98; 1,75]; 0,0650 1,92 [1,08; 3,45]; 0,0254 12,86 [-0,34; 26,06]; 0,0561

a: Anzahl an Patienten mit vorliegendem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt  
ARR: Absolute Risikoreduktion; CRB: Klinisch relevanter Vorteil; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Für den Anteil an Patienten CRB (0,2) konnte nach 6 Monaten bei 41,0 % der behandelten LHON-Patienten (n=68) und bei 26,8 % der unbehandelten LHON-Patienten (n=84) eine Verbesserung beobachtet werden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der behandelten LHON-Patienten (RR [95 %-KI]: 1,53 [1,18; 1,98]; p=0,0013). Nach 12 Monaten konnte bei 51,0 % der behandelten LHON-Patienten (n=75) und bei 33,2 % der unbehandelten LHON-Patienten (n=67) ein klinisch relevanter Vorteil beobachtet werden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 1,54 [1,20; 1,98]; p=0,0008). Nach 24 Monaten zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 1,31 [1,00; 1,72]; p=0,0473).

Für den Anteil an Patienten mit einem CRB (0,3) konnte nach 6 Monaten bei 37,3 % der behandelten LHON-Patienten (n=62) und bei 24,6 % der unbehandelten LHON-Patienten (n=77) eine Verbesserung beobachtet werden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der behandelten LHON-Patienten (RR [95 %-KI]: 1,52 [1,15; 2,00]; p=0,0031). Nach 12 Monaten konnte bei 46,9 % der behandelten LHON-Patienten (n=62) und bei 32,7 % der unbehandelten LHON-Patienten (n=66) ein klinisch relevanter Vorteil beobachtet werden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 1,44 [1,11; 1,87]; p=0,0068). Nach 24 Monaten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95 %-KI]: 1,31 [0,98; 1,75]; p=0,0650).

Behandelte LHON-Patienten haben zum jeweiligen Zeitpunkt eine 31 % – 54 % höhere Chance eine Verbesserung ihrer Sehschärfe direkt wahrzunehmen oder zur Fähigkeit, Buchstaben zu lesen, zurückzukehren oder vor einer hochgradigen Sehbehinderung bewahrt zu bleiben. Die behandelten LHON-Patienten profitieren von einem Erhalt oder einer Verbesserung der Sehschärfe und können somit ihren Gesundheitszustand verbessern bzw. ihren verhältnismäßig guten Gesundheitszustand erhalten.

Tabelle 4-117: Ergebnisse für „Anteil an Augen mit CRB“ in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon n/N <sup>a</sup> (%)	Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert ARR [95 %-KI]; p-Wert
<b>CRB (0,2): Anteil an Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR oder mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0 logMAR im Vergleich zu Studienbeginn</b>			
Monat 6	115/323 (35,6)	116/535 (21,7)	1,64 [1,32; 2,04]; <0,0001 1,92 [1,40; 2,63]; 0,0000 13,92 [7,64; 20,20]; <0,0001
Monat 12	132/285 (46,3)	99/346 (28,6)	1,62 [1,31; 1,99]; <0,0001 2,09 [1,48; 2,97]; - 17,70 [10,21; 25,20]; <0,0001
Monat 24	121/237 (51,1)	62/168 (36,9)	1,38 [1,10; 1,75]; 0,0065 2,03 [1,32; 3,16]; 0,0012 14,15 [4,47; 23,83]; 0,0042
<b>CRB (0,3): Anteil an Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,3 logMAR oder mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0 logMAR im Vergleich zu Studienbeginn</b>			
Monat 6	99/323 (30,7)	108/535 (20,2)	1,52 [1,20; 1,92]; 0,0005 1,66 [1,20; 2,30]; 0,0023 10,46 [4,39; 16,53]; 0,0007
Monat 12	118/285 (41,4)	96/346 (27,7)	1,49 [1,20; 1,86]; 0,0003 1,76 [1,24; 2,49]; 0,0015 13,66 [6,24; 21,07]; 0,0003
Monat 24	108/237 (45,6)	58/168 (34,5)	1,32 [1,03; 1,70]; 0,0298 1,72 [1,12; 2,65]; 0,0131 11,05 [1,46; 20,63]; 0,0239
a: Anzahl an Augen mit vorliegendem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt ARR: Absolute Risikoreduktion; CRB: Klinisch relevanter Vorteil; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko			

Für den Anteil an Augen mit CRB (0,2) konnte nach 6 Monaten bei 35,6 % der Augen behandelter LHON-Patienten (n=115) und bei 21,7 % der Augen unbehandelter LHON-Patienten (n=116) eine Verbesserung beobachtet werden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 1,64 [1,32; 2,04]; p<0,0001). Nach 12 Monaten konnte bei 46,3 % der Augen behandelter LHON-Patienten (n=132) und bei 28,6 % der Augen unbehandelter LHON-Patienten (n=99) ein klinisch relevanter Vorteil beobachtet werden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 1,62 [1,31; 1,99]; p=<0,0001). Nach 24 Monaten



zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 1,38 [1,10; 1,75]; p=0,0065).

Für den Anteil an Augen CRB (0,3) konnte nach 6 Monaten bei 30,7 % der Augen behandelter LHON-Patienten (n=99) und bei 20,2 % der Augen unbehandelter LHON-Patienten (n=108) eine Verbesserung beobachtet werden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 1,52 [1,20; 1,92]; p=0,0005). Nach 12 Monaten konnte bei 41,4 % der Augen behandelter LHON-Patienten (n=118) und bei 27,7 % der Augen unbehandelter LHON-Patienten (n=96) ein klinisch relevanter Vorteil beobachtet werden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 1,49 [1,20; 1,86]; p=0,0003). Nach 24 Monaten zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 1,32 [1,03; 1,70]; p=0,0298).

Tabelle 4-118: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit CRW“ in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon n/N <sup>a</sup> (%)	Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert ARR [95 %-KI]; p-Wert
<b>CRW: Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe um mindestens 0,2 logMAR oder Verschlechterung von on-chart zu off-chart im Vergleich zu Studienbeginn</b>			
Monat 6	33/128 (25,8)	139/225 (61,8)	0,42 [0,31; 0,57]; <0,0001 0,21 [0,13; 0,35]; <0,0001 -36,00 [-45,88; -26,11]; <0,0001
Monat 12	26/118 (22,0)	65/141 (46,1)	0,48 [0,33; 0,70]; 0,0002 0,33 [0,19; 0,57]; 0,0001 -24,07 [-35,18; -12,95]; <0,0001
Monat 24	21/101 (20,8)	27/70 (38,6)	0,54 [0,33; 0,87]; 0,0120 0,42 [0,21; 0,83]; 0,0120 -17,78 [-31,66; -3,90]; 0,0121
<b>CRW: Anteil an Augen mit Verschlechterung der Sehschärfe um mindestens 0,2 logMAR oder Verschlechterung von on-chart zu off-chart im Vergleich zu Studienbeginn</b>			
Monat 6	41/231 (17,8)	185/345 (53,6)	0,33 [0,25; 0,44]; <0,0001 0,19 [0,13; 0,28]; <0,0001 -35,87 [-43,08; -28,67]; <0,0001
Monat 12	34/213 (16,0)	91/219 (41,6)	0,38 [0,27; 0,54]; <0,0001 0,27 [0,17; 0,42]; <0,0001 -25,59 [-33,76; -17,42]; <0,0001
Monat 24	26/183 (14,2)	37/109 (33,9)	0,42 [0,27; 0,65]; 0,0001 0,32 [0,18; 0,57]; 0,0001 -19,74 [-29,97; -9,51]; 0,0002
a: Anzahl an Patienten, bzw. Anzahl an Augen mit vorliegendem on-chart-Wert zum jeweiligen Zeitpunkt ARR: Absolute Risikoreduktion; CRW: Klinisch relevante Verschlechterung; KI: Konfidenzintervall;			

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Idebenon</b>  <b>n/N<sup>a</sup> (%)</b>	<b>Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002)</b>  <b>n/N<sup>a</sup> (%)</b>	<b>RR [95 %-KI]; p-Wert</b> <b>OR [95 %-KI]; p-Wert</b> <b>ARR [95 %-KI]; p-Wert</b>
logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko			

Für den Anteil an Patienten mit CRW konnte nach 6 Monaten bei 25,8 % der behandelten LHON-Patienten (n=33) und bei 61,8 % der unbehandelten LHON-Patienten (n=139) eine Verschlechterung beobachtet werden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 0,42 [0,31; 0,57]; p<0,0001). Nach 12 Monaten konnte bei 22,0 % der behandelten LHON-Patienten (n=26) und bei 46,1 % der unbehandelten LHON-Patienten (n=65) eine Verschlechterung beobachtet werden. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 0,48 [0,33; 0,70]; p=0,0002). Nach 24 Monaten zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 0,54 [0,33; 0,87]; p=0,0120).

Für den Anteil an Augen mit CRW konnte nach 6 Monaten bei 17,8 % der Augen behandelter LHON-Patienten (n=41) und bei 53,6 % der Augen unbehalteter LHON-Patienten (n=185) eine Verschlechterung beobachtet werden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Idebenon-Gruppe (RR [95 %-KI]: 0,33 [0,25; 0,44]; p<0,0001). Nach 12 Monaten konnte bei 16,0 % der Augen behandelter LHON-Patienten (n=34) und bei 41,6 % der Augen unbehalteter LHON-Patienten (n=91) eine Verschlechterung beobachtet werden. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 0,38 [0,27; 0,54]; p<0,0001). Nach 24 Monaten zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 0,42 [0,27; 0,65]; p=0,0001).

Behandelte LHON-Patienten haben zu den jeweiligen Beobachtungszeitpunkten eine zu 46 % – 58 % signifikant niedrigere Risiko ihre Sehschärfe herabzusetzen und eine spürbare Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes zu erfahren. Diese Patienten erleben eine relevante Verringerung der anfänglichen Sehschärfe um 0,2 logMAR oder verlieren die Fähigkeit, Buchstaben lesen zu können.

### **CRR**

Für die einarmige Betrachtung werden ausschließlich die Ergebnisse der Idebenon-Gruppe aus der LEROS Studie, abgebildet in Tabelle 4-113, berücksichtigt.

Behandelte LHON-Patienten haben bei zunehmender Therapiedauer bereits ab Monat 6 eine erhöhte Tendenz, ihre Verbesserung der Sehschärfe direkt wahrzunehmen und mit Länge der Therapie ihren Gesundheitszustand zu verbessern. Dieselbe erhöhte Tendenz zeigen behandelte LHON-Patienten zur Fähigkeit, Buchstaben zu lesen, zurückzukehren. Nach 24 Monaten erreichen 47,5 % der behandelten LHON-Patienten eine klinisch relevante Verbesserung und damit 22,8 % mehr als zu Monat 6.

**CRB**

Für die einarmige Betrachtung werden ausschließlich die Ergebnisse der Idebenon-Gruppe aus der LEROS Studie, abgebildet in Tabelle 4-116, berücksichtigt.

Mit zunehmender Therapiedauer steigt die Anzahl der behandelten LHON-Patienten, die eine Verbesserung oder Stabilisierung der Sehschärfe erreichen und somit von einer Verbesserung des Gesundheitszustandes profitieren können. oder keine Veränderung ihres verhältnismäßig guten Gesundheitszustandes spüren. Zu Monat 6 können bereits 41,0 % der behandelten LHON-Patienten eine Verbesserung direkt oder keine Veränderung der Sehschärfe wahrnehmen und eine Veränderung ihres Gesundheitszustandes erreichen. Dieser Anteil an behandelten LHON-Patienten steigt zum Ende der Studienbeobachtungszeit auf 58,2 % an.

**CRS**

Für die einarmige Betrachtung werden ausschließlich die Ergebnisse der Idebenon-Gruppe aus der LEROS Studie, abgebildet in Tabelle 4-115, berücksichtigt.

Ein großer Anteil von mehr als 75 % der behandelten LHON-Patienten erhalten ihre Sehschärfe eines verhältnismäßig guten Ausgangsvisus und damit ihren Gesundheitszustand (oberhalb der hochgradigen Sehbehinderung (<1,0 logMAR, >0,1 Dezimal) über den gesamten Beobachtungszeitraum.

**CRW**

Für die einarmige Betrachtung werden ausschließlich die Ergebnisse der Idebenon-Gruppe aus der LEROS Studie, abgebildet in Tabelle 4-118, berücksichtigt.

Ein geringer Anteil von weniger als 25 % der behandelten LHON-Patienten verschlechtert ihre Sehschärfe spürbar. Über den gesamten Beobachtungszeitraum bleibt dieser Anteil konstant und es verschlechtern sich klinisch relevant keine weiteren behandelten LHON-Patienten.

**Einarmige Studie**

Tabelle 4-119: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit CRR im Vergleich zu Studienbeginn“ in SNT-EAP-001 – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon	
	Patienten n/N (%)	Augen n/N (%)
<b>CRR (0,2): Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR im Vergleich zu Studienbeginn</b>		
Monat 6	23/66 (34,8)	32/132 (24,2)
Monat 12	33/75	52/150

Zeitpunkt	Idebenon	
	Patienten n/N (%)	Augen n/N (%)
	(44,0)	(34,7)
Monat 24	17/41 (41,5)	30/82 (36,6)
Monat 30	9/21 (42,9)	14/42 (33,3)
Monat 36	10/20 (50,0)	19/40 (47,5)
Letzte Visite <sup>a</sup>	42/105 (40,0)	69/209 (33,0)
<b>CRR (0,3): Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,3 logMAR im Vergleich zu Studienbeginn</b>		
Monat 6	16/66 (24,2)	23/132 (17,4)
Monat 12	27/75 (36,0)	42/150 (28,0)
Monat 24	16/41 (39,0)	26/82 (31,7)
Monat 30	8/21 (38,1)	12/42 (28,6)
Monat 36	9/20 (45,0)	15/40 (37,5)
Letzte Visite <sup>a</sup>	39/105 (37,1)	60/209 (28,7)
a: Die letzte Visite der Patienten fand im Median 23,2 Monate nach Studienbeginn statt. CRR: Klinisch relevante Verbesserung; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens		

In der Studie SNT-EAP-001 zeigte sich für den Anteil an Patienten, bzw. Augen mit CRR (0,2) nach 24 Monaten bei 41,5 % der Patienten (n=17), bzw. 36,6 % der Augen (n=30) eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu Studienbeginn. Zur letzten vorliegenden Visite (im Median 23,2 Monate nach Studienbeginn) zeigte sich bei 40,0 % der Patienten (n=42), bzw. 33,0 % der Augen (n=69) eine klinisch relevante Verbesserung. Zu Monat 6 zeigten noch 34,8 % der Patienten bzw. 24,2 % der Augen eine Verbesserung, zu Monat 36 waren es 50,0 % der Patienten bzw. 47,5 % der Augen.

Für den Anteil an Patienten, bzw. Augen mit CRR (0,3) nach 24 Monaten zeigte sich für 39,0 % der Patienten (n=16), bzw. 31,7 % der Augen (n=26) eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu Studienbeginn. Zur letzten vorliegenden Visite zeigte sich bei

37,1 % der Patienten (n=39), bzw. 28,7 % der Augen (n=60) eine klinisch relevante Verbesserung. Zu Monat 6 zeigten noch 24,2 % der Patienten bzw. 17,4 % der Augen eine Verbesserung, zu Monat 36 waren es 45,0 % der Patienten bzw. 37,5 % der Augen.

Tabelle 4-120: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit CRR im Vergleich zum Nadir“ in SNT-EAP-001 – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon	
	Patienten n/N (%)	Augen n/N (%)
<b>CRR (0,2): Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR im Vergleich zum Nadir</b>		
Monat 6	23/60 (38,3)	31/112 (27,7)
Monat 12	39/74 (52,7)	63/141 (44,7)
Monat 24	24/40 (60,0)	41/80 (51,2)
Monat 30	11/20 (55,0)	21/40 (52,5)
Monat 36	14/20 (70,0)	24/40 (60,0)
Letzte Visite <sup>a</sup>	53/105 (50,5)	87/209 (41,6)
<b>CRR (0,3): Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,3 logMAR im Vergleich zum Nadir</b>		
Monat 6	16/60 (26,7)	22/112 (19,6)
Monat 12	31/74 (41,9)	48/141 (34,0)
Monat 24	21/40 (52,5)	35/80 (43,8)
Monat 30	10/20 (50,0)	18/40 (45,0)
Monat 36	12/20 (60,0)	20/40 (50,0)
Letzte Visite <sup>a</sup>	47/105 (44,8)	73/209 (34,9)

Zeitpunkt	Idebenon	
	Patienten n/N (%)	Augen n/N (%)
a: Die letzte Visite der Patienten fand im Median 23,2 Monate nach Studienbeginn statt. CRR: Klinisch relevante Verbesserung; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens		

Bei der Veränderung zum Nadir, d. h. zur schlechtesten gemessenen Sehschärfe, zeigte sich für den Anteil an Patienten mit CRR (0,2) bis zur letzten Visite (im Median 23,2 Monate nach Studienbeginn) bei 50,5 % der Patienten (n=53) eine Verbesserung. Für den Anteil an Patienten mit CRR (0,3) zeigte sich bei 44,8 % der Patienten (n=47) eine Verbesserung. Zu Monat 6 zeigten noch 38,3 % der Patienten bzw. 27,7 % der Augen eine Verbesserung hinsichtlich des CRR (0,2), zu Monat 36 waren es 70,0 % der Patienten bzw. 60,0 % der Augen.

Tabelle 4-121: Ergebnisse für „Zeit bis CRR“ in SNT-EAP-001 – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Idebenon	
	n/N (%)	KM-Schätzer in % [95 %-KI]
<b>Zeit bis CRR (0,2) (von Studienbeginn bis zur letzten Visite)</b>		
Patienten	42/105 (40,0)	46,0 [35,9; 57,5]
Augen	69/209 (33,0)	43,1 [33,5; 54,2]
CRR: Klinisch relevante Verbesserung; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier		

Der Kaplan-Meier (KM)-Schätzer für die Zeit bis CRR (0,2) lag für Patienten bei 46,0 % und für Augen bei 43,1 % (siehe Abbildung 11). 40,0 % der Patienten, bzw. 33,0 % der Augen wiesen ein CRR (0,2) auf.

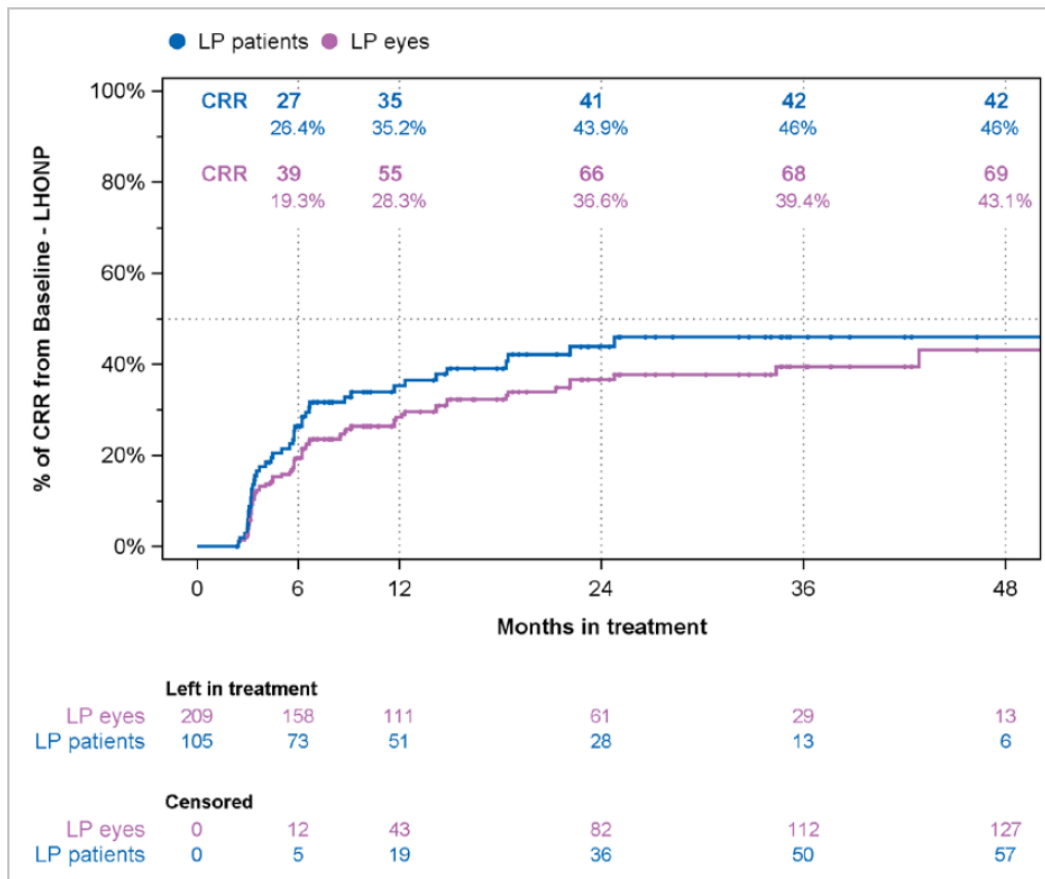


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis CRR (SNT-EAP-001)

CRR: Klinisch relevante Verbesserung; LP: Label Population; LHON: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie; LHONP: LHON-Patients

Die Ergebnisse aus der einarmigen Betrachtung der LEROS Studie (Idebenon-Gruppe) werden durch die Ergebnisse der Studie EAP bestätigt. Auch die Ergebnisse der EAP Studie zeigen, dass behandelte LHON-Patienten bereits ab Monat 6 mit zunehmender Therapiedauer eine steigende Tendenz zeigen, eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Sehschärfe, die sie direkt wahrnehmen können, zu erreichen und somit ihren Gesundheitszustand stetig verbessern können. Außerdem gilt dies für LHON-Patienten, die vorher unfähig waren Buchstaben zu lesen und unter Therapie zur Fähigkeit Buchstaben zu lesen zurückkehren. Die Abbildung 11 zeigt, dass es bis zu 36 Monate nach Therapiebeginn dauern kann, bis eine Verbesserung der direkt wahrnehmbaren Sehschärfe erreicht wird. Hier wird klar abgebildet, dass die Chance auf eine klinisch relevante Verbesserung der Sehschärfe mit der Zeit steigt, so sind es zu Monat 6 erst 26,4 % der behandelten LHON-Patienten und zu Monat 36 sind es 46 %, die eine klinisch relevante Verbesserung haben.

Tabelle 4-122: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit CRS“ in SNT-EAP-001 – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon	
	Patienten n/N (%)	Augen n/N (%)
<b>CRS: Anteil an Patienten bzw. Augen mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0 logMAR im Vergleich zu Studienbeginn bei Patienten bzw. Augen mit Sehschärfe &lt;1,0 zu Studienbeginn</b>		
Monat 6	12/22 (54,5)	17/29 (58,6)
Monat 12	17/26 (65,4)	23/36 (63,9)
Monat 24	11/14 (78,6)	16/19 (84,2)
Monat 30	2/7 (28,6)	2/8 (25,0)
Monat 36	3/6 (50,0)	4/9 (44,4)
Letzte Visite <sup>a</sup>	22/35 (62,9)	31/47 (66,0)
a: Die letzte Visite der Patienten fand im Median 23,2 Monate nach Studienbeginn statt. CRS: Klinisch relevante Stabilisierung; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens		

In der Studie EAP zeigte sich für den Anteil an Patienten, bzw. Augen CRS nach 24 Monaten bei 78,6 % der Patienten (n=11), bzw. 84,2 % der Augen (n=16) eine Stabilisierung im Vergleich zu Studienbeginn. Zur letzten vorliegenden Visite (im Median 23,2 Monate nach Studienbeginn) zeigte sich bei 62,9 % der Patienten (n=22), bzw. 66,0 % der Augen (n=31) eine Stabilisierung. Zu Monat 6 zeigten noch 54,5 % der Patienten bzw. 58,6 % der Augen eine Stabilisierung, zu Monat 36 waren es 50,0 % der Patienten bzw. 44,4 % der Augen.

Im Vergleich zu den Ergebnissen aus der einarmigen Betrachtung der LEROS Studie (Idebenon-Gruppe) nimmt in der EAP-Studie der Anteil der behandelten LHON-Patienten, die ihre verhältnismäßig gute Sehschärfe oberhalb der hochgradigen Sehbehinderung (<1,0 logMAR, >0,1 Dezimal) halten, über den 24-monatigen Beobachtungszeitraum zu. Zu Monat 24 erreichen die behandelten LHON-Patienten in der EAP Studie einen ähnlich großen Anteil von mehr als 75 %. Über die längeren Zeiträume sinkt der Anteil der Patienten wieder. Allerdings ist die Patientenzahl niedrig und die Aussagekraft gering.



Tabelle 4-123: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit CRB im Vergleich zu Studienbeginn“ in SNT-EAP-001 – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon	
	Patienten n/N (%)	Augen n/N (%)
<b>CRB (0,2): Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR oder mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0 logMAR im Vergleich zu Studienbeginn</b>		
Monat 6	26/66 (39,4)	42/132 (31,8)
Monat 12	39/75 (52,0)	66/150 (44,0)
Monat 24	22/41 (53,7)	39/82 (47,6)
Monat 30	10/21 (47,6)	15/42 (35,7)
Monat 36	12/20 (60,0)	22/40 (55,0)
Letzte Visite <sup>a</sup>	49/105 (46,7)	86/209 (41,1)
<b>CRB (0,3): Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,3 logMAR oder mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0logMAR im Vergleich zu Studienbeginn</b>		
Monat 6	22/66 (33,3)	34/132 (25,8)
Monat 12	35/75 (46,7)	56/150 (37,3)
Monat 24	21/41 (51,2)	37/82 (45,1)
Monat 30	9/21 (42,9)	13/42 (31,0)
Monat 36	11/20 (55,0)	18/40 (45,0)
Letzte Visite <sup>a</sup>	47/105 (44,8)	77/209 (36,8)
a: Die letzte Visite der Patienten fand im Median 23,2 Monate nach Studienbeginn statt. CRB: Klinisch relevanter Vorteil; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens		

In der Studie SNT-EAP-001 zeigte sich für den Anteil an Patienten, bzw. Augen mit CRB (0,2) nach 24 Monaten bei 53,7 % der Patienten (n=22), bzw. 47,6 % der Augen (n=39) ein klinisch relevanter Vorteil im Vergleich zu Studienbeginn. Zur letzten vorliegenden Visite (im Median

23,2 Monate nach Studienbeginn) zeigte sich bei 46,7 % der Patienten (n=49), bzw. 41,1 % der Augen (n=86) ein klinisch relevanter Vorteil. Zu Monat 6 zeigten noch 39,4 % der Patienten bzw. 31,8 % der Augen eine Verbesserung, zu Monat 36 waren es 60,0 % der Patienten bzw. 55,0 % der Augen.

Für den Anteil an Patienten, bzw. Augen mit CRB (0,3) nach 24 Monaten zeigte sich für 51,2 % der Patienten (n=21), bzw. 45,1 % der Augen (n=37) ein klinisch relevanter Vorteil im Vergleich zu Studienbeginn. Zur letzten vorliegenden Visite zeigte sich bei 44,8 % der Patienten (n=47), bzw. 36,8 % der Augen (n=77) ein klinisch relevanter Vorteil. Zu Monat 6 zeigten noch 33,3 % der Patienten bzw. 25,8 % der Augen eine Verbesserung, zu Monat 36 waren es 55,0 % der Patienten bzw. 45,0 % der Augen.

Wie bereits die Ergebnisse aus der einarmigen Betrachtung der LEROS Studie (Idebenon-Gruppe) zeigten, steigt auch in der EAP-Studie mit zunehmender Therapiedauer der Anteil der behandelten LHON-Patienten, der eine direkte Verbesserung der Sehschärfe wahrnehmen oder bei denen eine hochgradige Sehbehinderung verhindert werden kann. So haben z. B. zu Monat 6, ähnlich wie in der Idebenon-Gruppe der Studie LEROS, bereits 39,4 % der behandelten LHON-Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder keine Veränderung ihrer verhältnismäßig guten Sehschärfe, was sie als direkten Gesundheitszustand spüren können. Zum Ende der Studienbeobachtungszeit der Studie LEROS von 24 Monaten steigt der Anteil in der Studie EAP vergleichbar zu LEROS auf 53,7 % der behandelten LHON-Patienten. Dieser Anstieg wird über den gesamten Zeitraum von 36 Monaten weiter bestätigt.

Dem natürlichen Krankheitsverlauf entsprechend, wird die Analyse zum Nadir durchgeführt., Der Anteil der behandelten LHON-Patienten, die eine direkte Verbesserung ihres Gesundheitszustandes spüren oder bei denen eine hochgradige Sehbehinderung verhindert werden kann, ist zu jedem Zeitpunkt höher als im Vergleich zu Studienbeginn.

Tabelle 4-124: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit CRB im Vergleich zum Nadir“ in SNT-EAP-001 – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon	
	Patienten n/N (%)	Augen n/N (%)
<b>CRB (0,2): Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR oder mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0 logMAR im Vergleich zum Nadir</b>		
Monat 6	25/60 (41,7)	37/112 (33,0)
Monat 12	43/74 (58,1)	72/141 (51,1)
Monat 24	25/40 (62,5)	43/80 (53,8)
Monat 30	12/20	22/40

Zeitpunkt	Idebenon	
	Patienten n/N (%)	Augen n/N (%)
	(60,0)	(55,0)
Monat 36	14/20 (70,0)	25/40 (62,5)
Letzte Visite <sup>a</sup>	56/105 (53,3)	99/209 (47,4)
<b>CRB (0,3): Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,3 logMAR oder mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0 logMAR im Vergleich zum Nadir</b>		
Monat 6	21/60 (20,0)	29/112 (25,9)
Monat 12	38/74 (51,4)	58/141 (41,1)
Monat 24	23/40 (57,5)	39/80 (48,8)
Monat 30	11/20 (55,0)	19/40 (47,5)
Monat 36	13/20 (65,0)	22/40 (55,0)
Letzte Visite <sup>a</sup>	52/105 (49,5)	87/209 (41,6)
a: Die letzte Visite der Patienten fand im Median 23,2 Monate nach Studienbeginn statt. CRB: Klinisch relevanter Vorteil; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens		

Bei der Veränderung zum Nadir zeigte sich für den Anteil an Patienten mit CRB (0,2) bis zur letzten Visite bei 53,3 % der Patienten (n=56) eine Verbesserung. Für den Anteil an Patienten mit CRB (0,3) zeigte sich bei 49,5 % der Patienten (n=52) eine Verbesserung. Zu Monat 6 zeigten noch 41,7 % der Patienten bzw. 33,0 % der Augen eine Verbesserung hinsichtlich des CRB (0,2), zu Monat 36 waren es 70,0 % der Patienten bzw. 62,5 % der Augen.

**Weitere Studien**

Tabelle 4-125: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit CRR“ in PAROS – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon	
	Patienten n/N (%)	Augen n/N (%)
<b>CRR (0,2): Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR</b>		
Studienbeginn bis letzte Visite <sup>a</sup>	61/214 (28,5)	81/428 (18,9)
Nadir bis letzte Visite <sup>a</sup>	63/215 (29,3)	83/430 (19,3)
<b>CRR (0,3): Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,3 logMAR</b>		
Studienbeginn bis letzte Visite <sup>a</sup>	45/214 (21,0)	60/428 (14,0)
Nadir bis letzte Visite <sup>a</sup>	41/215 (19,1)	54/430 (12,6)
a: Die letzte Visite der Patienten fand im Median 26,6 Monate nach Studienbeginn statt. CRR: Klinisch relevante Verbesserung; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens		

In der Studie PAROS zeigte sich für den Anteil an Patienten, bzw. Augen mit CRR (0,2) bis zur letzten Visite (im Median 26,6 Monate nach Studienbeginn) bei 28,5 % der Patienten (n=61), bzw. 18,9 % der Augen (n=81) eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu Studienbeginn. Von Nadir bis zur letzten vorliegenden Visite zeigte sich bei 29,3 % der Patienten (n=63), bzw. 19,3 % der Augen (n=83) eine klinisch relevante Verbesserung.

Für den Anteil an Patienten, bzw. Augen mit CRR (0,3) bis zur letzten Visite zeigte sich für 21,0 % der Patienten (n=45), bzw. 14,0 % der Augen (n=60) eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu Studienbeginn. Von Nadir bis zur letzten vorliegenden Visite zeigte sich bei 19,1 % der Patienten (n=41), bzw. 12,6 % der Augen (n=54) eine klinisch relevante Verbesserung.

Tabelle 4-126: Ergebnisse für „Zeit bis CRR“ in PAROS – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon	
	Patienten n/N (%)	Median [95 %-KI] in Tagen
<b>Zeit bis zur Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR</b>		
Studienbeginn bis letzte Visite <sup>a</sup>	79/214 (36,9)	1.168 [1.006; -]

Zeitpunkt	Idebenon	
	Patienten n/N (%)	Median [95 %-KI] in Tagen
Nadir bis letzte Visite <sup>a</sup>	63/199 (31,7)	1.094 [798; -]

a: Die letzte Visite der Patienten fand im Median 26,6 Monate nach Studienbeginn statt.  
CRR: Klinisch relevante Verbesserung; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens

Die mediane Zeit bis zur Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR lag von Studienbeginn bei 1.168 Tagen und von Nadir bei 1.094 Tagen.

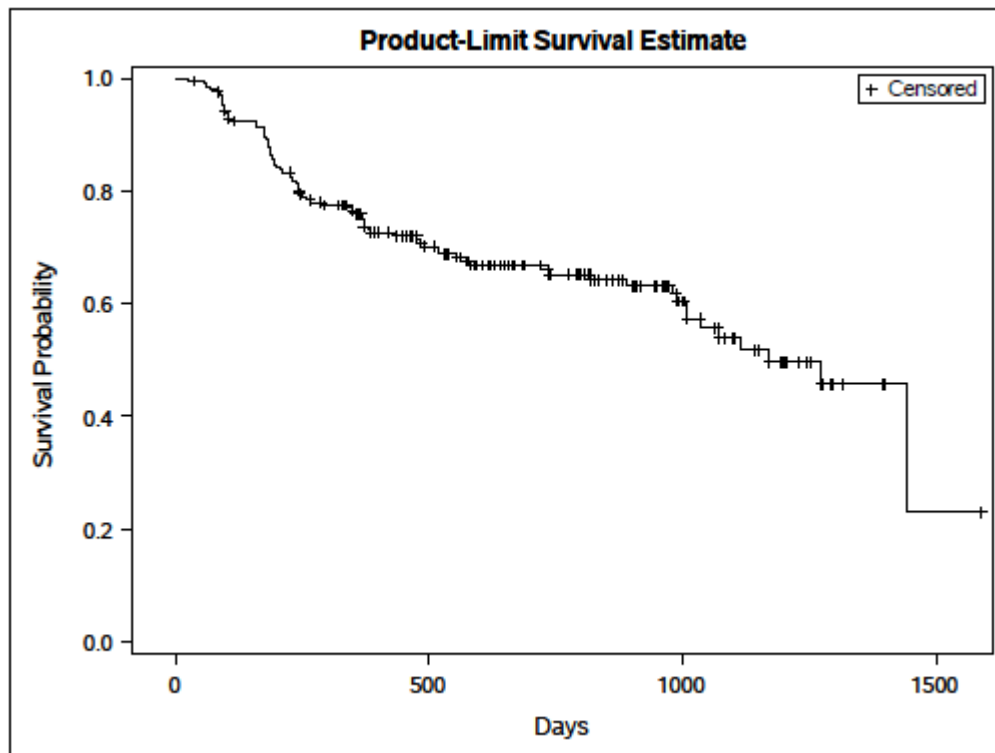


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis CRR von Studienbeginn (PAROS)

y-Achse: kumulierte Inzidenz für CRR (0,2)

x-Achse: Zeit in Tagen

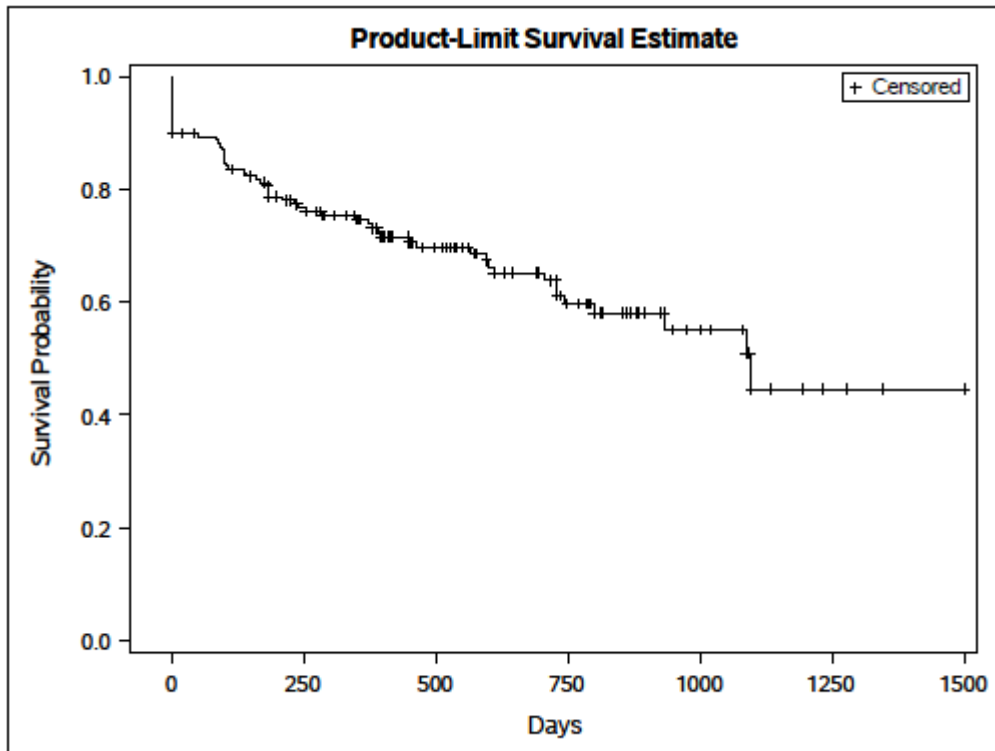


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis CRR von Nadir (PAROS)

y-Achse: kumulierte Inzidenz für CRR (0,2)

x-Achse: Zeit in Tagen

Tabelle 4-127: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit CRS“ in PAROS – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon	
	Patienten n/N (%)	Augen n/N (%)
<b>CRS: Anteil an Patienten bzw. Augen mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0 logMAR</b>		
Studienbeginn bis letzte Visite <sup>a</sup>	93/214 (43,5)	146/428 (34,1)
Nadir bis letzte Visite <sup>a</sup>	95/215 (44,2)	149/430 (34,7)

a: Die letzte Visite der Patienten fand im Median 26,6 Monate nach Studienbeginn statt.  
CRS: Klinisch relevante Stabilisierung; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens

In der Studie PAROS zeigte sich für den Anteil an Patienten, bzw. Augen mit CRS bis zur letzten Visite (im Median 26,6 Monate nach Studienbeginn) bei 43,5 % der Patienten (n=93), bzw. 34,1 % der Augen (n=146) eine Stabilisierung im Vergleich zu Studienbeginn. Von Nadir bis zur letzten vorliegenden Visite zeigte sich bei 44,2 % der Patienten (n=95), bzw. 34,7 % der Augen (n=149) eine Stabilisierung.

Tabelle 4-128: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit CRB“ in PAROS – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon	
	Patienten n/N (%)	Augen n/N (%)
<b>CRB (0,2): Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR oder mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0 logMAR</b>		
Studienbeginn bis letzte Visite <sup>a</sup>	124/214 (57,9)	208/428 (48,6)
Nadir bis letzte Visite <sup>a</sup>	131/215 (60,9)	210/430 (48,8)
<b>CRB (0,3): Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,3 logMAR oder mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0 logMAR</b>		
Studienbeginn bis letzte Visite <sup>a</sup>	116/214 (54,2)	196/428 (45,8)
Nadir bis letzte Visite <sup>a</sup>	118/215 (54,9)	191/430 (44,4)
a: Die letzte Visite der Patienten fand im Median 26,6 Monate nach Studienbeginn statt. CRB: Klinisch relevanter Vorteil; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens		

In der Studie PAROS zeigte sich für den Anteil an Patienten, bzw. Augen mit CRB (0,2) bis zur letzten Visite (im Median 26,6 Monate nach Studienbeginn) bei 57,9 % der Patienten (n=124), bzw. 48,6 % der Augen (n=208) ein klinisch relevanter Vorteil im Vergleich zu Studienbeginn. Von Nadir bis zur letzten Visite zeigte sich bei 60,9 % der Patienten (n=131), bzw. 48,8 % der Augen (n=210) ein klinisch relevanter Vorteil.

Für den Anteil an Patienten, bzw. Augen mit CRB (0,3) bis zur letzten Visite zeigte sich für 54,2 % der Patienten (n=116), bzw. 45,8 % der Augen (n=196) ein klinisch relevanter Vorteil im Vergleich zu Studienbeginn. Von Nadir bis zur letzten Visite zeigte sich bei 54,9 % der Patienten (n=118), bzw. 44,4 % der Augen (n=191) ein klinisch relevanter Vorteil.

Tabelle 4-129: Ergebnisse für „Anteil an Patienten bzw. Augen mit CRW“ in PAROS – weitere Untersuchungen

Zeitpunkt	Idebenon
	Patienten n/N (%)
<b>CRW: Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe um mindestens 0,2 logMAR oder Verschlechterung von on-chart zu off-chart</b>	
Studienbeginn bis letzte Visite <sup>a</sup>	40/214 (18,7)
Nadir bis letzte Visite <sup>a</sup>	17/215 (7,9)
<b>CRW: Anteil an Augen mit Verschlechterung der Sehschärfe um mindestens 0,2 logMAR oder Verschlechterung von on-chart zu off-chart</b>	
Studienbeginn bis letzte Visite <sup>a</sup>	48/428 (11,2)
Nadir bis letzte Visite <sup>a</sup>	17/430 (4,0)
a: Die letzte Visite der Patienten fand im Median 26,6 Monate nach Studienbeginn statt. CRW: Klinisch relevante Verschlechterung; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens	

In der Studie PAROS zeigte sich bis zur letzten vorliegenden Visite (im Median 26,6 Monate nach Studienbeginn) für den Anteil an Patienten mit CRW bei 18,7 % der Patienten (n=40) eine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn. Von Nadir bis zur letzten vorliegenden Visite zeigte sich bei 7,9 % der Patienten (n=17) eine Verschlechterung der Sehschärfe um mindestens 0,2 logMAR.

Für den Anteil an Augen mit CRW zeigte sich von Studienbeginn bis zur letzten Visite bei 11,2 % der Augen (n=48) eine Verschlechterung. Von Nadir bis zur letzten vorliegenden Visite zeigte sich bei 4,0 % der Augen (n=17) eine Verschlechterung der Sehschärfe um mindestens 0,2 logMAR.

Tabelle 4-130: Veränderung der besten Sehschärfe in Ishikawa 2021 – weitere Untersuchungen

Veränderung der besten Sehschärfe	24 Wochen	48 Wochen
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)
Anteil Patienten mit Verbesserung der besten Sehschärfe	13/51 (25,5)	17/51 (33,3)
Anteil Patienten ohne Änderung der besten	22/51 (43,1)	19/51 (37,3)



Sehschärfe		
Anteil Patienten mit Verschlechterung in "Beste Verbesserung der Sehschärfe"	16/51 (31,4)	15/51 (29,4)
a: Patienten mit einer 11778G>A-Mutation (mITT-Population) mITT: Modifizierte Intention to Treat		

Beim Anteil der Patienten mit Verbesserung der best-korrigierten Sehschärfe wurde nach 48 Wochen bei 33,3 % der Patienten (n=17) eine signifikante Verbesserung in mindestens einem Auge beobachtet, während bei 37,3 % der Patienten (n=19) eine Stabilisierung der best-korrigierten Sehschärfe beobachtet wurde. Darüber hinaus wurde bei 25,5 % der Patienten (n=13) nach 24 Wochen eine signifikante Verbesserung beobachtet, während zu diesem Zeitpunkt bei 43,1 % der Patienten (n=22) eine Stabilisierung der best-korrigierten Sehschärfe beobachtet wurde.

#### 4.3.2.3.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-131: Operationalisierung von „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LEROS vs. SNT-CRS-002	Nicht berichtet.
SNT-EAP-001	Nicht berichtet.
PAROS	Nicht berichtet.
RHODOS-OFU	<p><u>Sekundärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewertet mit dem Fragebogen VF-14 im Vergleich zum Studienbeginn und Woche 24 oder Studienende von der Studie RHODOS</li> </ul> <p>Der Fragebogen des VF-14 enthält 18 Fragen, wobei 14 Fragen sehschärfenabhängige Aktivitäten des alltäglichen Lebens abbilden. Eine Antwort kann die Werte 0 (= der Patient ist nicht in der Lage die Aktivität auszuführen) bis 4 (= der Patient hat keine Probleme bei der Ausführung der Aktivität) annehmen. Der durchschnittliche Wert aller beantworteten Fragen wird mit 25 multipliziert, wodurch am Ende eine Skala mit einem minimalen Wert von 0 (= schlechteste Sehschärfe) bis hin zu 100 (= beste Sehschärfe) resultiert.</p> <p>Es wurde die Veränderung von Woche 24 zur Nachuntersuchung berechnet und dabei sowohl Veränderungen innerhalb der Behandlungsgruppen als auch zwischen ihnen bewertet.</p> <p>Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen wurden auf Basis eines MMRM kalkuliert. Das Modell umfasste den Wert zu Studienbeginn aus der Studie RHODOS als Kovariate. Feste</p>

Faktoren bildeten die Behandlungsgruppe, mtDNA-Mutation, Zeit seit Erkrankungsbeginn, Visite sowie die Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe. Es wurden dabei nur die Werte der Patienten berücksichtigt, die in die Follow-up Beobachtungsstudie RHODOS-OFU eingeschlossen wurden	
Ishikawa 2021	Nicht berichtet.
MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; mtDNA: Mitochondriale Desoxyribonukleinsäure; OFU: Open-Label Follow-Up; VF-14: Visual Functioning 14 Questionnaire	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Die Studie RHODOS-OFU ist als nicht randomisierte Follow-Up-Untersuchung ohne kontrollierte Intervention gelaufen. Da es allerdings keine signifikanten Unterschiede in den demografischen Merkmalen zur RHODOS-Studie gibt, ist davon auszugehen, dass die Studie RHODOS-OFU repräsentativ für die Studie RHODOS ist. Daher ist für Endpunkte der Studie RHODOS-OFU von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. In der Studie wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-132: Veränderung des VF-14 in RHODOS und RHODOS-OFU – weitere Untersuchungen

Veränderung des VF-14	adjustierte Veränderung <sup>a</sup> [95 %-KI] (adjustierte Veränderung in Buchstaben)		MWD <sup>a</sup> ±SE [95 %-KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert
	Idebenon	Placebo		
N	38	19		
Studienbeginn bis Woche 24 <sup>b</sup>	-1,9 [-6,0, 2,3]	-1,8 [-7,4, 3,8]	0,0±3,2 [-6,4, 6,3]	0,9928
Studienbeginn bis OFU <sup>b,c</sup>	-1,7 [-5,8, 2,4]	2,4 [-3,1, 7,8]	-4,0±3,2 [-10,3, 2,2]	0,2049
Woche 24 <sup>b</sup> bis OFU <sup>c</sup>	0,2 [-3,8, 4,2]	4,2 [-1,5, 9,9]	-4,0±3,5 [-11,0, 3,0]	0,2587

Veränderung des VF-14	adjustierte Veränderung <sup>a</sup> [95 %-KI] (adjustierte Veränderung in Buchstaben)		MWD <sup>a</sup> ±SE [95 %-KI] (Veränderung in Buchstaben)	p-Wert
	Idebenon	Placebo		
<p>a: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Krankheitsgeschichte und Mutationstyp als feste Faktoren</p> <p>b: Wert für Studienbeginn und Woche 24 aus der Studie RHODOS</p> <p>c: Die Open-Label Follow-Up Visite fand im Median 30,1 Monate nach Beginn der Studie RHODOS-OFU statt.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MWD: Mittelwertdifferenz; OFU: Open-Label Follow-Up; SE: Standardfehler; VF-14: Visual Functioning 14 Questionnaire</p>				

Daten des Fragebogens VF-14 lagen von 57 Patienten vor. Die gemessenen Veränderungen von Studienbeginn der Studie RHODOS bis Woche 24 waren vergleichbar für beide Behandlungsgruppen (Idebenon: -1,9 %; Placebo: -1,8 %; p=0,9928). Es gab für die Zeit vom Studienbeginn bis zur Nachuntersuchung eine Verschlechterung in der Idebenon-Gruppe (-1,7 %) verglichen zu einer leichten Verbesserung in der Placebo-Gruppe (2,4 %, p=0,2049). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

#### 4.3.2.3.3.1.7 Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-133: Operationalisierung von „Sicherheit und Verträglichkeit“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LEROS vs. SNT-CRS-002	<p>Die Sicherheit und Verträglichkeit wird bei jedem Besuch durch die Auswertung von unerwünschten Ereignissen und die klinische Laborauswertung von hämatologischen und biochemischen Parametern (Blut- und Urinproben) bewertet.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse werden anhand folgender Kategorien dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE</li> <li>• SUE</li> <li>• Schwere UE</li> <li>• Behandlungsabbrüche aufgrund UE</li> <li>• UE nach SOC und PT</li> <li>• SUE nach SOC und PT</li> <li>• Schwere UE nach SOC und PT</li> <li>• Behandlungsabbrüche aufgrund UE nach SOC und PT (Anhang 4-G)</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)<sup>a</sup>, auch getrennt nach Schweregrad</li> </ul> <p>Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse erfolgt ausschließlich für die Studie LEROS, da unerwünschte Ereignisse für die SNT-CRS-002 nicht erfasst wurden.</p>

SNT-EAP-001	<p>Der behandelnde Arzt wurde angewiesen, alle Sicherheitsinformationen innerhalb von 24 Stunden nach Kenntnisnahme mit dem dafür vorgesehenen Berichtsformular zu melden.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse werden anhand folgender Kategorien dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE</li> <li>• SUE</li> <li>• Schwere UE</li> <li>• Behandlungsabbrüche aufgrund UE</li> <li>• UE nach SOC und PT</li> <li>• SUE nach SOC und PT</li> <li>• Schwere UE nach SOC und PT</li> </ul>
PAROS	<p>Die Ärzte überwachten die Sicherheit und Verträglichkeit bis zur Behebung, Stabilisierung des chronischen Zustands, bis der Patient Lost-to-follow-up war oder bis zur letzten Visite. Bei jeder Visite wurde eine Bewertung der Veränderungen des Schweregrads, des vermuteten Zusammenhangs mit Idebenon, der zur Behandlung erforderlichen Maßnahmen und des Ergebnisses vorgenommen. Diese Informationen wurden im eCRF erfasst.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse werden anhand folgender Kategorien dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE</li> <li>• SUE</li> <li>• Schwere UE</li> <li>• Behandlungsabbrüche aufgrund UE</li> <li>• UE nach SOC und PT</li> <li>• SUE nach SOC und PT</li> <li>• Schwere UE nach SOC und PT</li> <li>• Behandlungsabbrüche aufgrund UE nach SOC und PT (Anhang 4-G)</li> </ul>
RHODOS-OFU	<p>Der aktuelle Gesundheitszustand der Patienten wurde bei der einmaligen Nachbeobachtung festgestellt. Alle SUE wurden im eCRF erfasst. Ein SUE ist ein unerwünschtes Ereignis unabhängig von der Dosis, das</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zum Tod führte</li> <li>• lebensbedrohlich war</li> <li>• in dauerhafter bzw. signifikanter Behinderung/Untauglichkeit resultiert</li> <li>• Einen stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erfordert</li> <li>• eine angeborene Anomalie/Geburtsfehler beim Nachkommen der Studienpatienten zur Folge hat</li> <li>• vom Prüfarzt als wichtig oder schwerwiegend erachtet wurde</li> </ul> <p>Behandlungsunterschiede werden durch die Effektschätzer RR, OR und ARR anhand der CMH-Methode ermittelt und die dazugehörigen KI mit der Wald-Methode, die auf der Normalapproximation beruht, berechnet.</p>
Ishikawa 2021	<p>Im Rahmen der Darstellung der Ergebnisse zu Sicherheit und Verträglichkeit wurden lediglich Laborparameter berichtet. Auf eine Darstellung dieser Ergebnisse in Modul 4 wird deshalb verzichtet.</p>
<p>a: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse sind in der Studie LEROS definiert als Lebererkrankungen sowie Anomalien des Blutbildes</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; eCRF: Electronic Case Report Form; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall; OFU: Open-Label Follow-Up; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Endpunkte des Vergleichs der Studie LEROS mit der historischen Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) gelten aufgrund des offenen Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Endpunkte der Studien SNT-EAP-001 und PAROS sind aufgrund des Studiendesigns (einarmig, nicht-kontrolliert) ebenfalls als potenziell hoch verzerrt einzustufen. Die Studie RHODOS-OFU ist als nicht-randomisierte Follow-Up-Untersuchung ohne kontrollierte Intervention gelaufen. Da es allerdings keine signifikanten Unterschiede in den demografischen Merkmalen zur Studie RHODOS gibt, ist davon auszugehen, dass die Studie RHODOS-OFU repräsentativ für die Studie RHODOS ist. Daher ist für Endpunkte der Studie RHODOS-OFU von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. In allen Studien wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Da unerwünschte Ereignisse allerdings objektiv durch standardisierte Operationalisierungen gemäß Good Clinical Practice (GCP) bestimmbar sind, sind die Ergebnisse der Studien aussagekräftig.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Vergleichende Studie**

Tabelle 4-134: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in LEROS – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Idebenon
	n/N (%)
Unerwünschte Ereignisse	154/198 (77,8)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	27/198 (13,6)
Schwere unerwünschte Ereignisse	13/198 (6,6)
Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	10/198 (5,1)
UESI	36/198 (18,2)
Schwerwiegende UESI	4/198 (2,0)
Schwere UESI	5/198 (2,5)

Endpunkt	Idebenon
	n/N (%)
N: Anzahl der Patienten in der Safety-Population; n: Anteil der Patienten mit Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse	

In der Studie LEROS wiesen 77,8 % der Patienten (n=154) ein unerwünschtes Ereignis auf. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichteten 13,6 % der Patienten (n=27), ein schweres unerwünschtes Ereignis 6,6 % der Patienten (n=13). 5,1 % der Patienten (n=10) haben die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse sind bei 18,2 % der Patienten (n=36) aufgetreten. Bei 2,0 % der Patienten (n=4) waren es ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und bei 2,5 % der Patienten (n=5) ein schweres unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 4-135: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in LEROS – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Idebenon
	n/N (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT</b>	
Augenerkrankungen	15/198 (7,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	65/198 (32,8)
Schmerzen Oberbauch	13/198 (6,6)
Diarrhö	19/198 (9,6)
Übelkeit	15/198 (7,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	29/198 (14,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	72/198 (36,4)
Nasopharyngitis	33/198 (16,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	20/198 (10,1)
Untersuchungen	53/198 (26,8)
Alaninaminotransferase erhöht	17/198 (8,6)

Endpunkt	Idebenon
	n/N (%)
Aspartataminotransferase erhöht	14/198 (7,1)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	15/198 (7,6)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	10/198 (5,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	25/198 (12,6)
Erkrankungen des Nervensystems	53/198 (26,8)
Kopfschmerz	37/198 (18,7)
Psychiatrische Erkrankungen	29/198 (14,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10/198 (5,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	32/198 (16,2)
Husten	12/198 (6,1)
Schmerzen im Oropharynx	14/198 (7,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	18/198 (9,1)
N: Anzahl der Patienten in der Safety-Population; n: Anteil der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA	

Die am häufigsten auftretenden UE nach SOC (>10 %) hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse in der Studie LEROS waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (32,8 %), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (14,6 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (36,4 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (10,1 %), Untersuchungen (26,8 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (12,6 %), Erkrankungen des Nervensystems (26,8 %), Psychiatrische Erkrankungen (14,6 %) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (16,2 %). Die am häufigsten auftretenden UE nach PT waren Nasopharyngitis (16,7 %) und Kopfschmerz (18,7 %).

Es traten keine schwerwiegenden oder schweren unerwünschte Ereignisse auf, die von mehr als 5 % der Patienten, bzw. mehr als zehn Patienten berichtet wurden.

**Einarmige Studie**

Tabelle 4-136: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in SNT-EAP-001 – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Idebenon
	n/N (%)
Unerwünschte Ereignisse	32/111 (28,8)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	6/111 (5,4)
Schwere unerwünschte Ereignisse	2/111 (1,8)
Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	9/111 (8,1)
N: Anzahl der Patienten in der Safety-Population; n: Anteil der Patienten mit Ereignis	

In der Studie SNT-EAP-001 wiesen 28,8 % der Patienten (n=32) ein unerwünschtes Ereignis auf. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichteten 5,4 % der Patienten (n=6), ein schweres unerwünschtes Ereignis 1,8 % der Patienten (n=2). 8,1 % der Patienten (n=9) haben die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen.

Von insgesamt 65 berichteten unerwünschten Ereignissen bei 32 Patienten mit Ereignis waren 17 Ereignisse aus der SOC gastrointestinale Erkrankungen und zehn Ereignisse aus der SOC Untersuchungen.

**Weitere Studien**

Tabelle 4-137: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in PAROS – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Idebenon
	n/N (%)
Unerwünschte Ereignisse	131/224 (58,5)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	26/224 (11,6)
Schwere unerwünschte Ereignisse	12/224 (5,4)
Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	34/224 (15,2)
N: Anzahl der Patienten in der Safety-Population; n: Anteil der Patienten mit Ereignis	



In der Studie PAROS wiesen 58,5 % der Patienten (n=131) ein unerwünschtes Ereignis auf. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichteten 11,6 % der Patienten (n=26), ein schweres unerwünschtes Ereignis 5,4 % der Patienten (n=12). Insgesamt 15,2 % der Patienten (n=34) haben die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen.

Tabelle 4-138: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in PAROS – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Idebenon
	n/N (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT</b>	
Augenerkrankungen	22/224 (9,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	25/224 (11,2)
Diarrhö	16/224 (7,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	34/224 (15,2)
Arzneimittel unwirksam	27/224 (12,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18/224 (8,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17/224 (7,6)
Untersuchungen	29/224 (12,9)
Alaninaminotransferase erhöht	15/224 (6,7)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	15/224 (6,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	37/224 (16,5)
Vitamin D-Mangel	17/224 (7,6)
Folatmangel	14/224 (6,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	16/224 (7,1)
Erkrankungen des Nervensystems	18/224 (8,0)
Psychiatrische Erkrankungen	17/224 (7,6)
N: Anzahl der Patienten in der Safety-Population; n: Anteil der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA	

Die am häufigsten auftretenden UE nach SOC (>10 %) hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse in der Studie PAROS waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (11,2 %), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (15,2 %), Untersuchungen (12,9 %) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (16,5 %). Das am häufigsten auftretende UE nach PT war Arzneimittel unwirksam (12,1 %).

Es traten keine schwerwiegenden oder schweren unerwünschte Ereignisse auf, die von mehr als 5 % der Patienten, bzw. mehr als zehn Patienten berichtet wurden.

Tabelle 4-139: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RHODOS-OFU – weitere Untersuchungen

	Idebenon n (%)	Placebo n (%)	p-Wert <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]
N	41	19		
Patienten mit mindestens 1 SUE	1 (2,4)	0	1,0000	1,44 [0,06, 37,10] 1,43 [0,06, 33,54] 0,02 [-0,06, 0,11]
a: Exakter Test nach Fisher ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Safety-Population; n: Anteil der Patienten mit Ereignis; OFU: Open-Label Follow-Up; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Ein Patient in der Idebenon-Behandlungsgruppe berichtete ein SUE (hypertensiver Notfall) 3 Jahre nach der letzten Dosis Idebenon. Das SUE wird nicht in den Zusammenhang mit Idebenon gebracht. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### 4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Für den Vergleich der Studie LEROS mit der historischen Kontrollgruppe der Studie SNT-CRS-002 erfolgt eine vollumfängliche Darstellung der Subgruppen Alter, Geschlecht, Mutationstyp, Zeit seit Erkrankungsbeginn sowie Sehschärfe zu Studienbeginn. Primäre Beobachtungszeitpunkte sind Monat 12, als präspezifizierter primärer Beobachtungszeitpunkt der Studie, sowie Monat 24, als spätester vorliegender Zeitpunkt der Studie LEROS. Unerwünschte Ereignisse wurden in der historischen Kontrollgruppe nicht erhoben. Daher wird auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse

verzichtet. Subgruppenanalysen zu Monat 6 sowie die Subgruppenanalysen zu den einarmigen Studien werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-140 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie LEROS vs. SNT-CRS-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Endpunkt</b> Studie LEROS vs. SNT-CRS-002	<b>Alter (&lt;18 Jahre vs. ≥18 Jahre)</b>	<b>Alter (&lt;55 Jahre vs. ≥55 Jahre)</b>	<b>Mutationstyp</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Sehschärfe zu Studienbeginn (&lt;1,0 logMAR vs. ≥1,0 logMAR)</b>	<b>Sehschärfe zu Studienbeginn (on-chart vs. off-chart)</b>	<b>Zeit seit Erkrankungsbeginn</b>
<b>Endpunkte</b>							
Veränderung der besten Sehschärfe	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der Sehschärfe beider Augen/des besten Auges	○	○	○	○	○	○	○
Anteil Patienten bzw. Augen mit Verbesserung von off-chart zu on-chart	○	○	○	○	○	○	○
Anteil Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR <sup>a</sup>	○	○	○	○	○	○	○
Anteil Patienten bzw. Augen mit CRR/CRB/CRS	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>a: Subgruppenanalysen zum Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe <math>\geq 0,2</math> logMAR werden ergänzend im Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>CRB: Klinisch relevanter Vorteil; CRR: Klinisch relevante Verbesserung; CRS: Klinisch relevante Stabilisierung; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens</p>							

Tabelle 4-141: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie LEROS vs. SNT-CRS-002

<b>Endpunkt</b> Studie LEROS vs. SNT-CRS-002	Alter (<18 Jahre vs. ≥18 Jahre)	Alter (<55 Jahre vs. ≥55 Jahre)	Mutationstyp	Geschlecht	Sehschärfe zu Studienbeginn (<1,0 logMAR vs. ≥1,0 logMAR)	Sehschärfe zu Studienbeginn (on-chart vs. off-chart)	Zeit seit Erkrankungsbeginn
<b>Endpunkte</b>							
<b>Veränderung der Sehschärfe</b>							
Veränderung der besten Sehschärfe – Monat 12	<b>0,0002</b>	0,6276	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0352</b>	0,2375	0,5350	<b>&lt;0,0001</b>
Veränderung der besten Sehschärfe – Monat 24	0,1354	0,8017	<b>&lt;0,0001</b>	0,5340	0,4714	0,7128	0,2348
Veränderung der Sehschärfe beider Augen – Monat 12	<b>&lt;0,0001</b>	0,7981	<b>&lt;0,0001</b>	0,0671	<b>0,0015</b>	0,2478	<b>&lt;0,0001</b>
Veränderung der Sehschärfe beider Augen – Monat 24	<b>0,0094</b>	0,1256	<b>&lt;0,0001</b>	0,1640	0,3287	0,3977	0,2653
Veränderung der Sehschärfe des besten Auges – Monat 12	<b>&lt;0,0001</b>	0,9328	<b>0,0007</b>	0,0990	0,1367	0,5170	NB
Veränderung der Sehschärfe des besten Auges – Monat 24	<b>0,0202</b>	0,5272	<b>0,0038</b>	0,5193	0,7586	0,5085	NB
<b>Anteil Patienten bzw. Augen mit Verbesserung von off-chart zu on-chart</b>							
Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart – Monat 12	0,1001	<b>0,0249</b>	NB	0,4416	NB	0,4474	0,3248
Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart – Monat 24	0,4873	<b>NB</b>	NB	0,3893	NB	0,1540	0,5106
Anteil an Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart – Monat 12	<b>0,0067</b>	<b>0,0014</b>	NB	0,3207	NB	0,5996	0,8219
Anteil an Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart – Monat 24	0,3397	<b>NB</b>	NB	0,2605	NB	0,1616	0,2733

Endpunkt Studie LEROS vs. SNT- CRS-002	Alter (<18 Jahre vs. ≥18 Jahre)	Alter (<55 Jahre vs. ≥55 Jahre)	Mutationstyp	Geschlecht	Sehschärfe zu Studienbeginn (<1,0 logMAR vs. ≥1,0 logMAR)	Sehschärfe zu Studienbeginn (on-chart vs. off-chart)	Zeit seit Erkrankungsbeginn
<b>Anteil an Patienten bzw. Augen mit CRR</b>							
CRR (0,2): Anteil an Patienten mit CRR (Verbesserung um 0,2 logMAR) – Monat 12	0,0796	0,2955	<b>0,0357</b>	0,8750	0,6803	0,4751	0,2445
CRR (0,2): Anteil an Patienten mit CRR (Verbesserung um 0,2 logMAR) – Monat 24	0,1590	0,4748	<b>0,0260</b>	0,0799	0,2999	0,3233	0,7589
CRR (0,3): Anteil an Patienten mit CRR (Verbesserung um 0,3 logMAR) – Monat 12	0,2019	0,4895	<b>0,0145</b>	0,8612	0,9537	0,8502	0,2570
CRR (0,3): Anteil an Patienten mit CRR (Verbesserung um 0,3 logMAR) – Monat 24	0,1377	0,5487	0,1975	0,1761	0,8910	0,3983	0,1376
CRR (0,2): Anteil an Augen mit CRR (Verbesserung um 0,2 logMAR) – Monat 12	<b>0,0021</b>	0,2785	0,0800	0,2099	0,9888	0,8298	0,7617
CRR (0,2): Anteil an Augen mit CRR (Verbesserung um 0,2 logMAR) – Monat 24	<b>0,0254</b>	0,5507	<b>0,0272</b>	<b>0,0243</b>	0,6572	0,3353	0,3324
CRR (0,3): Anteil an Augen mit CRR (Verbesserung um 0,3 logMAR) – Monat 12	<b>0,0068</b>	0,4955	<b>0,0106</b>	0,1247	0,8707	0,8404	0,7604
CRR (0,3): Anteil an Augen mit CRR (Verbesserung um 0,3 logMAR) – Monat 24	0,0772	0,9294	0,0861	<b>0,0356</b>	0,9473	0,5206	<b>0,0343</b>
<b>Anteil an Patienten bzw. Augen mit CRS</b>							
CRS: Anteil an Patienten mit CRS – Monat 12	0,1105	NB	<b>&lt;0,0001</b>	0,0960	NB	NB	NB
CRS: Anteil an Patienten mit CRS – Monat 24	0,6119	NB	NB	0,5546	NB	NB	0,2967

<b>Endpunkt</b> Studie LEROS vs. SNT- CRS-002	<b>Alter (&lt;18 Jahre vs. ≥18 Jahre)</b>	<b>Alter (&lt;55 Jahre vs. ≥55 Jahre)</b>	<b>Mutationstyp</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Sehschärfe zu Studienbeginn (&lt;1,0 logMAR vs. ≥1,0 logMAR)</b>	<b>Sehschärfe zu Studienbeginn (on-chart vs. off-chart)</b>	<b>Zeit seit Erkrankungsbeginn</b>
CRS: Anteil an Augen mit CRS – Monat 12	<b>0,0291</b>	0,0712	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0073</b>	NB	NB	<b>0,0004</b>
CRS: Anteil an Augen mit CRS – Monat 24	0,6081	0,7488	NB	0,8883	NB	NB	0,1929
<b>Anteil an Patienten bzw. Augen mit CRB</b>							
CRB (0,2): Anteil an Patienten mit CRB (Verbesserung um 0,2 logMAR) – Monat 12	<b>0,0344</b>	0,9900	<b>&lt;0,0001</b>	0,7540	0,5730	0,8009	<b>0,0324</b>
CRB (0,2): Anteil an Patienten mit CRB (Verbesserung um 0,2 logMAR) – Monat 24	0,3101	0,9274	<b>0,0018</b>	<b>0,0437</b>	0,1383	0,7087	0,4255
CRB (0,3): Anteil an Patienten mit CRB (Verbesserung um 0,3 logMAR) – Monat 12	0,0724	0,5690	<b>&lt;0,0001</b>	0,8976	0,9954	0,9554	0,0512
CRB (0,3): Anteil an Patienten mit CRB (Verbesserung um 0,3 logMAR) – Monat 24	0,3175	0,8035	<b>0,0068</b>	0,1015	0,1029	0,7021	0,7873
CRB (0,2): Anteil an Augen mit CRB (Verbesserung um 0,2 logMAR) – Monat 12	<b>0,0009</b>	0,5234	<b>&lt;0,0001</b>	0,6868	0,3983	0,8430	<b>0,0383</b>
CRB (0,2): Anteil an Augen mit CRB (Verbesserung um 0,2 logMAR) – Monat 24	0,2911	0,5076	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0329</b>	0,0708	0,7561	0,6225
CRB (0,3): Anteil an Augen mit CRB (Verbesserung um 0,3 logMAR) – Monat 12	<b>0,0046</b>	0,2602	<b>&lt;0,0001</b>	0,7754	0,8558	0,6353	0,1364
CRB (0,3): Anteil an Augen mit CRB (Verbesserung um 0,3 logMAR) – Monat 24	0,4139	0,1523	<b>0,0001</b>	<b>0,0474</b>	0,1672	0,8504	0,7483

<b>Endpunkt</b> Studie LEROS vs. SNT-CRS-002	Alter (<18 Jahre vs. ≥18 Jahre)	Alter (<55 Jahre vs. ≥55 Jahre)	Mutationstyp	Geschlecht	Sehschärfe zu Studienbeginn (<1,0 logMAR vs. ≥1,0 logMAR)	Sehschärfe zu Studienbeginn (on-chart vs. off-chart)	Zeit seit Erkrankungsbeginn
CRB: Klinisch relevanter Vorteil; CRR: Klinisch relevante Verbesserung; CRS: Klinisch relevante Stabilisierung; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; NB: Nicht berechenbar							

In den folgenden Abschnitten erfolgt eine ausführliche Ergebnisdarstellung von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) vorlag.

### Veränderung der Sehschärfe

#### Veränderung der besten Sehschärfe

Tabelle 4-142: Subgruppenanalysen für Veränderung der besten Sehschärfe in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen

Subgruppen-kategorie	Idebenon		Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002)		MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	p-Wert <sup>b</sup>
	N	adjustierte Veränderung [95 %-KI]	N	adjustierte Veränderung [95 %-KI]		
<b>Veränderung der besten Sehschärfe – Monat 12</b>						
<b>Alter</b>						
<18 Jahre	21	-0,11 [-0,32; 0,10]	41	-0,27 [-0,43; -0,11]	0,17 [-0,09; 0,42] 0,2008	0,0002
≥18 Jahre	126	-0,10 [-0,19; -0,01]	161	0,08 [-0,02; 0,17]	-0,18 [-0,29; -0,06] 0,0022	
<b>Mutationstyp</b>						
11778G>A	89	-0,07 [-0,17; 0,04]	143	0,23 [0,14; 0,31]	-0,30 [-0,42; -0,17] <0,0001	<0,0001
3460A>G	29	0,20 [0,02; 0,37]	33	-0,07 [-0,24; 0,10]	0,27 [0,03; 0,51] 0,0278	

Subgruppen- kategorie	Idebenon		Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002)		MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	p-Wert <sup>b</sup>
	N	adjustierte Veränderung [95 %-KI]	N	adjustierte Veränderung [95 %-KI]		
14484T>C	29	-0,20 [-0,38; -0,02]	26	-0,44 [-0,63; -0,25]	0,24 [-0,01; 0,49] 0,0607	
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	107	-0,15 [-0,25; -0,05]	164	0,02 [-0,07; 0,10]	-0,17 [-0,29; -0,05] 0,0054	0,0352
Weiblich	40	0,01 [-0,14; 0,17]	38	-0,08 [-0,25; 0,08]	0,10 [-0,12; 0,32] 0,3772	
<b>Zeit seit Erkrankungsbeginn</b>						
≤1 Jahr seit dem ersten Auftritt von Symptomen	80	0,01 [-0,10; 0,12]	122	0,12 [0,02; 0,23]	-0,11 [-0,25; 0,02] 0,1036	<0,0001
>1 Jahr seit dem ersten Auftritt von Symptomen	67	-0,23 [-0,36; -0,11]	80	-0,17 [-0,29; -0,06]	-0,06 [-0,21; 0,09] 0,4402	
<b>Veränderung der besten Sehschärfe – Monat 24</b>						
<b>Mutationstyp</b>						
11778G>A	73	-0,05 [-0,17; 0,06]	57	0,21 [0,08; 0,35]	-0,27 [-0,43; -0,10] 0,0017	<0,0001
3460A>G	26	0,20 [0,01; 0,38]	23	-0,24 [-0,44; -0,04]	0,44 [0,17; 0,71] 0,0015	
14484T>C	23	-0,46 [-0,66; -0,25]	17	-0,48 [-0,71; -0,24]	0,02 [-0,28; 0,31] 0,9093	
<p>a: Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen wurden auf Basis eines MMRM kalkuliert. Die MWD wurde anhand eines gemischten Modells geschätzt, welches Behandlungsgruppe, Geschlecht, Sehschärfe zu Studienbeginn und Mutation als Faktoren berücksichtigte.</p> <p>b: Interaktions-p-Wert</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MWD: Mittelwertdifferenz</p>						

Hinsichtlich der Veränderung der besten Sehschärfe ergaben sich Effektmodifikationen für die Subgruppen Alter, Mutationstyp, Geschlecht und Zeit seit Erkrankungsbeginn. Es zeigte sich zu Monat 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Idebenon für Patienten



≥18 Jahre (MWD [95 %-KI]: -0,18 [-0,29; -0,06]), mit Mutationstyp 11778G>A (MWD [95 %-KI]: -0,30 [-0,42; -0,17]) und männliche Patienten (MWD [95 %-KI]: -0,17 [-0,29; -0,05]). Für Patienten mit Mutationstyp 3460A>G zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Idebenon (MWD [95 %-KI]: 0,27 [0,03; 0,51]).

Zu Monat 24 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Idebenon für Patienten mit Mutationstyp 11778G>A (MWD [95 %-KI]: -0,27 [-0,43; -0,10]) und ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Idebenon für Patienten mit Mutationstyp 3460A>G (MWD [95 %-KI]: 0,44 [0,17; 0,71]).

### Veränderung der Sehschärfe beider Augen

Tabelle 4-143: Subgruppenanalysen für Veränderung der Sehschärfe beider Augen in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen

Subgruppenkategorie	Idebenon		Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002)		MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	p-Wert <sup>b</sup>
	N	adjustierte Veränderung [95 %-KI]	N	adjustierte Veränderung [95 %-KI]		
<b>Veränderung der Sehschärfe beider Augen – Monat 12</b>						
<b>Alter</b>						
<18 Jahre	42	-0,15 [-0,29; -0,02]	74	-0,30 [-0,40; -0,19]	0,14 [-0,02; 0,31] 0,0888	<0,0001
≥18 Jahre	243	-0,15 [-0,21; -0,09]	272	0,06 [0,00; 0,13]	-0,22 [-0,29; -0,14] <0,0001	
<b>Mutationstyp</b>						
11778G>A	173	-0,08 [-0,15; -0,01]	240	0,20 [0,13; 0,26]	-0,28 [-0,36; -0,19] <0,0001	<0,0001
3460A>G	55	0,06 [-0,06; 0,17]	60	-0,13 [-0,25; -0,01]	0,19 [0,02; 0,35] 0,0238	
14484T>C	57	-0,28 [-0,40; -0,16]	46	-0,32 [-0,45; -0,19]	0,04 [-0,13; 0,21] 0,6383	
<b>Sehschärfe zu Studienbeginn</b>						
<1,0 logMAR	83	-0,31 [-0,43; -0,19]	101	0,02 [-0,09; 0,14]	-0,33 [-0,46; -0,20] <0,0001	0,0015

Subgruppen- kategorie	Idebenon		Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002)		MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	p-Wert <sup>b</sup>
	N	adjustierte Veränderung [95 %-KI]	N	adjustierte Veränderung [95 %-KI]		
≥1,0 logMAR	202	-0,09 [-0,17; -0,02]	245	-0,04 [-0,11; 0,04]	-0,06 [-0,14; 0,03] 0,1858	
<b>Zeit seit Erkrankungsbeginn</b>						
≤1 Jahr seit dem ersten Auftritt von Symptomen	142	-0,07 [-0,14; 0,01]	193	0,08 [0,01; 0,16]	-0,15 [-0,25; -0,06] 0,0022	<0,0001
>1 Jahr seit dem ersten Auftritt von Symptomen	143	-0,24 [-0,32; -0,16]	153	-0,15 [-0,22; -0,07]	-0,10 [-0,20; 0,00] 0,0579	
<b>Veränderung der Sehschärfe beider Augen – Monat 24</b>						
<b>Alter</b>						
<18 Jahre	36	-0,19 [-0,35; -0,04]	45	-0,28 [-0,43; -0,13]	0,09 [-0,12; 0,29] 0,3953	0,0094
≥18 Jahre	201	-0,21 [-0,28; -0,13]	123	-0,03 [-0,12; 0,06]	-0,18 [-0,28; -0,07] 0,0009	
<b>Mutationstyp</b>						
11778G>A	142	-0,08 [-0,16; 0,00]	98	0,15 [0,05; 0,25]	-0,23 [-0,35; -0,11] 0,0002	<0,0001
3460A>G	49	0,04 [-0,09; 0,17]	42	-0,25 [-0,39; -0,10]	0,29 [0,10; 0,48] 0,0030	
14484T>C	46	-0,50 [-0,64; -0,36]	28	-0,27 [-0,45; -0,10]	-0,22 [-0,44; -0,01] 0,0422	
<p>a: Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen wurden auf Basis eines MMRM kalkuliert. Die MWD wurde anhand eines gemischten Modells geschätzt, welches Behandlungsgruppe, Geschlecht, Sehschärfe zu Studienbeginn und Mutation als Faktoren berücksichtigte.</p> <p>b: Interaktions-p-Wert</p> <p>KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MWD: Mittelwertdifferenz</p>						

Hinsichtlich der Veränderung der Sehschärfe beider Augen ergaben sich Effektmodifikationen für die Subgruppen Alter, Mutationstyp, Sehschärfe zu Studienbeginn und Zeit seit

Erkrankungsbeginn. Es zeigte sich zu Monat 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Idebenon für Patienten  $\geq 18$  Jahre (MWD [95 %-KI]: -0,22 [-0,29; -0,14]), mit Mutationstyp 11778G>A (MWD [95 %-KI]: -0,28 [-0,36; -0,19]), mit Sehschärfe  $< 1,0$  logMAR zu Studienbeginn (MWD [95 %-KI]: -0,33 [-0,46; -0,20]) und mit  $\leq 1$  Jahr seit dem ersten Auftritt von Symptomen (MWD [95 %-KI]: -0,15 [-0,25; -0,06]). Für Patienten mit Mutationstyp 3460A>G zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Idebenon (MWD [95 %-KI]: 0,19 [0,02; 0,35]).

Zu Monat 24 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Idebenon für Patienten  $\geq 18$  Jahre (MWD [95 %-KI]: -0,18 [-0,28; -0,07]) und mit Mutationstyp 11778G>A (MWD [95 %-KI]: -0,23 [-0,35; -0,11]) und ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Idebenon für Patienten mit Mutationstyp 3460A>G (MWD [95 %-KI]: 0,29 [0,10; 0,48]).

### Veränderung der Sehschärfe des besten Auges

Tabelle 4-144: Subgruppenanalysen für Veränderung der Sehschärfe des besten Auges in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen

Subgruppenkategorie	Idebenon		Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002)		MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	p-Wert <sup>b</sup>
	N	adjustierte Veränderung [95 %-KI]	N	adjustierte Veränderung [95 %-KI]		
<b>Veränderung der Sehschärfe des besten Auges – Monat 12</b>						
<b>Alter</b>						
<18 Jahre	21	-0,22 [-0,41; -0,03]	41	-0,37 [-0,51; -0,22]	0,15 [-0,08; 0,37] 0,2023	<0,0001
$\geq 18$ Jahre	126	-0,17 [-0,25; -0,08]	161	0,01 [-0,07; 0,09]	-0,18 [-0,28; -0,07] 0,0007	
<b>Mutationstyp</b>						
11778G>A	89	-0,10 [-0,19; 0,00]	143	0,14 [0,06; 0,22]	-0,24 [-0,35; -0,12] 0,0001	0,0007
3460A>G	29	0,02 [-0,13; 0,18]	33	-0,18 [-0,34; -0,03]	0,21 [-0,01; 0,43] 0,0659	
14484T>C	29	-0,29 [-0,46; -0,13]	26	-0,37 [-0,54; -0,19]	0,07 [-0,16; 0,30] 0,5445	

Subgruppen- kategorie	Idebenon		Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002)		MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	p-Wert <sup>b</sup>
	N	adjustierte Veränderung [95 %-KI]	N	adjustierte Veränderung [95 %-KI]		
<b>Veränderung der Sehschärfe des besten Auges – Monat 24</b>						
<b>Alter</b>						
<18 Jahre	18	-0,31 [-0,54; -0,09]	25	-0,38 [-0,58; -0,18]	0,06 [-0,22; 0,35] 0,6626	0,0202
≥18 Jahre	104	-0,25 [-0,36; -0,15]	72	-0,07 [-0,20; 0,05]	-0,18 [-0,32; -0,04] 0,0124	
<b>Mutationstyp</b>						
11778G>A	73	-0,14 [-0,25; -0,03]	57	0,11 [-0,02; 0,24]	-0,25 [-0,41; -0,08] 0,0030	0,0038
3460A>G	26	0,01 [-0,17; 0,19]	23	-0,28 [-0,47; -0,08]	0,28 [0,02; 0,55] 0,0367	
14484T>C	23	-0,55 [-0,75; -0,35]	17	-0,40 [-0,62; -0,17]	-0,16 [-0,45; 0,13] 0,2873	
a: Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen wurden auf Basis eines MMRM kalkuliert. Die MWD wurde anhand eines gemischten Modells geschätzt, welches Behandlungsgruppe, Geschlecht, Sehschärfe zu Studienbeginn und Mutation als Faktoren berücksichtigte.						
b: Interaktions-p-Wert						
KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MWD: Mittelwertdifferenz						

Hinsichtlich der Veränderung der Sehschärfe des besten Auges ergaben sich Effektmodifikationen für die Subgruppen Alter und Mutationstyp. Es zeigte sich zu Monat 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon für Patienten ≥18 Jahre (MWD [95 %-KI]: -0,18 [-0,28; -0,07]) und mit Mutationstyp 11778G>A (MWD [95 %-KI]: -0,24 [-0,35; -0,12]).

Zu Monat 24 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon für Patienten ≥18 Jahre (MWD [95 %-KI]: -0,18 [-0,32; -0,04]) und mit Mutationstyp 11778G>A (MWD [95 %-KI]: -0,25 [-0,41; -0,08]) und ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Idebenon für Patienten mit Mutationstyp 3460A>G (MWD [95 %-KI]: 0,28 [0,02; 0,55]).

**Anteil Patienten bzw. Augen mit Verbesserung von off-chart zu on-chart**

Tabelle 4-145: Subgruppenanalysen für Anteil an Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen

Subgruppen-kategorie	Idebenon n/N <sup>a</sup> (%)	Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert ARR [95 %-KI]; p-Wert	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart – Monat 12</b>				
<b>Alter</b>				
<55 Jahre	14/37 (37,8)	20/73 (27,4)	1,38 [0,79; 2,41]; 0,2557 1,78 [0,74; 4,21]; 0,1949 10,44 [-8,24; 29,12]; 0,2733	0,0249
≥55 Jahre	3/7 (42,9)	0/11 (0,0)	10,50 [0,62; 177,03]; 0,1028 17,89 [0,76; 420,49]; 0,0734 42,86 [6,67; 79,04]; 0,0203	
<b>Anteil an Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart – Monat 12</b>				
<b>Alter</b>				
<18 Jahre	2/7 (28,6)	12/25 (48,0)	0,60 [0,17; 2,06]; 0,4123 1,16 [0,12; 6,96]; 0,8827 -19,4 [-58,2; 19,35]; 0,3261	0,0067
≥18 Jahre	22/65 (33,8)	12/102 (11,8)	2,88 [1,53; 5,41]; 0,0010 2,06 [1,00; 4,24]; 0,0513 22,08 [8,99; 35,17]; 0,0009	
<b>Alter</b>				
<55 Jahre	18/61 (29,5)	24/110 (21,8)	1,35 [0,80; 2,29]; 0,2596 1,64 [0,77; 3,46]; 0,1945 7,69 [-6,11; 21,49]; 0,2749	0,0014
≥55 Jahre	6/11 (54,5)	0/17 (0,0)	19,50 [1,21; 315,00]; 0,0364 41,36 [1,99; 857,66]; 0,0161 54,55 [25,35; 83,74]; 0,0003	
a: Anzahl an Patienten, die zu Studienbeginn mindestens ein Auge hatten, das off-chart war.				
b: Interaktions-p-Wert				
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Für Patienten ≥18 Jahre ergibt sich für den Anteil an Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart zu Monat 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 2,88 [1,53; 5,41]).

Für Patienten ≥55 Jahre ergibt sich für den Anteil an Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart zu Monat 12 ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 19,50 [1,21; 315,00]).

**Anteil an Patienten bzw. Augen mit CRR****Anteil Patienten mit CRR**

Tabelle 4-146: Subgruppenanalysen für Anteil an Patienten mit CRR in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen

Subgruppen-kategorie	Idebenon n/N (%)	Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) n/N (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert ARR [95 %-KI]; p-Wert	p-Wert <sup>a</sup>
<b>CRR (0,2): Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR – Monat 12</b>				
<b>Mutationstyp</b>				
11778G>A	29/89 (32,6)	20/143 (14,0)	2,33 [1,41; 3,86]; 0,0010 3,05 [1,60; 5,92]; 0,0007 18,60 [7,32; 29,87]; 0,0012	0,0357
3460A>G	10/29 (34,5)	14/33 (42,4)	0,81 [0,43; 1,54]; 0,5256 0,82 [0,28; 2,35]; 0,7145 -7,94 [-32,1; 16,22]; 0,5194	
14484T>C	19/29 (65,5)	12/26 (46,2)	1,42 [0,87; 2,32]; 0,1629 2,21 [0,75; 6,75]; 0,1504 19,36 [-6,45; 45,18]; 0,1415	
<b>CRR (0,2): Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR – Monat 24</b>				
<b>Mutationstyp</b>				
11778G>A	29/73 (39,7)	10/57 (17,5)	2,26 [1,21; 4,25]; 0,0110 3,28 [1,46; 7,87]; 0,0036 22,18 [7,23; 37,13]; 0,0036	0,0260
3460A>G	9/26 (34,6)	11/23 (47,8)	0,72 [0,37; 1,43]; 0,3509 0,66 [0,20; 2,13]; 0,4909 -13,2 [-40,6; 14,20]; 0,3448	
14484T>C	20/23 (87,0)	7/17 (41,2)	2,11 [1,17; 3,81]; 0,0130 9,18 [2,12; 51,12]; 0,0024 45,78 [18,64; 72,92]; 0,0009	
<b>CRR (0,3): Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,3 logMAR – Monat 12</b>				
11778G>A	24/89 (27,0)	18/143 (12,6)	2,14 [1,23; 3,72]; 0,0067 2,60 [1,32; 5,21]; 0,0057 14,38 [3,68; 25,08]; 0,0085	0,0145
3460A>G	7/29 (24,1)	14/33 (42,4)	0,57 [0,27; 1,21]; 0,1447 0,47 [0,15; 1,40]; 0,1776 -18,3 [-41,2; 4,67]; 0,1184	

Subgruppen-kategorie	Idebenon n/N (%)	Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) n/N (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert ARR [95 %-KI]; p-Wert	p-Wert <sup>a</sup>
14484T>C	14/29 (48,3)	11/26 (42,3)	1,14 [0,64; 2,05]; 0,6589 1,27 [0,44; 3,73]; 0,6639 5,97 [-20,3; 32,26]; 0,6564	
a: Interaktions-p-Wert ARR: Absolute Risikoreduktion; CRR: Klinisch relevante Verbesserung; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Für Patienten mit Mutationstyp 11778G>A zeigten sich für den Anteil an Patienten mit CRR (0,2) zu Monat 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 2,33 [1,41; 3,86]). Für den Anteil an Patienten mit CRR (0,3) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten für Idebenon bei Patienten mit Mutationstyp 11778G>A (RR [95 %-KI]: 2,14 [1,23; 3,72]).

Zu Monat 24 zeigte sich für Patienten mit Mutationstyp 11778G>A für den Anteil an Patienten mit CRR (0,2) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 2,26 [1,21; 4,25]).

### Anteil Augen mit CRR

Tabelle 4-147: Subgruppenanalysen für Anteil an Augen mit CRR in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen

Subgruppen-kategorie	Idebenon n/N (%)	Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) n/N (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert ARR [95 %-KI]; p-Wert	p-Wert <sup>a</sup>
<b>CRR (0,2): Anteil an Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR – Monat 12</b>				
<b>Alter</b>				
<18 Jahre	13/42 (31,0)	26/74 (35,1)	0,88 [0,51; 1,52]; 0,6501 1,69 [0,78; 3,51]; 0,1769 -4,18 [-21,9; 13,53]; 0,6435	0,0021
≥18 Jahre	81/243 (33,3)	39/272 (14,3)	2,32 [1,65; 3,27]; <0,0001 2,10 [1,41; 3,13]; 0,0002 19,00 [11,75; 26,24]; <0,0001	

Subgruppen-kategorie	Idebenon n/N (%)	Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) n/N (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert ARR [95 %-KI]; p-Wert	p-Wert <sup>a</sup>
<b>CRR (0,2): Anteil an Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR – Monat 24</b>				
<b>Alter</b>				
<18 Jahre	12/36 (33,3)	16/45 (35,6)	0,94 [0,51; 1,72]; 0,8349 1,77 [0,75; 4,01]; 0,1857 -2,22 [-23,0; 18,58]; 0,8342	0,0254
≥18 Jahre	83/201 (41,3)	24/123 (19,5)	2,12 [1,43; 3,14]; 0,0002 2,53 [1,57; 4,14]; 0,0001 21,78 [12,02; 31,55]; <0,0001	
<b>Mutationstyp</b>				
11778G>A	43/142 (30,3)	14/98 (14,3)	2,12 [1,23; 3,66]; 0,0069 2,77 [1,44; 5,60]; 0,0019 16,00 [5,74; 26,25]; 0,0022	0,0272
3460A>G	16/49 (32,7)	16/42 (38,1)	0,86 [0,49; 1,50]; 0,5876 0,90 [0,37; 2,17]; 0,8160 -5,44 [-25,1; 14,26]; 0,5882	
14484T>C	36/46 (78,3)	10/28 (35,7)	2,19 [1,30; 3,68]; 0,0031 6,07 [2,18; 18,10]; 0,0005 42,55 [21,17; 63,93]; <0,0001	
<b>Geschlecht</b>				
Weiblich	17/57 (29,8)	1/29 (3,4)	8,65 [1,21; 61,81]; 0,0315 17,76 [3,16; 336,6]; 0,0003 26,38 [12,77; 39,98]; 0,0001	0,0243
Männlich	78/180 (43,3)	39/139 (28,1)	1,54 [1,13; 2,11]; 0,0067 1,93 [1,17; 3,21]; 0,0095 15,28 [4,87; 25,68]; 0,0040	
<b>CRR (0,3): Anteil an Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,3 logMAR – Monat 12</b>				
<b>Alter</b>				
<18 Jahre	10/42 (23,8)	23/74 (31,1)	0,77 [0,40; 1,45]; 0,4134 1,31 [0,57; 2,80]; 0,5162 -7,27 [-23,9; 9,38]; 0,3919	0,0068
≥18 Jahre	65/243 (26,7)	36/272 (13,2)	2,02 [1,40; 2,92]; 0,0002 1,69 [1,12; 2,55]; 0,0130 13,51 [6,64; 20,38]; 0,0001	
<b>Mutationstyp</b>				
11778G>A	37/173 (21,4)	23/240 (9,6)	2,23 [1,38; 3,61]; 0,0011 2,60 [1,49; 4,62]; 0,0007	0,0106



Subgruppen-kategorie	Idebenon n/N (%)	Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) n/N (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert ARR [95 %-KI]; p-Wert	p-Wert <sup>a</sup>
			11,80 [4,65; 18,96]; 0,0012	
3460A>G	13/55 (23,6)	20/60 (33,3)	0,71 [0,39; 1,29]; 0,2572 0,66 [0,28; 1,50]; 0,3216 -9,70 [-26,1; 6,68]; 0,2460	
14484T>C	25/57 (43,9)	16/46 (34,8)	1,26 [0,77; 2,06]; 0,3564 1,45 [0,65; 3,26]; 0,3651 9,08 [-9,77; 27,93]; 0,3453	
<b>CRR (0,3): Anteil an Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,3 logMAR – Monat 24</b>				
<b>Geschlecht</b>				
Weiblich	14/57 (24,6)	1/29 (3,4)	7,12 [0,98; 51,53]; 0,0518 11,97 [2,14; 226,0]; 0,0024 21,11 [8,11; 34,11]; 0,0015	0,0356
Männlich	59/180 (32,8)	34/139 (24,5)	1,34 [0,94; 1,92]; 0,1104 1,43 [0,86; 2,41]; 0,1738 8,32 [-1,59; 18,22]; 0,0998	
<b>Zeit seit Erkrankungsbeginn</b>				
≤1 Jahr seit dem ersten Auftritt von Symptomen	41/121 (33,9)	24/75 (32,0)	1,06 [0,70; 1,60]; 0,7861 1,86 [1,07; 3,27]; 0,0291 1,88 [-11,6; 15,40]; 0,7846	0,0343
>1 Jahr seit dem ersten Auftritt von Symptomen	32/116 (27,6)	11/93 (11,8)	2,33 [1,24; 4,37]; 0,0083 1,68 [0,95; 3,00]; 0,0748 15,76 [5,31; 26,21]; 0,0031	
a: Interaktions-p-Wert ARR: Absolute Risikoreduktion; CRR: Klinisch relevante Verbesserung; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Für Patienten  $\geq 18$  Jahre zeigte sich für den Anteil an Augen mit CRR (0,2) zu Monat 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 2,12 [1,43; 3,14]). Für den Anteil an Augen mit CRR (0,3) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten für Idebenon bei Patienten  $\geq 18$  Jahre (RR [95 %-KI]: 2,02 [1,40; 2,92]) und mit Mutationstyp 11778G>A (RR [95 %-KI]: 2,23 [1,38; 3,61]).

Zu Monat 24 zeigte sich für Patienten  $\geq 18$  Jahre (RR [95 %-KI]: 2,12 [1,43; 3,14]), mit Mutationstyp 11778G>A (RR [95 %-KI]: 2,12 [1,23; 3,66]), Mutationstyp 14484T>C (RR [95 %-KI]: 2,19 [1,30; 3,68]), weibliche Patientinnen (RR [95 %-KI]: 8,65 [1,21; 61,81]) und männliche Patienten (RR [95 %-KI]: 1,54 [1,13; 2,11]) für den Anteil an Augen mit CRR

(0,2) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon. Für den Anteil an Augen mit CRR (0,3) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten für Idebenon bei Patienten mit >1 Jahr seit dem ersten Auftritt von Symptomen (RR [95 %-KI]: 2,33 [1,24; 4,37]).

### Anteil Patienten bzw. Augen mit CRS

Tabelle 4-148: Subgruppenanalysen für Anteil an Patienten bzw. Augen mit CRS in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen

Subgruppen-kategorie	Idebenon n/N (%)	Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) n/N (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert ARR [95 %-KI]; p-Wert	p-Wert <sup>a</sup>
<b>CRS: Anteil an Patienten mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0 logMAR bei Patienten mit Sehschärfe &lt;1,0 zu Studienbeginn – Monat 12</b>				
<b>Mutationstyp</b>				
11778G>A	25/27 (92,6)	9/28 (32,1)	2,88 [1,66; 4,99]; 0,0002 28,21 [6,41; 205,1]; <0,0001 60,45 [40,53; 80,37]; <0,0001	<0,0001
3460A>G	4/10 (40,0)	9/12 (75,0)	0,53 [0,23; 1,22]; 0,1360 0,27 [0,04; 1,69]; 0,1631 -35,0 [-74,0; 4,02]; 0,0787	
14484T>C	6/8 (75,0)	14/16 (87,5)	0,86 [0,55; 1,33]; 0,4931 0,41 [0,04; 4,12]; 0,4308 -12,5 [-46,6; 21,60]; 0,4725	
<b>CRS: Anteil an Augen mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0 logMAR bei Augen mit Sehschärfe &lt;1,0 zu Studienbeginn – Monat 12</b>				
<b>Alter</b>				
<18 Jahre	15/18 (83,3)	18/22 (81,8)	1,02 [0,77; 1,36]; 0,8997 6,11 [1,63; 31,18]; 0,0059 1,52 [-22,1; 25,10]; 0,8998	0,0291
≥18 Jahre	37/47 (78,7)	27/56 (48,2)	1,63 [1,20; 2,22]; 0,0019 3,41 [1,45; 8,63]; 0,0046 30,51 [12,95; 48,06]; 0,0007	
<b>Mutationstyp</b>				
11778G>A	36/41 (87,8)	12/37 (32,4)	2,71 [1,68; 4,37]; <0,0001 15,85 [5,24; 56,84]; <0,0001 55,37 [37,27; 73,48]; <0,0001	<0,0001
3460A>G	6/12 (50,0)	14/19 (73,7)	0,68 [0,36; 1,27]; 0,2250 0,43 [0,09; 2,03]; 0,2854 -23,7 [-58,2; 10,85]; 0,1788	

Subgruppen-kategorie	Idebenon n/N (%)	Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) n/N (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert ARR [95 %-KI]; p-Wert	p-Wert <sup>a</sup>
14484T>C	10/12 (83,3)	19/22 (86,4)	0,96 [0,71; 1,31]; 0,8171 0,71 [0,10; 6,15]; 0,7365 -3,03 [-28,5; 22,47]; 0,8158	
<b>Geschlecht</b>				
Weiblich	7/15 (46,7)	10/14 (71,4)	0,65 [0,35; 1,23]; 0,1885 0,44 [0,08; 2,15]; 0,3171 -24,8 [-59,4; 9,84]; 0,1608	0,0073
Männlich	45/50 (90,0)	35/64 (54,7)	1,65 [1,29; 2,10]; 0,0001 9,56 [3,44; 31,81]; <0,0001 35,31 [20,55; 50,07]; <,0001	
<b>Zeit seit Erkrankungsbeginn</b>				
≤1 Jahr seit dem ersten Auftritt von Symptomen	20/31 (64,5)	9/40 (22,5)	2,87 [1,52; 5,39]; 0,0011 1,44 [0,57; 3,79]; 0,4415 42,02 [20,78; 63,26]; 0,0001	0,0004
>1 Jahr seit dem ersten Auftritt von Symptomen	32/34 (94,1)	36/38 (94,7)	0,99 [0,89; 1,11]; 0,9091 18,57 [4,90; 122,8]; <0,0001 -0,62 [-11,3; 10,01]; 0,9091	
a: Interaktions-p-Wert ARR: Absolute Risikoreduktion; CRS: Klinisch relevante Stabilisierung (Clinically Relevant Stabilization); KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Für Patienten mit Mutationstyp 11778G>A zeigte sich für den Anteil an Patienten mit CRS zu Monat 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 2,88 [1,66; 4,99]). Für den Anteil an Augen mit CRS zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten für Idebenon bei Patienten ≥18 Jahre (RR [95 %-KI]: 1,63 [1,20; 2,22]), mit Mutationstyp 11778G>A (RR [95 %-KI]: 2,71 [1,68; 4,37]) und männliche Patienten (RR [95 %-KI]: 1,65 [1,29; 2,10]).

**Anteil Patienten bzw. Augen mit CRB****Anteil Patienten mit CRB**

Tabelle 4-149: Subgruppenanalysen für Anteil an Patienten mit CRB in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen

Subgruppen-kategorie	Idebenon n/N (%)	Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) n/N (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert ARR [95 %-KI]; p-Wert	p-Wert <sup>a</sup>
<b>CRB (0,2): Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR oder mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0 logMAR – Monat 12</b>				
<b>Alter</b>				
<18 Jahre	14/21 (66,7)	25/41 (61,0)	1,09 [0,74; 1,61]; 0,6531 3,86 [1,44; 11,11]; 0,0069 5,69 [-19,4; 30,78]; 0,6566	0,0344
≥18 Jahre	61/126 (48,4)	42/161 (26,1)	1,86 [1,35; 2,55]; 0,0001 1,82 [1,12; 2,96]; 0,0152 22,33 [11,27; 33,38]; <0,0001	
<b>Mutationstyp</b>				
11778G>A	45/89 (50,6)	27/143 (18,9)	2,68 [1,80; 3,98]; <0,0001 4,46 [2,49; 8,16]; <0,0001 31,68 [19,47; 43,89]; <0,0001	<0,0001
3460A>G	11/29 (37,9)	18/33 (54,5)	0,70 [0,40; 1,22]; 0,2037 0,55 [0,19; 1,54]; 0,2572 -16,6 [-41,1; 7,89]; 0,1839	
14484T>C	19/29 (65,5)	22/26 (84,6)	0,77 [0,57; 1,06]; 0,1067 0,34 [0,08; 1,21]; 0,0975 -19,1 [-41,3; 3,07]; 0,0914	
<b>Zeit seit Erkrankungsbeginn</b>				
≤1 Jahr seit dem ersten Auftritt von Symptomen	37/80 (46,3)	28/122 (23,0)	2,02 [1,35; 3,01]; 0,0006 1,36 [0,75; 2,42]; 0,3079 23,30 [10,07; 36,53]; 0,0006	0,0324
>1 Jahr seit dem ersten Auftritt von Symptomen	38/67 (56,7)	39/80 (48,8)	1,16 [0,86; 1,58]; 0,3339 3,07 [1,70; 5,59]; 0,0002 7,97 [-8,18; 24,11]; 0,3335	
<b>CRB (0,2): Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR oder mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0 logMAR – Monat 24</b>				
<b>Mutationstyp</b>				
11778G>A	40/73 (54,8)	15/57 (26,3)	2,08 [1,29; 3,37]; 0,0028 3,73 [1,77; 8,17]; 0,0005 28,48 [12,32; 44,64]; 0,0006	0,0018

Subgruppen-kategorie	Idebenon n/N (%)	Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) n/N (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert ARR [95 %-KI]; p-Wert	p-Wert <sup>a</sup>
3460A>G	11/26 (42,3)	16/23 (69,6)	0,61 [0,36; 1,03]; 0,0629 0,38 [0,11; 1,25]; 0,1130 -27,3 [-54,0; -0,53]; 0,0456	
14484T>C	20/23 (87,0)	12/17 (70,6)	1,23 [0,87; 1,74]; 0,2365 2,59 [0,53; 14,72]; 0,2391 16,37 [-9,29; 42,03]; 0,2113	
<b>Geschlecht</b>				
Weiblich	15/31 (48,4)	2/16 (12,5)	3,87 [1,01; 14,88]; 0,0488 9,35 [1,95; 71,52]; 0,0039 35,89 [11,97; 59,81]; 0,0033	0,0437
Männlich	56/91 (61,5)	41/81 (50,6)	1,22 [0,93; 1,59]; 0,1554 1,54 [0,82; 2,94]; 0,1809 10,92 [-3,86; 25,70]; 0,1476	
<b>CRB (0,3): Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,3 logMAR oder mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0 logMAR – Monat 12</b>				
<b>Mutationstyp</b>				
11778G>A	43/89 (48,3)	26/143 (18,2)	2,66 [1,77; 4,00]; <0,0001 4,28 [2,37; 7,86]; <0,0001 30,13 [17,98; 42,29]; <,0001	<0,0001
3460A>G	9/29 (31,0)	18/33 (54,5)	0,57 [0,30; 1,06]; 0,0773 0,41 [0,14; 1,16]; 0,0923 -23,5 [-47,4; 0,41]; 0,0540	
14484T>C	17/29 (58,6)	22/26 (84,6)	0,69 [0,49; 0,98]; 0,0381 0,26 [0,06; 0,88]; 0,0299 -26,0 [-48,7; -3,33]; 0,0246	
<b>CRB (0,3): Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,3 logMAR oder mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0 logMAR – Monat 24</b>				
<b>Mutationstyp</b>				
11778G>A	37/73 (50,7)	15/57 (26,3)	1,93 [1,18; 3,14]; 0,0087 3,15 [1,49; 6,88]; 0,0024 24,37 [8,18; 40,56]; 0,0032	0,0068
3460A>G	9/26 (34,6)	14/23 (60,9)	0,57 [0,31; 1,06]; 0,0751 0,41 [0,12; 1,31]; 0,1316 -26,3 [-53,3; 0,81]; 0,0572	

Subgruppen-kategorie	Idebenon n/N (%)	Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) n/N (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert ARR [95 %-KI]; p-Wert	p-Wert <sup>a</sup>
14484T>C	20/23 (87,0)	11/17 (64,7)	1,34 [0,91; 1,98]; 0,1325 3,42 [0,74; 19,02]; 0,1172 22,25 [-4,31; 48,81]; 0,1006	
a: Interaktions-p-Wert ARR: Absolute Risikoreduktion; CRB: Klinisch relevanter Vorteil; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Für Patienten  $\geq 18$  Jahre (RR [95 %-KI]: 1,86 [1,35; 2,55]), Mutationstyp 11778G>A (RR [95 %-KI]: 2,68 [1,80; 3,98]) und Patienten mit  $\leq 1$  Jahr seit dem ersten Auftritt von Symptomen (RR [95 %-KI]: 2,02 [1,35; 3,01]) zeigte sich für den Anteil an Patienten mit CRB (0,2) zu Monat 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon. Für den Anteil an Patienten mit CRB (0,3) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten für Idebenon bei Patienten mit Mutationstyp 11778G>A (RR [95 %-KI]: 2,66 [1,77; 4,00]) und ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Idebenon für Patienten mit Mutationstyp 14484T>C (RR [95 %-KI]: 0,69 [0,49; 0,98]).

Zu Monat 24 zeigte sich für Patienten mit Mutationstyp 11778G>A (RR [95 %-KI]: 2,08 [1,29; 3,37]) und weibliche Patienten (RR [95 %-KI]: 3,87 [1,01; 14,88]) für den Anteil an Patienten mit CRB (0,2) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon. Für den Anteil an Patienten mit CRB (0,3) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten für Idebenon bei Patienten mit Mutationstyp 11778G>A (RR [95 %-KI]: 1,93 [1,18; 3,14]).

### Anteil Augen mit CRB

Tabelle 4-150: Subgruppenanalysen für Anteil an Augen mit CRB in LEROS vs. SNT-CRS-002 – weitere Untersuchungen

Subgruppen-kategorie	Idebenon n/N (%)	Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) n/N (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert ARR [95 %-KI]; p-Wert	p-Wert <sup>a</sup>
<b>CRB (0,2): Anteil an Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR oder mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0 logMAR – Monat 12</b>				
<b>Alter</b>				
<18 Jahre	24/42 (57,1)	41/74 (55,4)	1,03 [0,74; 1,44]; 0,8555 3,18 [1,60; 6,42]; 0,0010 1,74 [-17,0; 20,51]; 0,8560	0,0009

Subgruppen-kategorie	Idebenon n/N (%)	Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) n/N (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert ARR [95 %-KI]; p-Wert	p-Wert <sup>a</sup>
≥18 Jahre	108/243 (44,4)	58/272 (21,3)	2,08 [1,59; 2,73]; <0,0001 1,95 [1,36; 2,81]; 0,0003 23,12 [15,20; 31,04]; <0,0001	
<b>Mutationstyp</b>				
11778G>A	75/173 (43,4)	37/240 (15,4)	2,81 [2,00; 3,96]; <0,0001 4,30 [2,72; 6,89]; <0,0001 27,94 [19,25; 36,62]; <0,0001	<0,0001
3460A>G	22/55 (40,0)	30/60 (50,0)	0,80 [0,53; 1,21]; 0,2871 0,74 [0,35; 1,56]; 0,4239 -10,0 [-28,1; 8,10]; 0,2789	
14484T>C	35/57 (61,4)	32/46 (69,6)	0,88 [0,67; 1,17]; 0,3839 0,68 [0,29; 1,54]; 0,3569 -8,16 [-26,5; 10,18]; 0,3832	
<b>Zeit seit Erkrankungsbeginn</b>				
≤1 Jahr seit dem ersten Auftritt von Symptomen	60/142 (42,3)	40/193 (20,7)	2,04 [1,46; 2,85]; <0,0001 1,43 [0,92; 2,22]; 0,1149 21,53 [11,59; 31,46]; <0,0001	0,0383
>1 Jahr seit dem ersten Auftritt von Symptomen	72/143 (50,3)	59/153 (38,6)	1,31 [1,01; 1,69]; 0,0426 2,96 [1,94; 4,54]; <0,0001 11,79 [0,53; 23,04]; 0,0401	
<b>CRB (0,2): Anteil an Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR oder mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0 logMAR – Monat 24</b>				
<b>Mutationstyp</b>				
11778G>A	63/142 (44,4)	19/98 (19,4)	2,29 [1,47; 3,57]; 0,0003 3,61 [2,00; 6,78]; <0,0001 24,98 [13,66; 36,29]; <0,0001	<0,0001
3460A>G	19/49 (38,8)	27/42 (64,3)	0,60 [0,40; 0,92]; 0,0177 0,41 [0,17; 0,96]; 0,0394 -25,5 [-45,4; -5,61]; 0,0120	
14484T>C	39/46 (84,8)	16/28 (57,1)	1,48 [1,05; 2,09]; 0,0243 3,81 [1,28; 12,11]; 0,0158 27,64 [6,57; 48,70]; 0,0101	
<b>Geschlecht</b>				
Weiblich	22/57 (38,6)	3/29 (10,3)	3,73 [1,22; 11,44]; 0,0213 8,01 [2,28; 38,38]; 0,0007 28,25 [11,44; 45,06]; 0,0010	0,0329

Subgruppen-kategorie	Idebenon n/N (%)	Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) n/N (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert ARR [95 %-KI]; p-Wert	p-Wert <sup>a</sup>
Männlich	99/180 (55,0)	59/139 (42,4)	1,30 [1,03; 1,64]; 0,0303 1,64 [1,02; 2,64]; 0,0409 12,55 [1,58; 23,52]; 0,0249	
<b>CRB (0,3): Anteil an Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,3 logMAR oder mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0 logMAR – Monat 12</b>				
<b>Alter</b>				
<18 Jahre	22/42 (52,4)	39/74 (52,7)	0,99 [0,69; 1,42]; 0,9734 2,69 [1,36; 5,35]; 0,0048 -0,32 [-19,2; 18,59]; 0,9734	0,0046
≥18 Jahre	96/243 (39,5)	57/272 (21,0)	1,89 [1,43; 2,49]; <0,0001 1,63 [1,14; 2,35]; 0,0082 18,55 [10,73; 26,37]; <0,0001	
<b>Mutationstyp</b>				
11778G>A	71/173 (41,0)	35/240 (14,6)	2,81 [1,97; 4,01]; <0,0001 4,15 [2,61; 6,71]; <0,0001 26,46 [17,87; 35,04]; <0,0001	<0,0001
3460A>G	16/55 (29,1)	30/60 (50,0)	0,58 [0,36; 0,94]; 0,0283 0,44 [0,20; 0,96]; 0,0390 -20,9 [-38,4; -3,47]; 0,0188	
14484T>C	31/57 (54,4)	31/46 (67,4)	0,81 [0,59; 1,10]; 0,1771 0,57 [0,25; 1,26]; 0,1642 -13,0 [-31,7; 5,72]; 0,1735	
<b>CRB (0,3): Anteil an Augen mit Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu mindestens 1,6 logMAR oder mit Verbesserung um mindestens 0,3 logMAR oder mit Stabilisierung der Sehschärfe &lt;1,0 logMAR – Monat 24</b>				
<b>Mutationstyp</b>				
11778G>A	58/142 (40,8)	19/98 (19,4)	2,11 [1,34; 3,30]; 0,0012 3,08 [1,70; 5,77]; 0,0002 21,46 [10,20; 32,71]; 0,0002	0,0001
3460A>G	15/49 (30,6)	24/42 (57,1)	0,54 [0,33; 0,88]; 0,0137 0,37 [0,15; 0,89]; 0,0253 -26,5 [-46,3; -6,77]; 0,0085	



Subgruppen-kategorie	Idebenon n/N (%)	Historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) n/N (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert ARR [95 %-KI]; p-Wert	p-Wert <sup>a</sup>
14484T>C	35/46 (76,1)	15/28 (53,6)	1,42 [0,97; 2,08]; 0,0711 2,54 [0,93; 7,14]; 0,0705 22,52 [0,31; 44,72]; 0,0469	
<b>Geschlecht</b>				
Weiblich	20/57 (35,1)	3/29 (10,3)	3,39 [1,10; 10,48]; 0,0338 6,35 [1,83; 30,05]; 0,0025 24,74 [8,12; 41,37]; 0,0035	0,0474
Männlich	88/180 (48,9)	55/139 (39,6)	1,24 [0,96; 1,59]; 0,1027 1,40 [0,88; 2,24]; 0,1612 9,32 [-1,61; 20,25]; 0,0946	
a: Interaktions-p-Wert ARR: Absolute Risikoreduktion; CRB: Klinisch relevanter Vorteil; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko				

Für Patienten  $\geq 18$  Jahre (RR [95 %-KI]: 2,08 [1,59; 2,73]), mit Mutationstyp 11778G>A (RR [95 %-KI]: 2,81 [2,00; 3,96]), Patienten mit  $\leq 1$  Jahr seit dem ersten Auftritt von Symptomen (RR [95 %-KI]: 2,04 [1,46; 2,85]) und Patienten mit  $> 1$  Jahr seit dem ersten Auftritt von Symptomen (RR [95 %-KI]: 1,31 [1,01; 1,69]) zeigte sich für den Anteil an Augen mit CRB (0,2) zu Monat 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon. Für den Anteil an Augen mit CRB (0,3) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten für Idebenon bei Patienten  $\geq 18$  Jahre (RR [95 %-KI]: 1,89 [1,43; 2,49]) und mit Mutationstyp 11778G>A (RR [95 %-KI]: 2,81 [1,97; 4,01]). Für Patienten mit Mutationstyp 3460A>G zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 0,58 [0,36; 0,94]).

Zu Monat 24 zeigte sich für Patienten mit Mutationstyp 11778G>A (RR [95 %-KI]: 2,29 [1,47; 3,57]), weibliche Patientinnen (RR [95 %-KI]: 3,73 [1,22; 11,44]) und männliche Patienten (RR [95 %-KI]: 1,30 [1,03; 1,64]) für den Anteil an Augen mit CRR (0,2) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon. Für Patienten mit Mutationstyp 3460A>G zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 0,60 [0,40; 0,92]). Für den Anteil an Augen mit CRR (0,3) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten für Idebenon bei Patienten mit Mutationstyp 11778G>A (RR [95 %-KI]: 2,11 [1,34; 3,30]), weibliche Patientinnen (RR [95 %-KI]: 3,39 [1,10; 10,48]). Für Patienten mit Mutationstyp 3460A>G zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Idebenon (RR [95 %-KI]: 0,54 [0,33; 0,88]).

### Fazit zu Subgruppenanalysen

Für mehrere Endpunkte ließ sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Mutationstyp beobachten. Es besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische Rationale, die eine Effektmodifikation erklären könnte. Darüber hinaus bestätigte sich die Effektmodifikation weder in der vorliegenden RCT RHODOS (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2), noch in den Subgruppenanalysen der einarmigen Studien PAROS und EAP (siehe Anhang 4-G). Da die Studie LEROS nicht für die Unterscheidung zwischen Subgruppen konzipiert war und im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens wird daher nur von einer scheinbaren Effektmodifikation ausgegangen und diese somit als nicht fazitrelevant eingestuft. Aus diesem Grund erfolgt auch keine separate Zusatznutzenableitung anhand der Ergebnisse der Subgruppenanalysen.

#### 4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-151: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Studienregister-einträge	Studienberichte	Publikationen
LEROS	ClinicalTrials.gov: NCT02774005 (ClinicalTrials.gov, 2021b) EU-CTR: 2015-004405- 16 (EU-CTR, 0000c) ICTRP: EUCTR2015- 004405-16-AT (ICTRP, 2021b), NCT02774005 (ICTRP, 2021c)	(Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd., 2021a)	-
SNT-CRS-002/SNT-IR- 006 <sup>a</sup>	-	(Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd., 2014a; Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd., 2018)	-
RHODOS-OFU	ClinicalTrials.gov: NCT01421381 (ClinicalTrials.gov, 2013b) EU-CTR: 2011-001034- 42 (EU-CTR, 0000a) ICTRP: EUCTR2011- 001034-42-DE (ICTRP, 2012)	(Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd., 2012)	(Klopstock et al., 2013)

Studie	Studienregister- einträge	Studienberichte	Publikationen
SNT-EAP-001	-	(Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd., 2019)	(Catarino et al., 2020)
PAROS	ClinicalTrials.gov: NCT02771379 (ClinicalTrials.gov, 2021a) ICTRP: NCT02771379 (ICTRP, 2021a)	(Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd., 2021b)	-
Ishikawa 2001	ICTRP: JPRN- UMIN000017939 (ICTRP, 2021d)	-	(Ishikawa et al., 2021)

a: Die Daten der Studie SNT-CRS-002 wurden zusammen mit den Daten der Studie SNT-IR-006 als historische Vergleichsgruppe für die Studie LEROS herangezogen.

EU-CTR: European Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; OFU: Open-Label Follow-Up

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Bei Idebenon handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Demzufolge gilt gemäß Kapitel 5 § 12 Nr. 1 der Verfo des G-BA der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 Verfo müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, ist gemäß Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo nachzuweisen.

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Idebenon für die Behandlung jugendlicher und erwachsener Patienten mit LHON werden die Studien RHODOS, RHODOS-OFU, LEROS, SNT-CRS-002, SNT-EAP-001 und PAROS sowie Ishikawa 2021 herangezogen. Es liegen somit sowohl interventionelle Studien als auch solche aus dem Behandlungsalltag vor, deren Daten von insgesamt 885 LHON-Patienten stammen und sich gegenseitig ergänzen.

Studien im Indikationsgebiet LHON sind aufgrund der Seltenheit und Heterogenität der Erkrankung sowie der dieser Tatsache geschuldeten langwierigen Rekrutierung von Patienten anspruchsvoll. Trotz der Limitierungen auf dem Gebiet dieser extrem seltenen Erkrankung konnte für Idebenon die multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie RHODOS als Phase-II-Studie durchgeführt werden. Aufgrund von Schwierigkeiten bei der Rekrutierung von Patienten wurde die ursprünglich als exploratorisch geplante Studie RHODOS zu einer pivotalen Zulassungsstudie abgeändert. Die hierbei betrachteten patientenrelevanten Endpunkte sowie die Studie selbst weisen aufgrund der adäquaten Umsetzung der Verblindung und des ITT-Prinzips ein niedriges Verzerrungspotenzial auf und es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der Endpunkte. Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5 im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA entspricht die hier relevante Studie der Evidenzstufe Ib. Die Studie RHODOS lieferte frühe und wichtige Erkenntnisse über den potenziellen Nutzen von Idebenon. Aufgrund der relativ kurzen Behandlungsdauer von 24 Wochen und der limitierten Patientenzahl, ist die Ableitung signifikanter Behandlungseffekte für Patienten mit LHON alleinig basierend auf der Studie RHODOS nicht hinreichend. Auch die EMA forderte die Erhebung weiterer Daten, um die beobachteten Ergebnisse zu bestätigen und um Langzeitdaten zu Behandlungseffekt und zur Sicherheit von Idebenon bei LHON zu ergänzen. Die hier dargestellten weiteren Untersuchungen stellen die bestverfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet LHON dar. Sie bauen auf der Studie RHODOS auf und ergänzen diese durch Langzeitdaten.

Mit der Studie RHODOS-OFU liegt eine nicht interventionelle Follow-Up-Studie vor, die auf einer einzelnen Nachuntersuchung der LHON-Patienten aus der Studie RHODOS beruht. Es wurden bei der Auswertung zwei Gruppen verglichen: diejenigen Patienten, die Idebenon erhielten, gegen die Patienten, denen zuvor Placebo als Studienmedikation zugewiesen wurde. Diese Studie ist nach der Evidenzklassifizierung als Stufe III einzuordnen. Da es keine signifikanten Unterschiede in den demografischen Merkmalen zur Studie RHODOS gibt, ist davon auszugehen, dass die Studienpopulation der RHODOS-OFU repräsentativ für die Studie RHODOS ist.

Angesichts des dringenden therapeutischen Bedarfs und der schlechten Prognose der unbehandelten LHON-Erkrankung sowie der Tatsache, dass eine weitere RCT zur Gewinnung umfassender Langzeitdaten bei LHON nicht mehr als durchführbar angesehen wurde, ist die vorliegende LEROS Studie als bestmögliche Form anzusehen, den langfristigen Behandlungseffekt und die Wirksamkeit von Idebenon über einen sehr langen Zeitraum zu bestimmen. Damit ergänzen die vorliegenden Daten der historisch kontrollierten Interventionsstudie LEROS die Ergebnisse der Studie RHODOS optimal, um die beobachteten Ergebnisse zu bestätigen, und um Langzeitdaten zu Behandlungseffekt und zur Sicherheit von Idebenon bei LHON zu zeigen. Als historische Kontrolle sollte dazu das bestehende CRS beibehalten und weitergeführt werden, das nach Ansicht der EMA einen einzigartigen Datensatz darstellt und ein besseres Verständnis des natürlichen Verlaufs der LHON-Erkrankung ermöglicht. Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach 5. Kapitel § 5 Abs. 6 VerfO des G-BA entspricht die Studie LEROS der Evidenzstufe III. Da für die Studie LEROS lediglich ein historischer Vergleich vorliegt, wird das Verzerrungspotenzial zwar grundsätzlich als hoch eingestuft, unter Berücksichtigung der Studienqualität und der Validität der herangezogenen Endpunkte hat die Studie LEROS jedoch eine große Aussagekraft hinsichtlich des langfristigen Behandlungseffektes von Idebenon.

Das international durchgeführte Expanded-Access-Programm SNT-EAP-001 – konzipiert, um Patienten Zugang zu Idebenon unter Aufsicht eines registrierten Arztes und gemäß den länderspezifischen Regularien zu gewähren – gilt als „Fallserie oder andere nicht vergleichende Studie“ der Evidenzstufe IV. Auch wenn sich Idebenon in den vorausgegangenen klinischen Studien bereits als sicher erwiesen und einen klaren Trend zur Verbesserung der Sehschärfe gezeigt hat, waren Daten zur langfristigen Wirksamkeit in der realen klinischen Praxis noch spärlich. Mit der EAP-Studie wurden Patienten durchschnittlich mehr als zwei Jahre systematisch beobachtet, wodurch eine Bewertung der Langzeitwirkung und Sicherheit von Idebenon im Praxisalltag erstmals ermöglicht wurde. Da es sich bei der SNT-EAP-001 um eine nicht vergleichende Studie handelt, wird das Verzerrungspotenzial zwar grundsätzlich als hoch eingestuft, unter Berücksichtigung der Studienqualität und der Validität der herangezogenen Endpunkte hat die EAP jedoch eine große Aussagekraft hinsichtlich des langfristigen Behandlungseffektes von Idebenon.

Die Studie PAROS war eine multizentrische, prospektive, nicht interventionelle PASS-Studie bei Patienten, die Idebenon zur Behandlung von LHON erhielten. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sind die Informationen über die Anwendung von Idebenon unter bestimmten

Umständen und bei bestimmten Subpopulationen noch nicht vollständig geklärt. Aus diesem Grund hat die EMA die Studie PAROS im Rahmen der Zulassung als Teil des Risikomanagementplans vorgeschlagen, um zusätzliche klinische Informationen über die Anwendung von Idebenon bei der Behandlung von LHON zu erhalten. Infolgedessen ergab sich bei der PAROS eine große Variabilität in den Ausgangsmerkmalen der Patienten der Studienpopulation, die es nur sehr begrenzt ermöglicht, Rückschlüsse auf die Wirksamkeit anhand der erhobenen Daten zu ziehen. Mit einer mittleren Beobachtungszeit der Patienten von fast 3 Jahren und einer mittleren Behandlungsdauer von 765 Tagen erlauben die Daten der PAROS aber die umfängliche Beurteilung hinsichtlich der Sicherheit einer Idebenon-Therapie über einen sehr langen Zeitraum.

Die Studie Ishikawa 2021 ist eine prospektive, interventionelle, nicht vergleichende Studie, die darauf abzielt, die Wirkung und Sicherheit von Idebenon bei japanischen Patienten mit LHON über einen Zeitraum von insgesamt 48 Wochen zu überprüfen. Da es sich bei der Studie Ishikawa 2021 um eine nicht vergleichende Studie handelt, wird das Verzerrungspotenzial zwar grundsätzlich als hoch eingestuft, unter Berücksichtigung der Studienqualität und der Validität der herangezogenen Endpunkte kann die Studie Ishikawa jedoch unterstützende Daten hinsichtlich des Behandlungseffektes von Idebenon liefern. Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA entspricht die Studie Ishikawa 2021 der Evidenzstufe 1c.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*

- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

LHON ist eine sehr seltene, erblich bedingte Mitochondriopathie. Die Ursache von LHON liegt in verschiedenen Punktmutationen der mitochondrialen Desoxyribonukleinsäure (DNA) (mtDNA) bzw. der nukleären DNA (nDNA), die die Funktion der mitochondrialen Atmungskette beeinträchtigen und dadurch die retinalen Ganglienzellen (RGZ) schädigen. LHON äußert sich in einer hochgradigen Sehbehinderung bis hin zur Blindheit im Sinne des Gesetzes und darüber hinaus, meist auf beiden Augen. Die Erkrankung trifft die Patienten völlig unerwartet, und die Symptomatik verschlechtert sich zu Beginn der Erkrankung meist innerhalb von sechs Monaten dramatisch. Bei der großen Mehrheit der Patienten verschlechtert sich die Sehschärfe so drastisch, dass sie höchstens noch die Anzahl von Fingern erkennen, aber keine Buchstaben mehr lesen können und damit rechtlich als blind gelten (Sadun et al., 2011). Bei den meisten Patienten bestehen keine gravierenden Symptome über die Sehstörung hinaus, sodass die Lebenserwartung im Wesentlichen nicht verkürzt ist. Da der Erkrankungsbeginn meist zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr liegt, bedeutet dies ein Leben über viele Jahre oder sogar Jahrzehnte mit einer schwerwiegenden Sehbehinderung, die alle Lebensbereiche beeinträchtigt.

Diese Sehbehinderung zeigt sich typischerweise als ein Zentralskotom auf beiden Augen, welches besonders belastend für die Betroffenen ist. 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 und das teilweise noch vorhandene, unterschiedlich große periphere Gesichtsfeld 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 sind, was zur chronischen Invalidität führt. Je nach Schwere des Sehverlustes verlieren die Patienten ihre Unabhängigkeit in der Verrichtung der täglichen Lebensaufgaben und werden von Fremdhilfe abhängig.

Idebenon ist seit 2015 die einzige zugelassene medikamentöse Therapie zur Behandlung von Sehstörungen in der Indikation LHON. Die Wirkung von Idebenon ist dabei unabhängig von der zugrunde liegenden Mutation. Das hat den Vorteil, dass alle LHON-Patienten gleichermaßen mit Idebenon behandelt werden können und keine mutationsspezifischen Therapien benötigen. Weitere derzeit verfügbare Behandlungsmöglichkeiten bestehen aus rein supportiven Maßnahmen wie der Bereitstellung von Hilfsmitteln, die bei der Bewältigung des Alltags helfen, aber keinen Einfluss auf die Sehfähigkeit der Patienten haben.

**Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen (approval under exceptional circumstances)**

Idebenon ist seit dem 15.02.2007 mit einer Orphan Drug Designation als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden durch die EMA ausgewiesen (Europäische Kommission, 2007; European Medicines Agency (EMA), 2011). Zum Zeitpunkt der Zulassung wurde der Orphan-Status durch die EMA bestätigt (European Medicines Agency (EMA), 2015b). Zu den Voraussetzungen für den Orphan-Status gehört unter anderem, dass die behandelte Erkrankung lebensbedrohend ist oder eine chronische Invalidität nach sich zieht und dass das Arzneimittel für die Betroffenen von erheblichem Nutzen ist (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2000). Die Zuerkennung und der Fortbestand des Orphan-Status über diesen langen Zeitraum bei jährlicher Neubewertung belegen die Anerkennung eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses und eines erheblichen Nutzens von Idebenon durch die EMA.

Idebenon erhielt am 08. September 2015 von der Europäischen Kommission die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen (approval under exceptional circumstances) (Europäische Kommission, 2015; European Medicines Agency (EMA), 2015a). Anders als bei einer bedingten Zulassung, bei der umfassende Daten nach der Zulassung generiert und nachgereicht werden können, kann bei einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen 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. Folglich soll durch die Zulassung unter besonderen Umständen den Patienten ein schneller Zugang zu neuen Therapien ermöglicht werden. Die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen belegt die Auffassung der EMA, dass es sich bei Idebenon um ein innovatives Arzneimittel handelt, das einen großen therapeutischen Nutzen für die Patienten hat und folglich schnellstmöglich zur Verfügung gestellt werden sollte.

Die EMA erteilte daher die Zulassung unter der Auflage, zur Generierung von Langzeitdaten das laufende EAP fortzusetzen und eine historisch kontrollierte interventionelle Langzeitstudie durchzuführen. Zudem wurde die Durchführung einer nicht-interventionellen, registerbasierten Unbedenklichkeitsstudie als Zulassungsaufgabe festgelegt (PAROS) (European Medicines Agency (EMA), 2015a)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Idebenon erfolgt auf Grundlage der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie RHODOS. Zudem fordert der G-BA zum Ablauf der Befristung die Vorlage aller von der EMA als Zulassungsaufgaben verlangten Daten (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b). Daher ist diese Evidenz in der Gesamtschau als bewertungsrelevant einzustufen und wird zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Idebenon erfolgt im vorliegenden Dossier auf der Grundlage der Zulassung sowie der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie RHODOS, die in Abschnitt 4.3.1.3 umfassend dargestellt ist. Zudem sind die



Ergebnisse der historisch kontrollierten Langzeitstudie LEROS im Abschnitt 4.3.2.3 ausführlich präsentiert. Als historische Kontrollgruppe dient hierzu die Fallberichtsammlung SNT-CRS-002 einschließlich der Daten der Fallberichtsammlung SNT-IR-006. Ergänzend sind hier außerdem die Ergebnisse der der Studie RHODOS zugehörigen Beobachtungsstudie RHODOS-OFU sowie der registerbasierten Studie PAROS und des Follow-up-Programms zum EAP, SNT-EAP-001, dargestellt. Alle dargestellten Studien stellen generell die bestverfügbare Evidenz in der Erkrankung dar. Mit der Studie RHODOS wurde erstmalig eine RCT in dieser Erkrankung durchgeführt, jedoch ist die Studiendauer von 24 Wochen nicht ausreichend lang. 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. Unter Berücksichtigung der Gesamtheit der verfügbaren Daten war das CHMP der Ansicht, dass der Datensatz zur klinischen Wirksamkeit von Idebenon unter normalen Anwendungsbedingungen nicht als umfassend angesehen werden konnte und, dass es nicht möglich ist einen umfassenden Datensatz zu erstellen, hauptsächlich aufgrund der Seltenheit der LHON-Erkrankung. Darüber hinaus wurde Idebenon zum Zeitpunkt der Zulassung bereits zur Behandlung von LHON-Patienten in der klinischen Praxis eingesetzt. Daher wären weder Ärzte noch Patienten bereit, an einer placebokontrollierten Studie teilzunehmen, was die Generierung neuer kontrollierter Daten zur Bestätigung der Ergebnisse der Studien RHODOS, dem SNT-EAP-001 und SNT-CRS-002 verhinderte (European Medicines Agency (EMA), 2015a). Da außer Idebenon keine weitere Therapie mit Wirksamkeitsnachweis existiert, sind auch aktiv kontrollierte Studien nicht durchführbar. Somit besteht keine Möglichkeit, in der Indikation LHON weitere randomisierte Studien mit Idebenon durchzuführen. Die historisch kontrollierte Studie LEROS stellt daher neben der Studie RHODOS die bestverfügbare Evidenz in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet LHON dar und zusätzliche Evidenz geht aus den Studien SNT-EAP-001, PAROS, RHODOS-OFU und Ishikawa hervor. Im Rahmen dieser Studien wurden erstmals systematisch über einen sehr langen Zeitraum von mindestens 24 Monaten Patienten mit LHON beobachtet und die Wirksamkeit und Sicherheit einer Langzeitbehandlung mit Idebenon in den Studien LEROS, EAP und PAROS analysiert.

In Tabelle 4-152 findet sich eine Übersicht der Ergebnisse aus der Studie RHODOS sowie den ergänzend von der EMA berücksichtigten Studien LEROS vs. SNT-CRS-002.

In Tabelle 4-153 findet sich eine Übersicht über die weiteren dargestellten Studien SNT-EAP-001, PAROS, RHODOS-OFU und Ishikawa 2021.

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus diesen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Idebenon diskutiert.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-152: Übersicht der Ergebnisse der Studien RHODOS, LEROS und SNT-CRS-002 im Anwendungsgebiet LHON

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-153: Übersicht der Ergebnisse der Studien SNT-EAP-001, PAROS, RHODOS-OFU und Ishikawa 2021 im Anwendungsgebiet LHON

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

## **Morbidität**

LHON kann zu einer hochgradigen Sehbehinderung bis hin zu „Blind laut SGB“ und darüber hinaus zur vollständigen Erblindung, d. h. keinen Buchstaben mehr lesen zu können, führen. Für diese Patienten ist das Arbeiten in der Nähe und Lesen kaum oder nicht mehr möglich. Je nach Schwere des Sehverlustes verlieren die Patienten ihre Unabhängigkeit bei der Verrichtung der täglichen Lebensaufgaben und werden von Fremdhilfe abhängig. Bei den meisten Patienten bestehen keine gravierenden Symptome über die Sehstörung hinaus und somit korreliert die Veränderung der Sehschärfe mit dem Gesundheitszustand der LHON-Patienten.

LHON hat einen stadienhaften Verlauf, dessen Übergänge fließend sind. Charakteristisch ist der Beginn zunächst auf einem Auge mit Ausweitung meist innerhalb weniger Wochen auf das andere Auge:

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

Die Erfassung der Sehschärfe gilt deshalb als zentraler und unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt bei LHON-Patienten. Die Sehschärfe wird anhand verschiedener Operationalisierungen mittels unterschiedlicher Schwellenwerte erhoben.

## ***Veränderung der Sehschärfe***

Das Ziel einer Therapie von LHON mit Idebenon ist es, je nach Erkrankungsstadium den fortschreitenden Sehverlust bei betroffenen Patienten aufzuhalten oder den Endvisus zu verbessern.

In den verschiedenen Operationalisierungen zur Bestimmung der Veränderungen der Sehschärfe unter Idebenontherapie wurde gezeigt, dass behandelte im Vergleich zu unbehandelten LHON-Patienten einen numerischen bzw. signifikanten Vorteil hatten, das Therapieziel zu erreichen. Das Therapieziel wurde auch in einarmigen Studien bei behandelten LHON-Patienten über einen längeren Therapiezeitraum erreicht.

## ***Beste Verbesserung der Sehschärfe***

So wurden in der randomisierten, placebokontrollierten Studie RHODOS positive Behandlungseffekte auf die Sehschärfe bei Patienten mit LHON beobachtet. In der ITT-Population wurde für den primären Endpunkt „beste Verbesserung der Sehschärfe“ bei behandelten LHON-Patienten eine numerisch größere beste Verbesserung im Vergleich zur Placebo-Gruppe beobachtet. Die mittlere Differenz in der besten Verbesserung der Sehschärfe zwischen der Idebenon- und der Placebo-Gruppe betrug 3 Buchstaben (-0,064 logMAR), (Idebenon: -0,135 logMAR (+ 6 Buchstaben); Placebo: -0,071 logMAR (+ 3 Buchstaben),

$p=0,2912$ ) (Tabelle 4-152). Der numerische Unterschied zugunsten von Idebenon vergrößerte sich auf 5 Buchstaben, als die Analysen in der mITT-Population durchgeführt wurden. Wie schon erwähnt, bestätigte die EMA, dass die relativ kurze Behandlungsdauer in der Studie RHODOS möglicherweise der Grund für das Ausbleiben einer signifikanten Verbesserung hinsichtlich des primären Endpunktes war (European Medicines Agency (EMA), 2015a).

#### *Veränderung der besten Sehschärfe*

Für LHON-Patienten ist es relevant, ihre beste Sehschärfe abhängig von ihrem Krankheitsstadium zu erhalten und/oder zu verbessern, da das Auge mit der besten Sehschärfe die Sehleistung trägt und somit für das alltägliche Leben bedeutsam ist. Das Befinden des Patienten richtet sich also nach der Sehfähigkeit seines besseren Auges. In der Studie RHODOS war die mittlere beste Sehschärfe für beide Studienarme schlechter als „Blind laut SGB“ ( $\geq 1,7$  logMAR/  $\leq 0,02$  Dezimal). Für den wichtigsten sekundären Endpunkt der Studie RHODOS „Veränderung der besten Sehschärfe“ wurde zu Woche 24 bei Patienten in der Idebenon-Gruppe eine Verbesserung um 1 Buchstaben (mittlere Veränderung  $-0,035$  logMAR) beobachtet, während Patienten in der Placebo-Gruppe sich um 4 Buchstaben (mittlere Veränderung  $+0,085$  logMAR) verschlechterten. Dies entspricht einer mittleren Differenz in der Veränderung der besten Sehschärfe zwischen der Idebenon- und der Placebo-Gruppe von 6 Buchstaben bzw. mehr als 1 Zeile ( $-0,120$  logMAR) auf der ETDRS-Sehprobentafel. In der mITT-Population war der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch signifikant ( $p=0,0152$ ). Unterstützt wird dieses Ergebnis aus der vergleichenden Studie LEROS vs. SNT-CRS-002. In dieser Studie war die mittlere beste Sehschärfe für beide Studienarme zum jeweiligen Zeitpunkt schlechter als hochgradigen Sehbehinderung, d. h. „Blind laut WHO“ ( $>1,3$  logMAR;  $\leq 0,05$  Dezimal). Bei behandelten LHON-Patienten wurde zu Monat 6 keine Veränderung der besten Sehschärfe um 0 Buchstaben ( $-0,01$  logMAR) beobachtet, während unbehandelte LHON-Patienten sich um 7 Buchstaben ( $+0,15$  logMAR) verschlechterten. Dies entspricht wiederum einer mittleren Differenz zwischen behandelten und unbehandelten LHON-Patienten von 8 Buchstaben bzw.  $1\frac{1}{2}$  Zeilen ( $-0,16$  logMAR) auf der ETDRS-Sehprobentafel. Der Unterschied war statistisch signifikant ( $p=0,0002$ ) (Tabelle 4-152). Behandelte LHON-Patienten hatten 6 Monate nach Studienbeginn im Mittel eine geringere Tendenz, eine Verringerung der besten Sehschärfe zu erfahren als Placebo-behandelte Patienten (in RHODOS) bzw. unbehandelte LHON-Patienten (in LEROS vs. SNT-CRS-002).

In der Langzeittherapie (Monat 12 und 24) hatten LHON-Patienten unter Idebenon einen tendenziell höheren Vorteil, von einer Verbesserung der besten Sehschärfe zu profitieren. So zeigten die LHON-Patienten in der Studie LEROS nach 12 Monaten Behandlung mit Idebenon eine mittlere Verbesserung um 5 Buchstaben ( $-0,10$  logMAR), was eine mittlere Differenz von 5 Buchstaben ( $-0,11$  logMAR) im Vergleich zu unbehandelten LHON-Patienten ergab ( $p=0,0443$ ) (Tabelle 4-152). Zu Monat 24 verbesserten sich behandelte LHON-Patienten der LEROS Studie im Mittel um 7 Buchstaben ( $-0,15$  logMAR). Dies entsprach einer mittleren Differenz im Vergleich zu unbehandelten LHON-Patienten von 3 Buchstaben ( $-0,06$  logMAR).

Im Mittel zeigten unbehandelte LHON-Patienten eine Tendenz, eine spontane Verbesserung der besten Sehschärfe ausschließlich zu Monat 24 zu erreichen.

Die mittlere Verbesserung der besten Sehschärfe für behandelte LHON-Patienten lag zwischen  $\frac{1}{2}$  bzw.  $1\frac{1}{2}$  Zeilen höher und ermöglichte ihnen somit eine größere Chance auf mehr Selbstständigkeit im Alltag.

Weitere Untersuchungen aus den einarmigen Studien geben zusätzlich Aufschluss über den Verlauf der Veränderung der Sehschärfe. Bei der einarmigen Betrachtung der Studie LEROS sowie der Studie SNT-EAP-001 zeigten behandelte LHON-Patienten bei vergleichbarer mittlerer besten Sehschärfe einerseits ähnliche Veränderungen der besten Sehschärfe zu den Beobachtungszeitpunkten und andererseits einen kontinuierlichen Anstieg der mittleren Verbesserung der besten Sehschärfe von Monat 6 zu Monat 24: von 0 Buchstaben (-0,01 logMAR) bzw. -3 Buchstaben (+0,06 logMAR) zu 7 Buchstaben (-0,15 logMAR) bzw. 9 Buchstaben (-0,18 logMAR) (LEROS bzw. SNT-EAP-001) (Tabelle 4-153). Darüber hinaus wurde in der Studie SNT-EAP-001 die mittlere Verbesserung bis zu Monat 36 gehalten. Diesen betroffenen LHON-Patienten ist es somit möglich, ihren Alltag beruflich wie privat wieder zunehmend selbständig zu bestreiten.

#### *Veränderung der Sehschärfe des besten Auges*

In der Studie RHODOS verbesserte sich die Sehschärfe des besten Auges durch die Behandlung mit Idebenon von Studienbeginn bis Woche 24/Monat 6 um -0,030 logMAR im Vergleich zu 0,098 logMAR unter Placebo. Dies entspricht einer mittleren Differenz zwischen der Idebenon- und der Placebo-Gruppe von -0,128 logMAR, bzw. 6 Buchstaben. Der Unterschied vergrößerte sich in der mITT-Population zugunsten von Idebenon auf 8 Buchstaben (-0,165 logMAR) (Tabelle 4-152). Der Unterschied zwischen den Gruppen war für die mITT-Population statistisch signifikant ( $p=0,0126$ ).

In der Studie LEROS konnte der positive Effekt von Idebenon auf die Sehschärfe des besten Auges bestätigt werden. Nach 6 und 12 Monaten zeigte sich eine mittlere Differenz von 6 Buchstaben (-0,13 logMAR) bzw. 5 Buchstaben (-0,11 logMAR), was einem statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Idebenon entspricht: bei behandelten LHON-Patienten verbesserte sich die Sehschärfe des besten Auges im Mittel zu Monat 6 bzw. 12 um 3 bzw. 8 Buchstaben (-0,07 bzw. -0,17 logMAR) im Vergleich zu -3 bzw. 3 Buchstaben (+0,06 bzw. -0,06 logMAR) bei unbehandelten LHON-Patienten (Tabelle 4-152).

Zum Nachuntersuchungszeitpunkt der RHODOS-Studie, der RHODOS-OFU, blieb der statistisch signifikante Effekt zugunsten von Idebenon bestehen: Die Sehschärfe des besten Auges verbesserte sich von Studienbeginn bis zum Open-Label Follow-Up (Monat 36) in der Idebenon-Gruppe um 5 Buchstaben (-0,100 logMAR), in der Placebo-Gruppe verschlechterte sich die Sehschärfe um 6 Buchstaben (+0,122 logMAR) ( $p=0,0362$ ). Dies entspricht einer mittleren Differenz von 11 Buchstaben (-0,228 logMAR) (Tabelle 4-153).

### *Veränderung der Sehschärfe beider Augen*

LHON ist durch einen unilateralen Visusverlust, einen zeitlich versetzten Beginn der Erkrankung auf dem zweiten Auge sowie einen unterschiedlichen Verlauf und unterschiedliche Schwere der Erkrankung auf beiden Augen gekennzeichnet und erfordert ein differenziertes Erfassen der Visusänderung für jedes einzelne Auge.

So wird die Veränderung der Sehschärfe beider Augen als ein aussagekräftiger Endpunkt, der den Krankheitsverlauf der LHON bestmöglich berücksichtigt und patientenrelevante Ergebnisse darstellt, herangezogen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich in der Studie RHODOS zugunsten von Idebenon: Während sich die Sehschärfe in der Idebenon-Gruppe im Schnitt um 2 Buchstaben (-0,054 logMAR) verbesserte, verschlechterte sie sich in der Placebo-Gruppe um 2 Buchstaben (+0,046 logMAR) ( $p=0,0262$ ) (Tabelle 4-152). Dies entspricht einer mittleren Differenz von 5 Buchstaben (-0,100 logMAR) nach 24 Wochen auf der ETDRS-Sehprobentafel. Behandelte LHON-Patienten hatten bereits nach 6 Monaten einen Vorteil, im Mittel 1 Zeile mehr lesen zu können als unbehandelte Patienten. Der Effekt vergrößerte sich auf 6 Buchstaben (0,138 logMAR) zugunsten von Idebenon in der mITT-Population ( $p=0,0014$ ).

Der positive Effekt von Idebenon aus der RHODOS Studie auf die Sehschärfe beider Augen konnte in der Studie LEROS auch über einen längeren Therapiezeitraum bestätigt werden. Zu jedem Beobachtungszeitpunkt zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Idebenon. Zu Monat 6 verbesserte sich bei behandelten LHON-Patienten die Sehschärfe beider Augen im Mittel um 2 Buchstaben (-0,05 logMAR). Dies entspricht einer mittleren Differenz von 8 Buchstaben (-0,16 logMAR) im Vergleich unbehandelten LHON-Patienten. Zu Monat 12 verbesserten sich behandelte LHON-Patienten um 7 Buchstaben (-0,15 logMAR, MWD: 7 Buchstaben) und zu Monat 24 um 10 Buchstaben (-0,20 logMAR, MWD: 5 Buchstaben) (Tabelle 4-152). Behandelte LHON-Patienten hatten zu jedem Zeitpunkt einen Vorteil, im Mittel 1 Zeile bzw. 1½ Zeilen auf der ETDRS-Sehprobentafel mehr lesen zu können als unbehandelte Patienten. Zu Monat 24 war die mittlere Verbesserung der Sehschärfe beider Augen für behandelte LHON-Patienten klinisch relevant. Für LHON-Patienten korreliert die Veränderung der Sehschärfe mit ihrem Gesundheitszustand. So nehmen die behandelten LHON-Patienten die signifikante Verbesserung der Sehschärfe beider Augen direkt zu jedem Beobachtungszeitpunkt wahr und haben somit im Vergleich zu unbehandelten LHON-Patienten eine höhere Chance auf eine Verbesserung ihres Gesundheitszustandes. Unbehandelte LHON-Patienten dagegen erfahren eine Verringerung der Sehschärfe beider Augen 6 Monate nach Studienbeginn und können im Mittel mit einer niedrigeren Tendenz eine spontane Verbesserung der Sehschärfe beider Augen ausschließlich zu Monat 24 erreichen. Die Sehschärfe beider Augen zu erhalten oder zu verbessern ist für den LHON-Patienten je nach Krankheitsstadium von großer Relevanz und wird von den behandelten LHON-Patienten in beiden Studien, LEROS (Idebenon-Gruppe) und SNT-EAP-001, über den gesamten Beobachtungszeitraum erreicht. Zu Monat 6 wird eine weitere Verringerung der mittleren Sehschärfe beider Augen in LEROS (+2 Buchstaben, (-0,05 logMAR)) bzw. SNT-EAP-001 (0 Buchstaben, (0,00 logMAR)) verhindert. Im Mittel wird die Verringerung der Sehschärfe an der Grenze zur hochgradigen Sehbehinderung ( $<1,3$  logMAR;  $\leq 0,05$  Dezimal) aufgehalten,

was für den Patienten als relevant eingestuft werden kann. Die Idebenon-Gruppen beider Studien, LEROS und SNT-EAP-001, profitieren unter weitergehender Therapie von einem kontinuierlichen mittleren Anstieg der Sehschärfe beider Augen bis zu Monat 24 im Vergleich zu Studienbeginn. In den Studien LEROS und SNT-EAP-001 erreichte die mittlere Verbesserung mit 10 Buchstaben (-0,20 logMAR) bzw. 11 Buchstaben (-0,23 logMAR) den Schwellenwert einer klinisch relevanten Verbesserung. Bei längeren Therapiezeiträumen, wie in der Idebenon-Gruppe der Studie SNT-EAP-001, profitieren die LHON-Patienten davon, die erreichte mittlere Sehschärfe zu erhalten. Somit ist anzunehmen, dass die behandelten LHON-Patienten eine Verbesserung der Sehschärfe beider Augen über den Beobachtungszeitraum direkt wahrnehmen können. Somit ermöglicht das Erreichen der mittleren Sehschärfe beider Augen besser als hochgradige Sehbehinderung den betroffenen LHON-Patienten, ihren Alltag beruflich wie privat wieder zunehmend selbständig zu bestreiten.

Der durchweg positive Effekt von Idebenon auf die Sehschärfe im Vergleich zu Placebo in der RHODOS Studie bzw. zur historischen Kontrollgruppe der Studie LEROS ist in Abbildung 14 dargestellt.



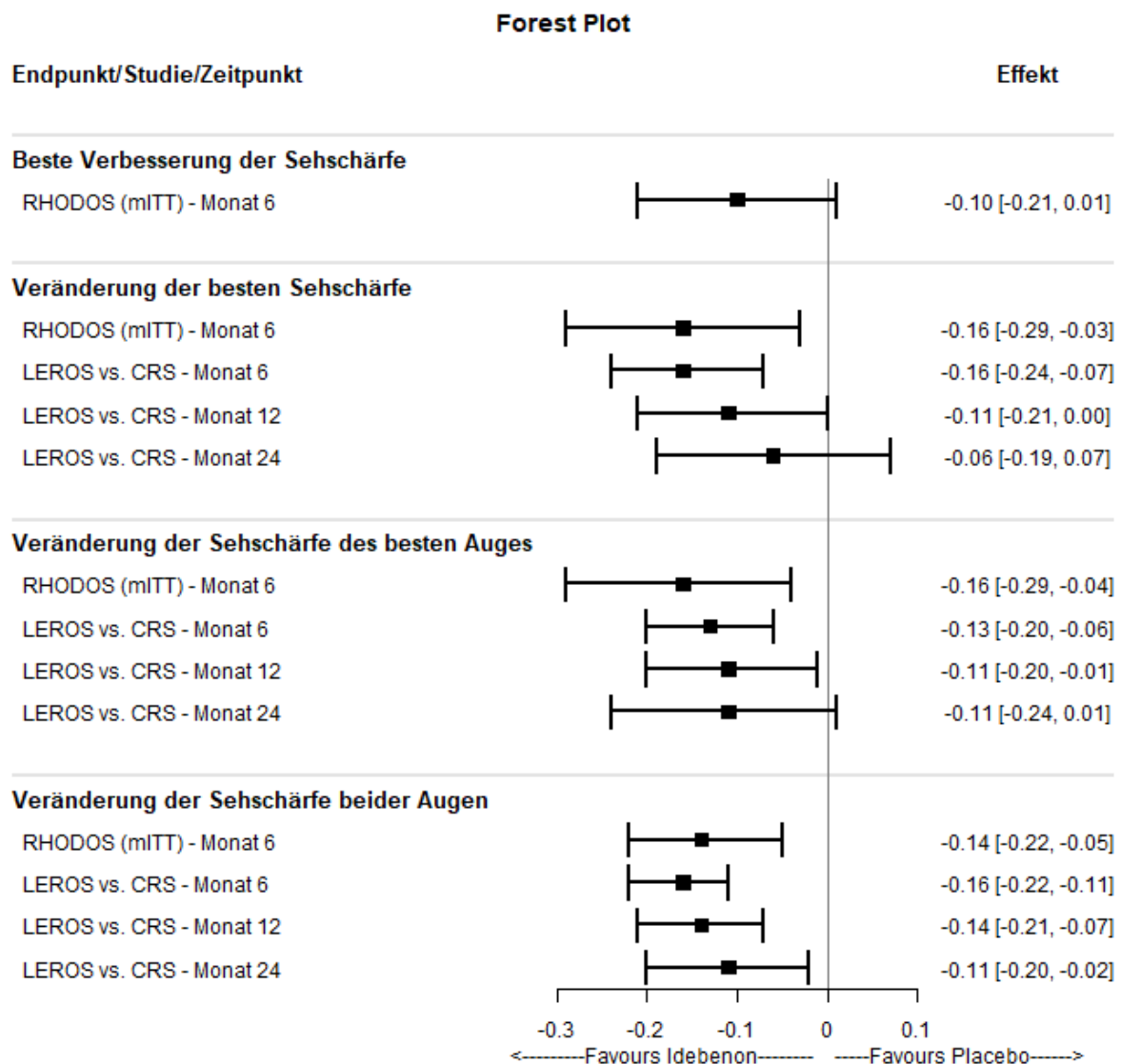


Abbildung 14: Behandlungseffekte von Idebenon vs. Placebo für die Endpunkte zur Sehschärfe in der Studie RHODOS und Idebenon vs. historische Kontrollgruppe (SNT-CRS-002) für die Endpunkte in der Studie LEROS

CRS: Case Record Survey; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat

### Sehschärfe beider Augen

Nach Durchlaufen des subakuten Erkrankungsstadiums liegt die mittlere Sehschärfe für die meisten LHON-Patienten bei  $>1,0$  logMAR ( $<0,1$  Dezimal). LHON-Patienten können daher eine Veränderung ihres Gesundheitszustandes direkt wahrnehmen, wenn sie eine Sehschärfe besser als hochgradige Sehbehinderung oder besser als „Blind laut SGB“ erreichen bzw. diese Sehschärfe nicht halten können. So wird die oben beschriebene Veränderung der Sehschärfe beider Augen in Zusammenhang mit der erreichten Sehschärfe beider Augen gebracht, indem die Sehschärfe kategorisierungen  $<1,0$  logMAR (=besser als ‚hochgradige Sehbehinderung‘),

1,0 logMAR bis 1,68 logMAR (=besser als ‚off-chart-Sehschärfe‘) und >1,68 logMAR (=‚off-chart-Sehschärfe‘) über alle Beobachtungszeitpunkte betrachtet wurden.

In der Studie LEROS vs. SNT-CRS-002 lag zu Studienbeginn die mittlere Sehschärfe beider Augen für die behandelten LHON-Patienten bei 1,31 logMAR (Dezimal 0,05) und für unbehandelte LHON-Patienten bei 1,24, 1,26 oder 1,27 logMAR (Dezimal 0,06). Behandelte LHON-Patienten zeigten über alle Zeitpunkte einen höheren mittleren Anstieg von 1 bis 1½ Zeilen auf der ETDRS-Sehprobentafel im Vergleich zu unbehandelten LHON-Patienten. Dies spiegelt sich auch in der Verteilung der Anteile der Augen in den jeweiligen Kategorien wider: eine Sehschärfe <1,0 logMAR hatten 6 Monate nach Therapiebeginn 24,1 % der Augen behandelter LHON-Patienten (n=78) und 15,5 % der Augen unbehauelter LHON-Patienten (n=83), zu Monat 12 waren es 29,1 % (83 Augen) in der Idebenon-Gruppe im Vergleich zu 22,3 % (77 Augen). Zu Monat 24 waren es 35,9 % der Augen behandelter LHON-Patienten (n=85) im Vergleich zu 28 % der Augen unbehauelter LHON-Patienten (n=47). Trotz der schlechteren mittleren Sehschärfe beider Augen zu Studienbeginn hatten behandelte LHON-Patienten zu jedem gemessenem Zeitpunkt einen größeren Anteil an Augen mit einer Sehschärfe besser als ‚hochgradige Sehbehinderung‘ als unbehauelte LHON-Patienten. Umgekehrt stellt sich die Verteilung für die Sehschärfe von >1,68 logMAR oder off-chart dar.

Zu Monat 12 und 24, als die mittlere Verbesserung der Sehschärfe beider Augen hoch war, wird dies auch in der Verteilung deutlich: in der Kategorie Sehschärfe <1,0 logMAR stieg bei behandelten LHON-Patienten der Anteil jeweils gegenüber Studienbeginn, während in den anderen Kategorien die Anteile jeweils abnahmen. Für unbehauelte LHON-Patienten zeigte sich dagegen ein anderes Bild. Zu Monat 12 nahm der Anteil mit einer Sehschärfe >1,68 logMAR oder off-chart deutlich zu, während der Anteil mit einer Sehschärfe <1,0 logMAR sich nicht änderte. Zu Monat 24 nahmen die Anteile der Augen gegenüber Studienbeginn für diese Kategorien zu. Ein kleiner Anteil der unbehauelten LHON-Patienten erreichte somit erst nach 24 Monaten eine spontane Verbesserung auf besser als 1,0 logMAR (0,1 Dezimal). Zum jeweiligen Zeitpunkt haben behandelte LHON-Patienten einen Vorteil gegenüber unbehauelten LHON-Patienten, ihre Sehschärfe besser als 1,0 logMAR zu erhalten bzw. zu erreichen und die hochgradige Sehbehinderung (<1,3 logMAR; ≤0,05 Dezimal) zu vermeiden. Sie profitieren somit davon, ihren Alltag beruflich wie privat wieder zunehmend bzw. weiterhin selbständig zu bestreiten. Ähnliches gilt für den Bereich der messbaren Sehschärfe in Buchstaben (1,0-1,68 logMAR). Für LHON-Patienten mit einer Sehschärfe im Bereich ‚Blind laut SGB‘ und schwer betroffene LHON-Patienten, die nicht in der Lage sind, Buchstaben zu erkennen (>1,68 logMAR), zeigte sich, dass der Anteil an Augen mit einer Sehschärfe >1,68 logMAR oder off-chart bei den unbehauelten LHON-Patienten zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt zunimmt. Unbehauelte LHON-Patienten haben somit ein erhöhtes Risiko in die Unselbständigkeit zu geraten.

Auch bei Betrachtung der Ergebnisse der einarmigen LEROS-Studie und der Studie SNT-EAP-001 kann der positive Effekt von Idebenon beobachtet werden. Es zeigte sich, dass der Anteil der behandelten LHON-Patienten mit einer Sehschärfe beider Augen >1,68 logMAR oder im off-chart Bereich mit zunehmender Therapiedauer von 29,7 % (96 Augen, LEROS)

bzw. von 23,9 % (SNT-EAP-001) zu Monat 6 auf 19,0 % (45 Augen, LEROS) bzw. 20,6 % (SNT-EAP-001) zu Monat 24 abnimmt. Zudem nimmt auch der Anteil der Patienten mit einem Sehschärfewert beider Augen  $<1,0$  logMAR und damit an der Grenze zur hochgradigen Sehbehinderung über den Verlauf der Therapie von Monat 6 bis 24 kontinuierlich zu: zu Monat 6 befinden sich im Mittel 24,1 % (78 Augen, LEROS) bzw. 23,6 % (SNT-EAP-001) und zu Monat 24 sind es insgesamt 35,9 % (85 Augen, LEROS) bzw. 38,2 % (SNT-EAP-001) im Sehschärfebereich  $<1,0$  logMAR. Sowohl die kontinuierliche Abnahme der Anteile an Augen aus dem off-chart-Sehschärfebereich als auch die kontinuierliche Zunahme der Anteile an Augen im Sehschärfebereich  $<1,0$  logMAR wurde gegenüber Studienbeginn für die Idebenon-Gruppe der LEROS Studie beobachtet. Ebenfalls wurde die Zunahme der Anteile der Augen für den Sehbereich  $<1,0$  logMAR für die behandelten LHON-Patienten in der Studie SNT-EAP-001 festgestellt.

Nach Durchlaufen des subakuten Erkrankungsstadiums liegt die mittlere Sehschärfe für die meisten LHON-Patienten bei  $>1,0$  logMAR ( $<0,1$  Dezimal). Sowohl in der SNT-EAP-001 als auch der Studie LEROS liegt die mittlere Sehschärfe beider Augen zu Studienbeginn bei 1,31 logMAR. Für diese Patienten kann es einen relevanten Unterschied machen, eine Sehschärfe besser als hochgradige Sehbehinderung oder „Blind laut SGB“ zu erhalten bzw. zu erreichen. Über den Behandlungszeitraum erhält bzw. erreicht ein steigender Anteil der behandelten LHON-Patienten die für den Patienten relevante Sehschärfe für beide Augen von  $<1,0$  logMAR und ist somit besser als hochgradige Sehbehinderung. Diesen Patienten ist es eher möglich, ihren Alltag beruflich wie privat wieder zunehmend bzw. weiterhin selbständig zu bestreiten. Daneben sinkt der Anteil der behandelten LHON-Patienten, deren Selbstständigkeit eingeschränkt wird oder gar verloren geht, weil die Sehschärfe beider Augen auf schlechter als „Blind laut SGB“ und somit die Unfähigkeit einen einzigen Buchstaben lesen zu können, herabgesetzt ist.

#### *Ergebnisse weiterer Studien zur Veränderung der Sehschärfe*

Auch die Ergebnisse der Studie PAROS stützen den positiven Effekt von Idebenon auf die Sehschärfe: Von Studienbeginn bis zur letzten Visite verbesserte sich die beste Sehschärfe der Patienten im Mittel um 1 Buchstaben (mittlere Veränderung  $-0,024$  logMAR). Von Nadir bis zur letzten Visite verbesserte sich die beste Sehschärfe um 4 Buchstaben (mittlere Veränderung  $0,084$  logMAR) (Tabelle 4-153).

Die Studie PAROS war für Analysen zur „Sicherheit und Verträglichkeit“ ausgelegt. Die gemischte Population aus Idebenon-vorbehandelten und Idebenon-naiven LHON-Patienten zu Studienbeginn machen Wirksamkeitsanalysen schwierig. Die begrenzten Auswertungen zur Wirksamkeit ergaben, dass die eingeschlossenen LHON-Patienten zu Studienbeginn eine mittlere beste Sehschärfe besser als  $1,0$  logMAR und damit besser als eine hochgradige Sehbehinderung hatten. Im mittleren Beobachtungszeitraum von 9,1 Monaten profitierten die behandelten LHON-Patienten, indem diese im Mittel einen geringen Visusverlust von

2 Buchstaben zum Nadir erfahren haben und im Mittel die beste Sehschärfe zu Studienbeginn erhalten konnten.

Auch einige kleinere Fallserien bestätigten die Verbesserung der Sehschärfe durch die Behandlung mit Idebenon (Pemp et al., 2019; Pemp et al., 2021; Tonagel et al., 2021).

Patienten der Studie RHODOS wurden zu einem Nachuntersuchungszeitpunkt, der RHODOS-OFU, weiter beobachtet. 11 Monate (132 Wochen) nach Studienbeginn der RHODOS blieb der statistisch signifikante Effekt zugunsten von Idebenon bestehen. Die Sehschärfe beider Augen verbesserte sich statistisch signifikant in der Idebenon-Gruppe von Studienbeginn bis zum Open-Label Follow-Up um 9 Buchstaben (0,182 logMAR), wohingegen sich die Sehschärfe in der Placebo-Gruppe um 2 Buchstaben (0,046 logMAR) verschlechterte ( $p=0,0011$ ) (Tabelle 4-153).

Die RHODOS-OFU dokumentiert den Nachbeobachtungszeitpunkt 30,1 Monate von LHON-Patienten, die zuvor in der Studie RHODOS entweder in der Idebenon- oder Placebo-Gruppe für 6 Monate behandelt bzw. nicht-behandelt wurden. Die behandelten LHON-Patienten profitierten von der vorherigen 6-monatigen Idebenontherapie und konnten eine Verbesserung der besten Sehschärfe zu Studienbeginn über den Beobachtungszeitraum von 36,1 Monaten erreichen. Unbehandelte LHON-Patienten blieben trotz einer mittleren spontanen Verbesserung unterhalb ihrer besten Sehschärfe zu Studienbeginn.

Die Beobachtungen zur Veränderung der Sehschärfe zu Monat 6, die vornehmlich als ein Verhindern der Verringerung der Sehschärfe für behandelte LHON-Patienten beschrieben wurden, sowie die Verbesserung der Sehschärfe zu Monat 12 und Monat 24 kann mit Betrachtung der Ergebnisse der Subgruppe „Zeit seit Erkrankungsbeginn“ noch besser eingeordnet werden. Für die Studie LEROS wurde die Patientenpopulation nach Patienten  $\leq 1$  Jahr und  $>1$  Jahr nach Erkrankungsbeginn stratifiziert, um aussagekräftige Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit von Idebenon in der akuten/dynamischen ( $\leq 1$  Jahr) und chronischen ( $>1$  Jahr) Patientenpopulation zu generieren. Die Rationale hinter dieser Einteilung versteht sich im natürlichen Verlauf der Erkrankung, der sich in der akuten/dynamischen Phase als schneller Abfall der Sehschärfe zeigt. Der Zeitpunkt, ab dem keine weiteren relevanten Verschlechterungen der funktionellen oder morphologischen Parameter zu erwarten sind, umfasst die chronische Phase der LHON. Im Mittel stabilisiert sich der Visus auf einen niedrigen Wert, oft im Bereich der hochgradigen Sehbehinderung (1,3 logMAR; 0,05 Dezimal). Bei einem geringen Anteil der Patienten können in diesem Stadium noch spontane Erholungen der Sehschärfe auftreten (Barboni et al., 2006; Yen et al., 2006; Majander et al., 2017; Moon et al., 2020). Wie den Ergebnissen der Subgruppenanalysen zu entnehmen ist, zeigt sich hierbei das Wirkspektrum von Idebenon bei den behandelten LHON-Patienten  $\leq 1$  Jahr im Vergleich zu unbehandelten LHON-Patienten vor allem im Aufhalten des Sehschärfeverlustes. Da sich LHON-Patienten im chronischen Stadium ( $>1$  Jahr) meist bereits auf einen Visus stabilisiert haben, profitieren diese Patienten von der Idebenonbehandlung dagegen mit einer Verbesserung der Sehschärfe: Eine größere Anzahl Patienten erreichte eine Verbesserung der Sehschärfe sowie ein größeres Ausmaß der Verbesserung. In den vergleichenden Studien wird somit anhand der mittleren Differenz von bis zu 1½ Zeilen auf der

ETDRS-Sehprobentafel zugunsten von Idebenon deutlich, dass der Behandlungseffekt durch Idebenon in jedem Erkrankungsstadium gleichermaßen hoch bleibt.

### Fazit

Das Ziel einer Therapie von LHON ist es, mithilfe von Idebenon je nach Erkrankungsstadium den fortschreitenden Sehverlust bei betroffenen Patienten aufzuhalten oder die Sehkraft zu verbessern. Die Bestimmung der Veränderung der Sehschärfe anhand ophthalmologischer Wirksamkeitsendpunkte lässt eine Bewertung des für die betroffenen Patienten medizinisch relevanten Behandlungseffekts von Idebenon zu und gibt Aufschluss über die unmittelbare Alltagsrelevanz für LHON-Patienten.

In der Gesamtschau der Veränderung der Sehschärfe beider Augen profitieren LHON-Patienten von einer kontinuierlichen Behandlung mit Idebenon. Sie verbesserten ihre mittlere Sehschärfe statistisch signifikant und konnten im Mittel bis zu 1½ Zeilen mehr auf der ETDRS-Sehprobentafel lesen als Patienten, denen rein supportive Maßnahmen zur Verfügung standen. Das bedeutet, dass unter Behandlung mit Idebenon sowohl eine Verringerung der Sehschärfe verhindert werden kann als auch, dass die Patienten durch die statistisch signifikante Verbesserung der Sehschärfe eine Verbesserung ihres Gesundheitszustandes erfahren können. Unterstützt wird dies durch die tatsächliche Sehschärfe beider Augen. Behandelte LHON-Patienten mit einer Ausgangsehschärfe schlechter als hochgradige Sehbehinderung (>1,3 logMAR) können eine Sehschärfe besser als 1,0 logMAR erhalten bzw. erreichen und bestreiten ihren Alltag beruflich wie privat wieder zunehmend bzw. weiterhin selbständiger. Unbehandelte LHON-Patienten können eine Sehschärfe besser als 1,0 logMAR seltener und erst spät nach Erkrankungsbeginn erreichen. Schwerbetroffene, unbehandelte LHON-Patienten (Endvisus schlechter als 1,68 logMAR oder off-chart) können ihre Sehschärfe nicht verbessern.

Ergänzend zeigte die einarmige Betrachtung der Studie LEROS, dass die Verringerung der Sehschärfe an der hochgradigen Sehschärfengrenze aufgehalten werden kann und LHON-Patienten unter andauernder Therapie von einem kontinuierlichen mittleren Anstieg der Sehschärfe profitieren. Dies kann den Anteil der LHON-Patienten mit einer Sehschärfe besser als 1,0 logMAR stetig erhöhen. In der Gesamtschau unterstützen die dargestellten Ergebnisse die krankheitsmodifizierende Wirkung von Idebenon auf den natürlichen Verlauf von LHON.

### **Analysen zum Anteil Patienten**

Das Therapieziel, den fortschreitenden Sehverlust aufzuhalten bzw. die endgültige Sehkraft von LHON-Patienten zu verbessern, wird durch die Analysen zum Anteil der Patienten mittels verschiedener Operationalisierungen verdeutlicht. Das Aufhalten des fortschreitenden Sehverlustes zeigt sich beispielsweise bei behandelten LHON-Patienten, die großteils vor dem Fortschreiten ihres Sehverlustes auf schlechter als 1,0 logMAR (entspricht besser als hochgradige Sehbehinderung) bewahrt werden konnten. Das Ausmaß der mittleren Verbesserung der Sehschärfe wird maßgeblich durch den Anteil der Patienten bestimmt, die

Verbesserungen um 0,2 logMAR oder besser zeigen. Der Anteil der behandelten LHON-Patienten, die eine Verbesserung um 0,2 logMAR sowie konservativ um 0,3 logMAR zeigten, war zu jedem Beobachtungszeitpunkt statistisch signifikant größer. Diese Beobachtung wird durch die Auswertung der einarmigen Studien ergänzt, die einen stetigen Anstieg des Anteils der behandelten LHON-Patienten mit Therapieansprechen über den Behandlungszeitraum zeigten.

#### *Anteil Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 0,2$ logMAR*

Für die Wirkung von Idebenon sind nicht nur das Ausmaß der Verbesserung entscheidend, sondern auch, wie viele Patienten tatsächlich von einer für sie wahrnehmbaren Verbesserung profitieren können.

Eine Verbesserung der Sehschärfe um mindestens 0,2 logMAR, also um mindestens 2 Zeilen auf der ETDRS-Sehprobentafel, gilt für den Patienten als direkt wahrnehmbar und ist damit ein geeigneter Schwellenwert zur Bestimmung, wie viele Patienten von der Therapie profitieren können.

In der Studie RHODOS gab es einen numerisch höheren Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um mindestens 0,2 logMAR in Woche 24 in der Idebenon-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. So hatten in der Idebenon-Gruppe 37,7 % Patienten (n=20) eine Verbesserung der Sehschärfe im Gegensatz zu 24,1 % Patienten (n=7) in der Placebo-Gruppe (p=0,2313) (Tabelle 4-152). Für den Anteil an Patienten mit Verbesserung in „Beste Sehschärfe“ zeigten sich ebenfalls numerische Vorteile unter der Behandlung mit Idebenon im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant. Auch für die Analysen der mITT-Population zeigten sich numerische, aber nicht statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Idebenon.

In der Studie LEROS vs. SNT-CRS-002 konnte dagegen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Idebenon hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um 0,2 logMAR erreicht werden. Nach 12 Monaten zeigte sich im Vergleich zu Studienbeginn bei 38,8 % der behandelten LHON-Patienten (n=57) eine Verbesserung der Sehschärfe verglichen mit 22,5 % der unbehandelten LHON-Patienten (n=46) (RR [95%-KI]: 1,72 [1,24; 2,38]; p=0,0011). Dieser statistisch signifikante Effekt blieb auch nach 24 Monaten erhalten (RR [95%-KI]: 1,62 [1,11; 2,37]; p=0,0121) (Tabelle 4-152).

Die Studie PAROS als PASS wurde zwar nicht auf die Erfassung der Wirksamkeit von Idebenon ausgelegt, konnte aber bestätigen, dass Patienten von einer Idebenontherapie mit einer Verbesserung der Sehschärfe um mindestens 0.2 log MAR profitieren können.

Auch eine Studie aus Japan (Ishikawa et al., 2021) zeigt, dass sich LHON-Patienten unter 6-monatiger Idebenontherapie um 2 Zeilen verbessern konnten. Sowohl in der Nachbeobachtung der RHODOS-OFU-Studie als auch der Ishikawa-Studie wurde gezeigt, dass Patienten nach Absetzen der Idebenontherapie einen Vorteil aufrechterhalten konnten.

### Fazit

Diese Ergebnisse zeigen, dass eine Langzeitbehandlung mit Idebenon für signifikant mehr LHON-Patienten zu einer Verbesserung der Sehschärfe um mindestens 2 Zeilen (10 Buchstaben) auf der ETDRS-Sehprobentafel beiträgt.

#### *Anteil an Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (CRR)*

Die Verbesserung um mindestens 2 Zeilen (mindestens 0,2 logMAR) auf der ETDRS-Sehprobentafel ist für Patienten, die im on-chart-Bereich sind, eine patientenrelevante und direkt wahrnehmbare Veränderung. Wie die Ergebnisse zur „Sehschärfe beider Augen über die Zeit“ aber deutlich zeigen, gibt es auch Patienten, die als Konsequenz eines besonders schweren Krankheitsverlaufs die Fähigkeit verlieren, überhaupt einen Buchstaben auf der Sehprobentafel zu erkennen, und damit in die off-chart-Kategorie (>1,68 logMAR) fallen. Im Endpunkt der klinisch relevanten Verbesserung (CRR (0,2)) wird diese Patientengruppe zusätzlich zu den Patienten mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR berücksichtigt. Für die off-chart-Patienten wird evaluiert, ob sie die Fähigkeit zurückerlangen, wieder mindestens 5 Buchstaben auf der ETDRS-Sehprobentafel zu erkennen (eine Sehschärfe von mindestens 1,6 logMAR erlangen) und damit in die on-chart-Kategorie zurückkehren.

In den vergleichenden Studien RHODOS und LEROS vs. SNT-CRS-002 konnte jeweils gezeigt werden, dass behandelte LHON-Patienten eine höhere Chance hatten, einen Zugewinn an Sehschärfe zu erreichen, als unbehandelte Patienten eine spontane Verbesserung zu erfahren.

Nach 24 Wochen Behandlung profitierten 30,2 % der Patienten (n=16) der Idebenon-Gruppe der mITT der RHODOS-Studie mit einer CRR (0,2) gegenüber einem statistisch signifikant geringeren Anteil von 7,1 % der Patienten (n=2) mit einer spontanen Verbesserung in der Placebo-Gruppe (p=0,0234). Somit konnte unter der Idebenonbehandlung ein mehr als vierfacher Anteil an LHON-Patienten einen Rückgewinn der Sehschärfe um mindestens 2 Zeilen innerhalb der ETDRS-Sehprobentafel, bzw. von off-chart zurück auf mindestens 1 Zeile (5 Buchstaben) on-chart, erfahren.

Dieser positive Effekt einer Idebenonbehandlung wird auch von den Daten der LEROS vs. SNT-CRS-002 Studie gestützt und mit Langzeitdaten zur Wirksamkeit ergänzt. So zeigte sich nach 6 Monaten bei 24,7 % der behandelten LHON-Patienten (n=41) eine CRR gegenüber 17,6 % der unbehandelten Patienten (n=55) (RR [95 %-KI]: 1,41 [0,98; 2,01]; p=0,0623). In der Langzeitbehandlung erreichen dann statistisch signifikant mehr behandelte LHON-Patienten eine CRR als unbehandelte Patienten. Nach einer 12-monatigen Idebenonbehandlung ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die behandelten LHON-Patienten. Von diesen hatten 39,5 % der Patienten (n=58) eine CRR (0,2) gegenüber 22,8 % der unbehandelten LHON-Patienten (n=46) durch spontane Verbesserung (RR [95 %-KI]: 1,73 [1,25; 2,39]; p=0,0009). Diese statistisch signifikante Erhöhung des Anteils an Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der Sehschärfe durch die Idebenontherapie wurde zu Monat 24 bestätigt (47,5 % vs. 28,9 %; RR [95 %-KI]: 1,65 [1,14; 2,37]; p=0,0072).

Bei Betrachtung der einarmigen Studien LEROS und SNT-EAP-001 ist erkennbar, dass durch eine Langzeittherapie mit Idebenon mehr LHON-Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Sehschärfe erfahren. Es zeigte sich eine Steigerung der Anteile der Patienten von Monat 6 auf Monat 24 von 24,7 % (n=41) bzw. 34,8 % (n=23) (LEROS bzw. SNT-EAP-001) auf 47,5 % (n=58) bzw. 41,5 % (n=17) (LEROS bzw. SNT-EAP-001) und bis zu 50 % (n=10) zu Monat 36 (SNT-EAP-001). Tatsächlich zeigten die Auswertungen der Time-to-event-Analysen (Zeit bis zur CRR (0,2), SNT-EAP-001 und PAROS), dass einige LHON-Patienten erst nach über 24 Monaten Therapie mit einer klinisch relevanten Verbesserung bzgl. ihrer Sehschärfe ansprechen.

Die Auswertungen der CRR (0,3), welche die klinisch relevante Verbesserung der Sehschärfe von Patienten um mindestens 3 Zeilen (d. h. mindestens 15 Buchstaben) auf der ETDRS-Sehprobentafel untersuchten, bestätigen die zuvor beschriebenen Effekte und zeigen, dass LHON-Patienten, die sich verbessern, zu einem nur unwesentlich geringeren Anteil ein noch größeres Ausmaß als 10 Buchstaben an klinisch relevanter Verbesserung erfahren. Dies traf sowohl in der LEROS als auch der SNT- EAP-001 zu

Hierbei bestätigt sich wieder aus der LEROS-Studie vs. SNT-CRS-002, dass behandelte LHON-Patienten zu den Langzeit-Zeitpunkten eine statistisch signifikant höhere Chance von 44 – 52 % auf eine CRR (0,3) hatten als unbehandelte LHON-Patienten die Möglichkeit einer spontanen Verbesserung (Monat 12: RR [95 %-KI]: 1,44 [1,00; 2,06]; p=0,0479; Monat 24: RR [95 %-KI]: 1,52 [1,01; 2,31]; p=0,0468).

Die Studie PAROS als PASS wurde zwar nicht auf die Erfassung der Wirksamkeit von Idebenon ausgelegt, konnte aber bestätigen, dass LHON-Patienten von einer Idebenontherapie im Sinne der CRR (0,2 und 0,3) profitieren können. Da zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie ca. 80 % der LHON-Patienten bereits eine Idebenontherapie erhalten haben, lässt sich vermuten, dass ein Teil dieser Patienten von der Therapie bereits profitieren konnte, da der mittlere Visus der Gesamt-Patientenkohorte zu Studienbeginn, zu Nadir, dem tiefsten erfassten Sehschärfemesspunkt, sowie zur letzten Visite, eine Sehschärfe besser als 1,0 logMAR (Dezimal 0,1) und damit besser als die hochgradige Sehbehinderung aufzeigten.

### Fazit

In der Gesamtschau der Studienergebnisse zeigt sich, dass unter Behandlung mit Idebenon mehr LHON-Patienten eine Chance auf eine wahrnehmbare Verbesserung ihrer Sehschärfe als unbehandelte LHON-Patienten haben. Diese klinisch relevante Verbesserung, kann LHON-Patienten ermöglichen, ihren Alltag beruflich wie privat wieder zunehmend selbständig zu bestreiten. Dies kann auch insbesondere für die schwer betroffenen Patienten, die zu Beginn der Studien keinen Buchstaben lesen konnten, die gravierenden Auswirkungen der Erkrankung auf ihre Lebenssituation mindern.



### *Anteil an Patienten mit klinisch relevanter Stabilisierung (CRS)*

In Anbetracht des natürlichen Krankheitsverlaufs mit progressiver Verschlechterung der Sehschärfe bis hin zur hochgradigen Sehbehinderung oder sogar „Blind laut SGB“ ist es für den Patienten nicht nur relevant, sich von einer schlechten Sehschärfe wieder zu verbessern, sondern auch, dass die Therapie den Erhalt einer noch verhältnismäßig guten Sehschärfe ermöglichen kann. Den Therapieerfolg im Sinne einer Bewahrung vor der hochgradigen Sehbehinderung (klinisch relevante Stabilisierung der Sehschärfe auf  $<1,0$  logMAR) konnten in der behandelten Patientengruppe der LEROS vs. SNT-CRS-002 Studie 78,4 % (n=40) bzw. 77,8 % (n=35) nach 6 bzw. 12 Monaten Idebenontherapie erreichen. Zu diesen Zeitpunkten bestand für behandelte LHON-Patienten eine statistisch signifikant höhere Chance von 84 % bzw. 36 % vor der hochgradigen Sehbehinderung bewahrt zu bleiben. Bei den unbehandelten LHON-Patienten blieben 42,6 % (n=43) zu Monat 6 (RR [95 %-KI]: 1,84 [1,41; 2,41];  $p<0,0001$ ) bzw. 57,1 % (n=32) zu Monat 12 (RR [95 %-KI]: 1,36 [1,03; 1,79];  $p=0,0282$ ) besser als 1,0 logMAR (0,1 Dezimal). Zum Langzeit-Beobachtungszeitpunkt, Monat 24, haben mit je 76,9 % behandelte (n=30), bzw. unbehandelte (n=20) LHON-Patienten gleichermaßen die Chance einen verhältnismäßig guten Ausgangsvisus von  $<1,0$  logMAR zu haben (RR [95 %-KI]: 1,00 [0,76; 1,31];  $p=1,0000$ ).

In der einarmigen Betrachtung der LEROS Studie zeigte sich, dass über den Zeitraum von 6, 12 zu 24 Monaten ein relativ konstanter Anteil von  $>75$  % der behandelten LHON-Patienten ihre Sehschärfe von  $<1,0$  logMAR zu Studienbeginn über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten konnten (Tabelle 4-115).

Unterstützt werden die Langzeitergebnisse der LEROS Studie durch die Ergebnisse der Studie SNT-EAP-001. In dieser erreichten nach 24 Monaten unter Idebenontherapie 78,6 % der Patienten (n=11) eine CRS im Vergleich zu Studienbeginn. Bei 62,9 % der Patienten (n=22) zeigte sich eine Stabilisierung auf  $<1,0$  logMAR (0,1 Dezimal) bei ihrer letzten Visite (Tabelle 4-152).

Die Studie PAROS als PASS wurde zwar nicht auf die Erfassung der Wirksamkeit von Idebenon ausgelegt, konnte aber bestätigen, dass Patienten von einer Idebenontherapie im Sinne eines CRS profitieren können. Der mittlere Visus der Gesamt-Patientenkohorte betrug zu Studienbeginn, zum Nadir sowie zur letzten Visite eine Sehschärfe besser als 1,0 logMAR (Dezimal 0,1). Damit blieben die behandelten LHON-Patienten im Mittel oberhalb der Grenze zur hochgradigen Sehbehinderungen.

### Fazit

Die Stabilisierung des Visus trotz eines sich verschlechternden natürlichen Krankheitsverlaufs kann für LHON-Patienten ein Therapieerfolg sein. Unter Langzeitbehandlung mit Idebenon bleiben  $>75$  % der Patienten vor einer hochgradigen Sehbehinderung bewahrt und haben damit die Möglichkeit ihren Alltag beruflich wie privat weiterhin selbständig zu bestreiten.

*Anteil an Patienten mit klinisch relevantem Vorteil (CRB)*

Für die oben beschriebenen Endpunkte CRR und CRS wurden die patientenrelevanten Aspekte herausgestellt und beschrieben, dass sowohl die klinisch relevante Verbesserung der Sehschärfe als auch die Stabilisierung der Sehschärfe bzw. Bewahrung vor einem drastischen Abfall in die hochgradige Sehbehinderung den Patienten dabei helfen können, (wieder) eigenständiger ihr Leben zu gestalten und eine Abhängigkeit von Fremdhilfe zu verringern. Der Endpunkt des CRB fasst diese beiden für LHON-Patienten relevanten Therapieerfolge (CRR und CRS) in einem Endpunkt zusammen.

Diesen für die Patienten direkt wahrnehmbaren klinisch relevanten Vorteil erreichten in der LEROS Studie nach 6 Monaten 41,0 % der behandelten LHON-Patienten (n=68) und damit statistisch signifikant mehr im Vergleich zu 26,8 % der unbehandelten LHON-Patienten (n=84) (RR [95 %-KI]: 1,53 [1,18; 1,98]; p=0,0013). Dieser statistisch signifikante Unterschied zugunsten der Idebenon-behandelten Patienten lag auch zu Monat 12 vor. Zu diesem Zeitpunkt hatten mit 51,0 % (n=75) statistisch signifikant mehr behandelte Patienten einen CRB (0,2) als unbehandelte LHON-Patienten mit einem Anteil von 33,2 % (n=67) (RR [95 %-KI]: 1,54 [1,20; 1,98]; p=0,0008). Dieser statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteil für behandelte LHON-Patienten blieb auch nach 24 Monaten unter Therapie mit Idebenon bestehen (RR [95 %-KI]: 1,31 [1,00; 1,72]; p=0,0473). Im Vergleich dazu zeigte sich, dass zum jeweiligen Zeitpunkt behandelte LHON-Patienten eine 31-54 % höhere Chance auf einen CRB (0,2) haben als unbehandelte LHON-Patienten.

In der einarmigen Betrachtung der Studie LEROS zeigte sich ein Anteil an behandelten LHON-Patienten mit CRB (0,2) nach 6 Monaten von 41,0 % (n=68), nach 12 Monaten von 51,0 % (n=75) und nach 24 Monaten von 58,2 % (n=71) im Vergleich zu Studienbeginn (Tabelle 4-116). Daraus lässt sich ableiten, dass es einerseits Patienten gibt, die bereits nach einer verhältnismäßig kurzen Therapiedauer von 6 Monaten profitieren können und andererseits Patienten, die erst nach 24-monatiger Therapie einen für sie wahrnehmbaren Therapieerfolg erfahren. Folglich sollte eine Therapie mit Idebenon über 6 Monate hinaus erfolgen.

Diese Beobachtung konnte auch durch die Daten aus der Studie SNT-EAP-001 bestätigt werden. Es zeigte sich auch hier ein stetig steigender und mit der einarmigen Studie Leros vergleichbarer Anteil an LHON-Patienten mit CRB (0,2) im Vergleich zu Studienbeginn. In der Studie SNT-EAP-001 lag der Anteil der Patienten bei 39,4 % (n=26) nach 6 Monaten Idebenontherapie und stieg nach 12, bzw. 24 Monaten auf 52,0 % (n=39), bzw. 53,7 % (n=22) der Patienten. Dieser Anstieg wurde über den gesamten Zeitraum von 36 Monaten weiter bestätigt. Zur letzten vorliegenden Visite zeigte sich bei 46,7 % der behandelten LHON-Patienten (n=49) ein CRB (0,2) im Vergleich zu Studienbeginn.

Die Studie PAROS als PASS wurde zwar nicht auf die Erfassung der Wirksamkeit von Idebenon ausgelegt, konnte aber bestätigen, dass Patienten von einer Idebenontherapie im Sinne eines CRB profitieren können.

## Fazit

Behandelte LHON-Patienten haben eine höhere Chance als unbehandelte LHON-Patienten, dass sich ihre Sehschärfe um mindestens 2 Zeilen verbessert oder sie zur Fähigkeit, Buchstaben zu lesen, zurückkehren können, oder dass sie vor einer hochgradigen Sehbehinderung bewahrt bleiben. Durch eine Idebenonbehandlung können somit mehr Patienten einen klinischen relevanten Vorteil erreichen und haben somit eine höhere Chance ihre Lebenssituation zu erhalten oder zu verbessern. Hierbei profitieren einige LHON-Patienten bereits früh zum Therapiebeginn mit Idebeon, während andere erst nach einer Langzeittherapie ansprechen. Der Anteil der LHON-Patienten mit diesen therapeutischen Vorteilen nimmt dabei mit der Dauer der Therapie stetig zu.

### *Anteil an Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung (CRW)*

Für LHON-Patienten, deren Erkrankung sich dadurch auszeichnet, dass sie einen schnellen, progredienten und dramatischen Abfall der Sehschärfe erleiden und sich somit in vergleichsweise kurzer Zeit einem veränderten Leben anpassen und neu strukturieren müssen, ist auch das Verhindern eines Abfalls des Visus ein klinisch relevanter Vorteil. Eine Veränderung um 2 Zeilen wurde bereits in der klinisch relevanten Verbesserung etabliert, und so gilt auch eine Verschlechterung um mindestens 2 Zeilen auf der ETDRS-Sehprobentafel oder vom on-chart- in den off-chart-Bereich als für den Patienten direkt spürbar und kann daher als patientenrelevant bewertet werden.

In der Studie LEROS vs. SNT-CRS-002 zeigten 61,8 % der unbehandelten LHON-Patienten (n=139) eine klinisch relevante und direkt wahrnehmbare Verschlechterung ihrer Sehschärfe, womit sie ein 42 % höheres Risiko hatten als behandelte LHON-Patienten. Unter ihnen war der Anteil mit 25,8 % der behandelten LHON-Patienten (n=33) mit CRW statistisch signifikant geringer als in der unbehandelten Kontrollgruppe (RR [95 %-KI]: 0,42 [0,31; 0,57]; p<0,0001). Dieser statistisch signifikante Vorteil für behandelte LHON-Patienten bestätigte sich auch für die Beobachtungszeitpunkte zu Monat 12 und Monat 24. Zu diesen Zeitpunkten waren es 22,0 % (n=26) bzw. 20,8 % (n=21) der behandelten LHON-Patienten gegenüber statistisch signifikant höheren Anteilen von 46,1 % (n=65) bzw. 38,6 % (n=27) der unbehandelten LHON-Patienten (12 Monate: RR [95 %-KI]: 0,48 [0,33; 0,70]; p=0,0002; 24 Monate: RR [95 %-KI]: 0,54 [0,33; 0,87]; p=0,0120). Zu jedem Beobachtungszeitpunkt hatten unbehandelte LHON-Patienten ein mit 42 - 54 % signifikant höheres Risiko eine klinisch relevante Verschlechterung und somit eine direkt spürbare Sehschärfeverringerng zu erfahren als die mit Idebenon behandelten Patienten.

Die einarmige Betrachtung der LEROS Studie verdeutlicht, dass der Anteil an LHON-Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung über den Behandlungszeitraum leicht abnimmt und über die Langzeittherapie dann relativ konstant bleibt. Zu Monat 6, 12 und 24 zeigten jeweils 25,8 % (n=33), 22,0 % (n=26) und 20,8 % (n=21) der Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung. Unter Idebenontherapie konnten somit im Vergleich zu Studienbeginn bis zu ca. 80 % der LHON-Patienten vor einem Sehschärfeabfall von 2 oder mehr Zeilen auf der

ETDRS-Sehprobentafel bzw. der vollkommenen Unfähigkeit, Buchstaben lesen zu können, bewahrt werden. Auch in der Studie PAROS und der Studie von Ishikawa zeigten sich zu den jeweiligen Beobachtungszeitpunkten, dass unter Idebenonbehandlung ca. 70 – 80 % der LHON-Patienten keine klinisch relevante Verschlechterung ihrer Sehschärfe von Studienbeginn erfuhren (Tabelle 4-153).

### Fazit

Vor dem Hintergrund der progressiven Symptomatik der Erkrankung in Form einer Verschlechterung der Sehschärfe bei unbehandelten LHON-Patienten sind die Ergebnisse von großer Bedeutung, da gezeigt werden konnte, dass die Behandlung mit Idebenon gegenüber einer Nicht-Behandlung einer klinisch- und patientenrelevanten Verschlechterung der Sehschärfe entgegenwirken kann. Damit haben LHON-Patienten unter Idebenonbehandlung eine größere Chance ein eigenständigeres Leben zu führen und weniger auf Fremdhilfe aufgrund der LHON-Erkrankung im Alltag angewiesen zu sein.

### *Anteil Patienten ohne Verschlechterung der Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR*

Auch in der Studie RHODOS wurde untersucht, ob eine Therapie mit Idebenon LHON-Patienten vor einer Verschlechterung der Sehschärfe, hier im Sinne der Verschlechterung in den Bereich der hochgradigen Sehbehinderung, bewahren kann. Es gab in der Studie RHODOS nur sehr wenige Patienten (n=8), die zu Studienbeginn in einem Auge eine Sehschärfe von  $\leq 0,5$  logMAR aufwiesen. Unter Idebenonbehandlung zeigte keiner der 6 Patienten eine Verschlechterung in den Bereich der hochgradigen Sehbehinderung ( $\geq 1,0$  logMAR). Dagegen erfuhren die beiden Patienten in der Placebo-Gruppe eine Verschlechterung ihrer Sehschärfe auf  $\geq 1,0$  logMAR. Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (p=0,0357) (Tabelle 4-152).

### Fazit

Diese Ergebnisse aus der Studie RHODOS ergänzen die Daten zum CRS und CRW und zeigen, dass eine Behandlung mit Idebenon eine Verschlechterung der Sehschärfe zur hochgradigen Sehbehinderung bei LHON-Patienten signifikant verhindern kann.

### *Anteil Patienten mit Verbesserung von off-chart zu on-chart*

Die dramatische Verringerung der Sehschärfe im Verlauf der LHON-Erkrankung kann für einen Teil der Patienten auch bedeuten, dass sie schließlich keinen einzigen Buchstaben mehr auf der ETDRS-Sehprobentafel erkennen können und damit in den sogenannten off-chart-Bereich fallen. Responderanalysen in der RHODOS-Studie untersuchten für diese Patientengruppe, ob sie wieder die Fähigkeit erlangen kann, mindestens 5 Buchstaben auf der ETDRS-Sehprobentafel erkennen zu können und damit in die on-chart-Kategorie zurückzukehren. Diese Analysen zeigten, dass 28 % der LHON-Patienten (n=7), die zu Studienbeginn off-chart waren, nach 24-wöchiger Idebenonbehandlung wieder mindestens

5 Buchstaben auf der ETDRS-Sehprobentafel erkennen konnten, wohingegen diese Verbesserung bei keinem Patienten in der Placebo-Gruppe auftrat ( $p=0,0722$ ).

Auch die Ergebnisse der LEROS vs. SNT-CRS-002 bestätigten einen Vorteil für behandelte LHON-Patienten, im Vergleich zu unbehandelten LHON-Patienten, wieder mindestens 1 Zeile (5 Buchstaben) erkennen zu können. Die LHON-Patienten unter Idebenonbehandlung hatten zu den Zeitpunkten 6, 12 und 24 Monate eine 33 – 62 % höhere Chance ihre Sehschärfe tendenziell zu verbessern und wieder in den on-chart-Bereich zu gelangen. Zum Beobachtungszeitpunkt 24 Monate konnten 48,5 % der behandelten LHON-Patienten ( $n=16$ ) wieder Buchstaben erkennen im Vergleich zu 30 % der unbehandelten LHON-Patienten ( $n=12$ ) im Rahmen einer spontanen Verbesserung (RR [95 %-KI]: 1,62 [0,90; 2,91];  $p=0,1106$ ) (Tabelle 4-152).

In der einarmigen Betrachtung der LEROS-Studie zeigte sich für off-chart-Patienten zu Studienbeginn, dass der Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe über die Therapiedauer ansteigt. Somit nimmt der Anteil an LHON-Patienten mit Verbesserung von off-chart zu on-chart von 21,8 % ( $n=12$ ) nach 6 Monaten auf 38,6 % ( $n=17$ ) nach 12 Monaten und auf 48,5 % ( $n=16$ ) nach 24 Monaten einer Behandlung mit Idebenon zu (Tabelle 4-104).

In der Studie SNT-EAP-001 erreichten 22,2 % der Patienten ( $n=4$ ) nach 12 Monaten Idebenonbehandlung eine Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart im Vergleich zu Studienbeginn. Über den Beobachtungszeitraum konnten zwischen 22,2 % ( $n=4$ ) und 33,3 % ( $n=2$ ; Monat 36) der behandelten LHON-Patienten wieder Buchstaben erkennen. Zur letzten vorliegenden Visite zeigte sich bei 28,1 % der Patienten ( $n=9$ ) eine Verbesserung der Sehschärfe, die ausreichte um die Fähigkeit wieder zurückzuerlangen, mindestens 5 Buchstaben auf der ETDRS-Sehprobentafel erkennen zu können (Tabelle 4-153).

Die Studie PAROS als PASS wurde zwar nicht auf die Erfassung der Wirksamkeit von Idebenon ausgelegt, konnte aber bestätigen, dass Patienten von einer Idebenontherapie im Sinne einer Verbesserung von off-zu on-chart profitieren können. Dies bestätigte sich auch in der Nachbeobachtung der RHODOS-OFU, die zudem einen Vorteil gegenüber der Placebo-Gruppe zeigte.

### Fazit

LHON-Patienten, deren Sehschärfe in die Kategorie „off-chart“ fällt, stellen eine Subgruppe von besonders schwer betroffenen Patienten dar. Für sie bedeutet dies, ein Leben über viele Jahre oder sogar Jahrzehnte mit einer schwerwiegenden Einschränkung führen zu müssen, die alle Lebensbereiche beeinträchtigt. Die für den Beruf und das tägliche Leben entscheidende Sehfähigkeit wird dadurch so weit eingeschränkt, dass Arbeiten in der Nähe und Lesen kaum oder nicht mehr möglich sind. Durch die Therapie mit Idebenon haben Patienten eine höhere Chance eine Verbesserung von „off-chart“ zu „on-chart“ (d. h. von der Unfähigkeit, Buchstaben zu lesen zur Fähigkeit, Buchstaben zu lesen, also jene Patienten, die zur logMAR-Skalierbarkeit zurückkehren) zu erreichen als unbehandelte LHON-Patienten. Behandelte Patienten können damit eine beträchtliche, klinisch relevante Verbesserung des Gesundheitszustandes erreichen, der ihren Alltag relevant erleichtern kann.

### ***Farbkontrastsehen***

Der Endpunkt Farbkontrastsehen wurde in der RHODOS Studie nur monozentrisch erhoben und für die mITT-Population ausgewertet. Es gab in der Placebo-Gruppe eine stärkere Verschlechterung der Rot-Grün-Wahrnehmung (=Protan-Farb Wahrnehmung) seit Studienbeginn als in der Idebenon-Gruppe. Der Unterschied in Woche 24 erreichte statistische Signifikanz ( $p=0,0200$ ). Für die Wahrnehmung der Farben Gelb-Blau (=Tritan-Farb Wahrnehmung) konnte eine Verbesserung in der Idebenon-Gruppe und ein gegenteiliger Effekt in der Placebo-Gruppe beobachtet werden. In Woche 24 konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Idebenon gezeigt werden ( $p=0,0019$ ) (Tabelle 4-152).

### **Fazit**

Störungen des Farbkontrastsehens sind ein LHON-Frühzeichen, sie gehen häufig der Visusverschlechterung voraus und sind oft bereits im subklinischen Stadium der Erkrankung nachweisbar (Quiros et al., 2006; Ventura et al., 2007; Rudolph et al., 2013). Eine gestörte Rot-Grün-Wahrnehmung ist ein Hinweis auf ein rasches Voranschreiten der LHON-Erkrankung. Nach dem internationalen Konsensus-Statement zur Behandlung der LHON von 2017 wird ein möglichst frühzeitiger Therapiebeginn empfohlen (Carelli et al., 2017). Die Ergebnisse der Studie RHODOS zeigen, dass durch einen frühzeitigen Therapiebeginn mit Idebenon das Fortschreiten des Visusverlustes verhindert werden kann.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Für die mittlere Veränderung des Gesamtscores des Fragebogens VF-14 von Studienbeginn bis Woche 24 ergab sich in der Studie RHODOS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die MWD zwischen der Idebenon- und der Placebo-Gruppe lag bei  $-1,37$  ( $p=0,5774$ ). Auch in der Studie RHODOS-OFU zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ( $p=0,2049$ ) (Tabelle 4-152).

### **Sicherheit und Verträglichkeit**

Unerwünschte Ereignisse wurden in den Studien RHODOS, LEROS, PAROS, SNT-EAP-001 und Ishikawa erhoben. Insgesamt war die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen und behandlungsbedingten Ereignissen in den Studien gering und zwischen der Idebenon- und der Placebo-Gruppe der RHODOS Studie ähnlich. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die beobachtet wurden, waren Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Diarrhöe und Übelkeit. Insgesamt zeigte sich ein unbedenkliches Sicherheitsprofil, da nur wenige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet wurden und die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse leicht oder mäßig ausgeprägt waren. Dementsprechend gut war die Therapie-Adhärenz in der Studie RHODOS. Nur ein Patient in der Idebenon-Gruppe brach die Studienmedikation aufgrund eines abnormalen Leberfunktionstests vorzeitig ab. In der Studie LEROS lag die Abbruchrate ebenfalls unter 5 % (Tabelle 4-152; Tabelle 4-153).

Die aus den Studien LEROS, PAROS, SNT-EAP-001 und Ishikawa berichteten Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit sind konsistent zum bisherigen Sicherheitsprofil von Idebenon, das der Fachinformation zugrunde liegt. Es sind keine weiteren auffälligen oder vermehrten Nebenwirkungen bei LHON-Patienten unter (längerer) Idebenontherapie aufgetreten (Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH, 2020). Die klinischen Auswirkungen dieser Risiken auf die LHON-Patienten werden im Verhältnis zur Schwere der Erkrankung als minimal und gut handhabbar angesehen.

### Fazit

Somit ist die Behandlung mit Idebenon über einen sehr langen Zeitraum gut verträglich.

### **Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden und der von der EMA geforderten Studien sind aus mehreren Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Studienpopulationen stimmen mit den generellen Charakteristika von LHON-Patienten bezüglich Alter, Geschlecht und den Anteilen der primären Mutationen größtenteils überein. Die Studien wurden im Wesentlichen in Deutschland und in anderen westlichen Industrieländern durchgeführt, die mit Deutschland vergleichbar sind. Die Dosierung der Behandlung entsprach den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation. Daher sind die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

### **Gesamtfazit zum Zusatznutzen**

Idebenon ist bis heute die einzige zugelassene medikamentöse Therapie zur Behandlung von Sehstörungen in der Indikation LHON. Da die EMA die Beobachtungsdauer der Studie RHODOS als zu kurz bewertete, erteilte sie die Zulassung unter der Auflage, zur Generierung von Langzeitdaten das laufende EAP fortzusetzen und eine historisch kontrollierte interventionelle Langzeitstudie (LEROS) durchzuführen. Als historische Kontrolle sollte dazu das bestehende CRS beibehalten und weitergeführt werden. Zudem wurde die Durchführung einer nicht-interventionellen, registerbasierten Unbedenklichkeitsstudie (PAROS) als Zulassungsaufgabe festgelegt (European Medicines Agency (EMA), 2015a). Diese Studien entsprechen der Befristungsaufgabe des G-BA, der zum Ablauf der Befristung explizit die Vorlage aller von der EMA verlangten Evidenz fordert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b). Im Rahmen der Erstbewertung hat der G-BA für Idebenon einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beschlossen.

Die Ergebnisse der RCT RHODOS werden durch die in dem hier vorgelegten Dossier eingeschlossenen weiteren Untersuchungen und insbesondere durch die Studie LEROS zur langfristigen Wirksamkeit von Idebenon bei der Behandlung von LHON-Patienten eindrucksvoll bestätigt. Da es sich hierbei um eine interventionelle Studie handelt, die überdies durch eine historische Vergleichsgruppe kontrolliert ist, liegt bei der Studie LEROS der höchste erreichbare Evidenzgrad in der Indikation LHON vor, da neue RCT – wie oben ausgeführt –

nicht durchführbar sind. Für die Ableitung des Zusatznutzens müssen die Ergebnisse in der Gesamtschau – und nicht ausschließlich durch die Einzelbetrachtung – berücksichtigt werden.

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

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

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

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

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



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

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-154: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Jugendliche und Erwachsene mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie (LHON)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Die EMA erteilte die Zulassung für Idebenon unter der Auflage, zur Generierung von Langzeitdaten das laufende EAP (SNT-EAP-001) fortzusetzen und eine historisch kontrollierte interventionelle Langzeitstudie durchzuführen (LEROS). Als historische Kontrolle sollte dazu das bestehende CRS (SNT-IR-006) beibehalten und weitergeführt werden (SNT-CRS-002). Zudem wurde die Durchführung einer nicht-interventionellen, registerbasierten Unbedenklichkeitsstudie (PAROS) als Zulassungsaufgabe festgelegt (European Medicines Agency (EMA), 2015a).

Im Rahmen der Erstbewertung hat der G-BA für Idebenon einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vergeben. Der G-BA fordert zum Ablauf der Befristung die Vorlage aller von der EMA als Zulassungsaufgaben verlangten Daten (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b).

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 existiert, sind auch aktiv kontrollierte Studien nicht durchführbar. Somit besteht keine Möglichkeit, in der Indikation LHON weitere randomisierte Studien mit Idebenon durchzuführen. Es werden daher alle Studientypen, sowohl interventionelle als auch Beobachtungsstudien, für die Nutzenbewertung herangezogen.

Dies entspricht den Befristungsaufgaben des G-BA, der explizit die Vorlage der von der EMA verlangten Evidenz fordert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b). Dabei handelt es sich um die nicht-randomisierten Studien LEROS, SNT-CRS-002, SNT-EAP-001 und PAROS (European Medicines Agency (EMA), 2015a).

Die Ergebnisse der Studien ergeben in der Gesamtschau – und nicht ausschließlich durch die Einzelbetrachtung – einen klinisch relevanten Zusatznutzen für Patienten mit LHON. Aufgrund der Zulassung unter besonderen Umständen sowie der Seltenheit und Heterogenität der Erkrankung ist dies ein sachgerechtes Vorgehen und unabdingbar zur Herleitung des Zusatznutzens von Idebenon. Insgesamt stellt das klinische Studienprogramm einen bedeutenden wissenschaftlichen Fortschritt auf dem Gebiet der LHON-Erkrankung dar.

#### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Bailey, I. L. & Lovie, J. E. 1976. New design principles for visual acuity letter charts. *Am J Optom Physiol Opt*, 53(11), 740-5.
2. 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.
3. Boisjoly, H., Gresset, J., Charest, M., Fontaine, N., Brunette, I., LeFrançois, M., et al 2002. The VF-14 index of visual function in recipients of a corneal graft: a 2-year follow-up study. *Am J Ophthalmol*, 134(2), 166-71.
4. 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]
5. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. 2010. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324). Zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019 I 1202. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html> [Zugriff am: 17.01.2022]
6. Cantrill, H. L. 1984. The diabetic retinopathy study and the early treatment diabetic retinopathy study. *Int Ophthalmol Clin*, 24(4), 13-29.
7. 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.
8. Catarino, C. B., von Livonius, B., Priglinger, C., Banik, R., Matloob, S., Tamhankar, M. A., et al 2020. Real-World Clinical Experience With Idebenone in the Treatment of Leber Hereditary Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol*, 40(4), 558-65.
9. ClinicalTrials.gov. 2013a. NCT00747487 - Titel: Study to Assess Efficacy, Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Leber's Hereditary Optic Neuropathy. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00747487> [Zugriff am: 21.01.2022]
10. ClinicalTrials.gov. 2013b. NCT01421381 - Titel: RHODOS Follow-up Single-visit Study. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421381> [Zugriff am: 21.01.2022]
11. ClinicalTrials.gov. 2021a. NCT02771379 - Titel: Post Authorisation Safety Study With Raxone in LHON Patients. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771379> [Zugriff am: 21.01.2022]

12. ClinicalTrials.gov. 2021b. NCT02774005 - Titel: Study to Assess the Efficacy and Safety of Raxone in LHON Patients. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02774005> [Zugriff am: 21.01.2022]
13. Cochrane Deutschland Stiftung, Institut für Evidenz in der Medizin, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik Freiburg, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement & Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. 2019. Manual Systematische Recherche für Evidenzsynthesen und Leitlinien. 2. Auflage. Verfügbar unter: <https://freidok.uni-freiburg.de/fedora/objects/freidok:149324/datastreams/FILE1/content> [Zugriff am: 21.12.2021]
14. Csaky, K. G., Richman, E. A. & Ferris, F. L., 3rd 2008. Report from the NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Symposium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49(2), 479-89.
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. EU-CTR. 0000a. 2011-001034-42 - Titel: A single visit, observational, follow-up study of Patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy following participation in SNT-II-003 trial. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-001034-42](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001034-42) [Zugriff am: 21.01.2022]
17. EU-CTR. 0000b. 2006-002679-42 - Titel: A double blind, randomised, placebo-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of idebenone in the treatment of patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-002679-42](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002679-42) [Zugriff am: 21.01.2022]
18. EU-CTR. 0000c. 2015-004405-16 - Titel: External Natural History Controlled, open-Label Intervention Study to Assess the Efficacy and Safety of Long-Term Treatment with Raxone® in Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-004405-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004405-16) [Zugriff am: 21.01.2022]
19. 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](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007021520211/dec_20211_de.pdf) [Zugriff am: 29.06.2021]
20. 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](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150908132693/dec_132693_en.pdf) [Zugriff am: 24.06.2021]
21. 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]

22. European Medicines Agency (EMA). 2009. Protocol Assistance Idebenone (SNT-MC17), London, 19 November 2009, EMEA/CHMP/SAWP/17341/2009.
23. 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](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]
24. European Medicines Agency (EMA). 2012. EU Regulatory Workshop - Ophthalmology -Summary and Report (31 August 2012).
25. European Medicines Agency (EMA). 2015a. Assessment Report Raxone. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/raxone-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/raxone-epar-public-assessment-report_en.pdf) [Zugriff am: 09.12.2020]
26. European Medicines Agency (EMA). 2015b. 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](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]
27. Ferris, F. L., 3rd, Kassoff, A., Bresnick, G. H. & Bailey, I. 1982. New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol*, 94(1), 91-6.
28. Gallenmüller, C. & Klopstock, T. 2014. [Leber's hereditary optic neuropathy - phenotype, genetics, therapeutic options]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 231(3), 216-21.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2015. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Aflibercept (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3145/2015-03-05\\_Aflibercept\\_nAWG\\_2014-09-15-D-137\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3145/2015-03-05_Aflibercept_nAWG_2014-09-15-D-137_TrG.pdf) [Zugriff am: 12.02.2021]
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016a. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Idebenon. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3911/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Idebenon\\_D-191\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3911/2016-03-17_AM-RL-XII_Idebenon_D-191_ZD.pdf) [Zugriff am: 02.03.2021]
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Idebenon. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3663/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Idebenon\\_D-191\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3663/2016-03-17_AM-RL-XII_Idebenon_D-191_TrG.pdf) [Zugriff am: 02.03.2021]
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2021a. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-060 - Idebenon zur Behandlung der Leberschen Optikusneuropathie.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2021b. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Fassung vom 18.12.2008, Letzte Änderung 04.11.2021, In Kraft getreten am 19.12.2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2667/VerfO\\_2021-11-04\\_iK-2021-12-09.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2667/VerfO_2021-11-04_iK-2021-12-09.pdf) [Zugriff am: 25.01.2022]
34. Grehn, F. 2008. *Augenheilkunde*, Springer Verlag.
35. Hage, R. & Vignal-Clermont, C. 2021. Leber Hereditary Optic Neuropathy: Review of Treatment and Management. *Front Neurol*, 12, 651639.

36. Hirneiß, C., Neubauer, A. S., Welge-Lüssen, U., Eibl, K. & Kampik, A. 2003. Bestimmung der Lebensqualität des Patienten in der Augenheilkunde. *Der Ophthalmologe*, 12/2003.
37. ICTRP. 2012. EUCTR2011-001034-42-DE - Titel: A study to verify the status of the patients who participated to the RHODOS trial in the past. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001034-42-DE> [Zugriff am: 21.01.2022]
38. ICTRP. 2015. NCT00747487 - Titel: Study to Assess Efficacy, Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Leber's Hereditary Optic Neuropathy. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00747487> [Zugriff am: 21.01.2022]
39. ICTRP. 2019. EUCTR2006-002679-42-GB - Titel: A double blind, randomised, placebo-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of idebenone in the treatment of patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002679-42-GB> [Zugriff am: 21.01.2022]
40. ICTRP. 2021a. NCT02771379 - Titel: Post Authorisation Safety Study With Raxone in LHON Patients. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771379> [Zugriff am: 21.01.2022]
41. ICTRP. 2021b. EUCTR2015-004405-16-AT - Titel: Clinical study to assess the effectiveness and safety of Raxone during long time treatment in patients with LHON. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004405-16-AT> [Zugriff am: 21.01.2022]
42. ICTRP. 2021c. NCT02774005 - Titel: Study to Assess the Efficacy and Safety of Raxone in LHON Patients. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02774005> [Zugriff am: 21.01.2022]
43. ICTRP. 2021d. JPRN-UMIN000017939 - Titel: Multicenter study of therapeutic effects of Idebenone in patients with Leber hereditary optic neuropathy. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017939> [Zugriff am: 21.01.2022]
44. International Council on Harmonisation (ICH). 2016. Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). Verfügbar unter: [https://database.ich.org/sites/default/files/E6\\_R2\\_Addendum.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf) [Zugriff am: 01.03.2022]
45. IQWiG. 2022. Allgemeine Methoden Version 6.1. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf> [Zugriff am: 03.03.2022]
46. Ishikawa, H., Masuda, Y., Ishikawa, H., Shikishima, K., Goseki, T., Kezuka, T., et al 2021. Characteristics of Japanese patients with Leber's hereditary optic neuropathy and idebenone trial: a prospective, interventional, non-comparative study. *Jpn J Ophthalmol*, 65(1), 133-42.
47. Kaiser, P. K. 2009. Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*, 107, 311-24.
48. Katta, M., Udani, P., Heemraz, B. S., Lee, C. N., Hammond, C. J. & Mahroo, O. A. 2018. Exploring correlations between change in visual acuity following routine cataract



- surgery and improvement in quality of life assessed with the Glasgow Benefit Inventory. *Eye (Lond)*, 32(9), 1549-50.
49. 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.
  50. Klopstock, T., Metz, G., Yu-Wai-Man, P., Büchner, B., Gallenmüller, C., Bailie, M., et al 2013. Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*, 136(Pt 2), e230.
  51. Kniestedt, C. & Stamper, R. L. 2003. Visual acuity and its measurement. *Ophthalmol Clin North Am*, 16(2), 155-70, v.
  52. Koch, K. R., Muether, P. S., Hermann, M. M., Hoerster, R., Kirchhof, B. & Fauser, S. 2012. Subjective perception versus objective outcome after intravitreal ranibizumab for exudative AMD. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 250(2), 201-9.
  53. Lange, C., Feltgen, N., Junker, B., Schulze-Bonsel, K. & Bach, M. 2009. Resolving the clinical acuity categories "hand motion" and "counting fingers" using the Freiburg Visual Acuity Test (FrACT). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 247(1), 137-42.
  54. Linder, M., Chang, T. S., Scott, I. U., Hay, D., Chambers, K., Sibley, L. M., et al 1999. Validity of the visual function index (VF-14) in patients with retinal disease. *Arch Ophthalmol*, 117(12), 1611-6.
  55. Lovie-Kitchin, J. E. 1988. Validity and reliability of visual acuity measurements. *Ophthalmic Physiol Opt*, 8(4), 363-70.
  56. 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.
  57. 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-.
  58. 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.
  59. Moseley, J., European Medicines Agency (EMA),. 2011. Visual Function Endpoints: The Regulatory Perspective. EMA Scientific Advice 27, October 2011, EMA Ophthalmology Workshop.
  60. 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*.
  61. Novartis Pharma GmbH. 2019. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Voretigen Neparovec(Luxturna®) - Modul 4 A. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3038/2019-04-08\\_Modul4\\_VoretigenNeparovec.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3038/2019-04-08_Modul4_VoretigenNeparovec.pdf) [Zugriff am: 12.02.2021]
  62. Pemp, B., Kircher, K. & Reitner, A. 2019. Visual function in chronic Leber's hereditary optic neuropathy during idebenone treatment initiated 5 to 50 years after onset. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 257(12), 2751-7.
  63. 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.
64. Priglinger, C., Klopstock, T., Rudolph, G. & Priglinger, S. G. 2019. Leber'sche hereditäre Optikusatropie. *Klin Monbl Augenheilkd*, 236(11), 1271-82.
  65. Quiros, P. A., Torres, R. J., Salomao, S., Berezovsky, A., Carelli, V., Sherman, J., et al 2006. Colour vision defects in asymptomatic carriers of the Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) mtDNA 11778 mutation from a large Brazilian LHON pedigree: a case-control study. *Br J Ophthalmol*, 90(2), 150-3.
  66. 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.
  67. Roh, M., Selivanova, A., Shin, H. J., Miller, J. W. & Jackson, M. L. 2018. Visual acuity and contrast sensitivity are two important factors affecting vision-related quality of life in advanced age-related macular degeneration. *PLoS One*, 13(5), e0196481.
  68. Rudolph, G., Dimitriadis, K., Büchner, B., Heck, S., Al-Tamami, J., Seidensticker, F., et al 2013. Effects of idebenone on color vision in patients with leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*, 33(1), 30-6.
  69. Sabri, K., Knapp, C. M., Thompson, J. R. & Gottlob, I. 2006. The VF-14 and psychological impact of amblyopia and strabismus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47(10), 4386-92.
  70. Sadun, A. A., La Morgia, C. & Carelli, V. 2011. Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *Curr Treat Options Neurol*, 13(1), 109-17.
  71. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH & Chiesi GmbH 2020. Fachinformation Raxone® 150 mg Filmtabletten, Stand August 2020.
  72. Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd. 2012. A single visit, observational, follow-up study of patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy following participation in SNT-II-003 trial (RHODOS-OFU).
  73. Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd. 2014a. Case Record Survey of the Natural History of Leber's Hereditary Optic Neuropathy (SNT-IR-006).
  74. Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd. 2014b. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of idebenone in the treatment of patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy (RHODOS).
  75. Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd. 2018. Historical case record survey of visual acuity data from patients with Leber's hereditary optic neuropathy (SNT-CRS-002).
  76. Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd. 2019. Expanded Access Program with Raxone® in the treatment of patients with LHON (SNT-EAP-001).
  77. Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd. 2021a. External natural history controlled, open-label intervention study to assess the efficacy and safety of long-term treatment with Raxone® in Leber's hereditary optic neuropathy (Leros).
  78. Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd. 2021b. A Non-interventional Study of Clinical Experience in Patients Prescribed Raxone® for the Treatment of Leber's Hereditary Optic Neuropathy (PAROS).
  79. Tonagel, F., Wilhelm, H., Richter, P. & Kelbsch, C. 2021. Leber's hereditary optic neuropathy: course of disease in consideration of idebenone treatment and type of mutation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 259(4), 1009-13.

80. Ventura, D. F., Gualtieri, M., Oliveira, A. G., Costa, M. F., Quiros, P., Sadun, F., et al 2007. Male prevalence of acquired color vision defects in asymptomatic carriers of Leber's hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48(5), 2362-70.
81. Weisinger, H. S. 2009. Assessing the impact of glaucoma using the VF-14. *Clin Exp Ophthalmol*, 37(2), 241-.
82. Wesemann, W., Heinrich, S. P., Jägle, H., Schiefer, U. & Bach, M. 2020. Neue DIN- und ISO-Normen zur Sehschärfebestimmung. *Der Ophthalmologe*, 1(2020).
83. 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.
84. 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.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase 1947 to 2022 January 20	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	21.01.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 2022 January 20	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(leber* optic* or leber* hereditary* optic*).mp.	3158
2	(optic* and (atroph* or neuropath* or neuroretinopath* or neurodegeneration* or mitochondrial* or mDNA or mtDNA)).mp.	56012
3	(LHON or leber* disease*).mp.	1819
4	(retinal and ganglion and cell*).mp.	29964
5	"disorders of mitochondrial functions"/	24267
6	optic nerve atrophy/ or hereditary optic atrophy/ or exp leber hereditary optic neuropathy/	12982
7	exp retina ganglion cell/	20885
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	107768
9	(idebenon* or Raxone).mp.	1716
10	(CV-2619 or CV 2619 or CV2619).mp.	81
11	(SNT-MC17 or SNT MC17 or SNTMC17).mp.	10
12	(Catena or Puldysa or Sovrima or Avan or Cerestabon or Daruma or Mnesis).mp.	576
13	exp idebenone/	1654
14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	2218
15	8 and 14	482

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to January 20, 2022	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	21.01.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to January 20, 2022	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(leber* optic* or leber* hereditary* optic*).mp.	1822
2	(optic* and (atroph* or neuropath* or neuroretinopath* or neurodegeneration* or mitochondrial* or mDNA or mtDNA)).mp.	27661
3	(LHON or leber* disease*).mp.	1256
4	(retinal and ganglion and cell*).mp.	25461
5	Mitochondrial Diseases/	5947
6	optic atrophy/ or optic atrophies, hereditary/ or exp optic atrophy, hereditary, leber/	5568
7	exp Retinal Ganglion Cells/	16159
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	55954
9	(idebenon* or Raxone).mp.	648
10	(CV-2619 or CV 2619 or CV2619).mp.	28
11	(SNT-MC17 or SNT MC17 or SNTMC17).mp.	1
12	(Catena or Puldysa or Sovrima or Avan or Cerestabon or Daruma or Mnesis).mp.	1696
13	9 or 10 or 11 or 12	2338
14	8 and 13	128

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2021	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	21.01.2022	
<b>Zeitsegment</b>	December 2021	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(leber* optic* or leber* hereditary* optic*).mp.	55
2	(optic* and (atroph* or neuropath* or neuroretinopath* or neurodegeneration* or mitochondrial* or mDNA or mtDNA)).mp.	1281
3	(LHON or leber* disease*).mp.	48
4	(retinal and ganglion and cell*).mp.	417
5	Mitochondrial Diseases/	53
6	optic atrophy/ or optic atrophies, hereditary/ or exp optic atrophy, hereditary, leber/	39
7	exp Retinal Ganglion Cells/	122
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	1661
9	(idebenon* or Raxone).mp.	173
10	(CV-2619 or CV 2619 or CV2619).mp.	4
11	(SNT-MC17 or SNT MC17 or SNTMC17).mp.	11
12	(Catena or Puldysa or Sovrima or Avan or Cerestabon or Daruma or Mnesis).mp.	23
13	9 or 10 or 11 or 12	186
14	8 and 13	23

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase 1947 to 2022 January 20	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	21.01.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 2022 January 20	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(leber* optic* or leber* hereditary* optic*).mp.	3158
2	(optic* and (atroph* or neuropath* or neuroretinopath* or neurodegeneration* or mitochondrial* or mDNA or mtDNA)).mp.	56012
3	(LHON or leber* disease*).mp.	1819
4	(retinal and ganglion and cell*).mp.	29964
5	"disorders of mitochondrial functions"/	24267
6	optic nerve atrophy/ or hereditary optic atrophy/ or exp leber hereditary optic neuropathy/	12982
7	exp retina ganglion cell/	20885
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	107768
9	(idebenon* or Raxone).mp.	1716
10	(CV-2619 or CV 2619 or CV2619).mp.	81
11	(SNT-MC17 or SNT MC17 or SNTMC17).mp.	10
12	(Catena or Puldysa or Sovrima or Avan or Cerestabon or Daruma or Mnesis).mp.	576
13	exp idebenone/	1654
14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	2218
15	8 and 14	482



<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to January 20, 2022	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	21.01.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to January 20, 2022	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(leber* optic* or leber* hereditary* optic*).mp.	1822
2	(optic* and (atroph* or neuropath* or neuroretinopath* or neurodegeneration* or mitochondrial* or mDNA or mtDNA)).mp.	27661
3	(LHON or leber* disease*).mp.	1256
4	(retinal and ganglion and cell*).mp.	25461
5	Mitochondrial Diseases/	5947
6	optic atrophy/ or optic atrophies, hereditary/ or exp optic atrophy, hereditary, leber/	5568
7	exp Retinal Ganglion Cells/	16159
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	55954
9	(idebenon* or Raxone).mp.	648
10	(CV-2619 or CV 2619 or CV2619).mp.	28
11	(SNT-MC17 or SNT MC17 or SNTMC17).mp.	1
12	(Catena or Puldysa or Sovrima or Avan or Cerestabon or Daruma or Mnesis).mp.	1696
13	9 or 10 or 11 or 12	2338
14	8 and 13	128

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2021	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	21.01.2022	
<b>Zeitsegment</b>	December 2021	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(leber* optic* or leber* hereditary* optic*).mp.	55
2	(optic* and (atroph* or neuropath* or neuroretinopath* or neurodegeneration* or mitochondrial* or mDNA or mtDNA)).mp.	1281
3	(LHON or leber* disease*).mp.	48
4	(retinal and ganglion and cell*).mp.	417
5	Mitochondrial Diseases/	53
6	optic atrophy/ or optic atrophies, hereditary/ or exp optic atrophy, hereditary, leber/	39
7	exp Retinal Ganglion Cells/	122
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	1661
9	(idebenon* or Raxone).mp.	173
10	(CV-2619 or CV 2619 or CV2619).mp.	4
11	(SNT-MC17 or SNT MC17 or SNTMC17).mp.	11
12	(Catena or Puldysa or Sovrima or Avan or Cerestabon or Daruma or Mnesis).mp.	23
13	9 or 10 or 11 or 12	186
14	8 and 13	23

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/">https://www.clinicaltrials.gov/</a>
<b>Datum der Suche</b>	21.01.2022
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	All studies [Status] Idebenone OR Raxone OR Catena OR Puldysa OR Sovrima OR Avan OR Cerestabon OR Daruma OR Mnesis OR CV-2619 OR SNT-MC17 [Other terms]
<b>Treffer</b>	58

<b>Studienregister</b>	WHO ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx">http://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	21.01.2022
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Idebenone OR Raxone OR Catena OR Puldysa OR Sovrima OR Avan OR Cerestabon OR Daruma OR Mnesis OR CV-2619 OR CV 2619 OR CV2619 OR SNT-MC17 OR SNT MC17 OR SNTMC17
<b>Treffer</b>	46

<b>Studienregister</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	21.01.2022
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Idebenone OR Raxone OR Catena OR Puldysa OR Sovrima OR Avan OR Cerestabon OR Daruma OR Mnesis OR (CV-2619) OR (CV 2619) OR CV2619 OR (SNT-MC17) OR (SNT MC17) OR SNTMC17
<b>Treffer</b>	26

#### Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

#### Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

#### Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/">https://www.clinicaltrials.gov/</a>
<b>Datum der Suche</b>	21.01.2022
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	All studies [Status] Idebenone OR Raxone OR Catena OR Puldysa OR Sovrima OR Avan OR Cerestabon OR Daruma OR Mnesis OR CV-2619 OR SNT-MC17 [Other terms]
<b>Treffer</b>	58

<b>Studienregister</b>	WHO ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx">http://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	21.01.2022
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Idebenone OR Raxone OR Catena OR Puldysa OR Sovrima OR Avan OR Cerestabon OR Daruma OR Mnesis OR CV-2619 OR CV 2619 OR CV2619 OR SNT-MC17 OR SNT MC17 OR SNTMC17
<b>Treffer</b>	46

<b>Studienregister</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	21.01.2022
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Idebenone OR Raxone OR Catena OR Puldysa OR Sovrima OR Avan OR Cerestabon OR Daruma OR Mnesis OR (CV-2619) OR (CV 2619) OR CV2619 OR (SNT-MC17) OR (SNT MC17) OR SNTMC17
<b>Treffer</b>	26

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	The Editors, Japanese Journal of Ophthalmology. 2021. Characteristics of Japanese patients with Leber's hereditary optic neuropathy and idebenone trial: a prospective, interventional, non-comparative study. Japanese Journal of Ophthalmology. 65 (2) (pp 313-314)	Anderer Publikationstyp
2	Catarino C.B.; von Livonius B.; Priglinger C.; Banik R.; Matloob S.; Tamhankar M.A.; Castillo L.; Friedburg C.; Halfpenny C.A.; Lincoln J.A.; Traber G.L.; Acaroglu G.; Black G.C.M.; Doncel C.; Fraser C.L.; Jakubaszko J.; Landau K.; Langenegger S.J.; Munoz-Negrete F.J.; Newman N.J.; Poulton J.; Scoppettuolo E.; Subramanian P.; Toosy A.T.; Vidal M.; Vincent A.L.; Votruba M.; Zarowski M.; Zermansky A.; Lob F.; Rudolph G.; Mikazans O.; Silva M.; Lloria X.; Metz G.; Klopstock T.. 2020. Real-World Clinical Experience With Idebenone in the Treatment of Leber Hereditary Optic Neuropathy.. Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society. , 40 (4) (pp 558-565)	Anderer Studientyp

#	Quelle	Ausschlussgrund
3	Ishikawa H; Masuda Y; Ishikawa H; Shikisima K; Goseki T; Kezuka T; Terao M; Miyazaki A; Matsumoto K; Nishikawa H; Gomi F; Mimura O. 2021. Characteristics of Japanese patients with Leber's hereditary optic neuropathy and idebenone trial: a prospective, interventional, non-comparative study.. Japanese Journal of Ophthalmology. , 65(1):133-142	Anderer Studientyp
4	Orssaud C.; Bidot S.; Lamirel C.; Bremond Gignac D.; Touitou V.; Vignal C.. 2019. Raxone in the Leber optical neuropathy: Parisian experience. Journal francais d'ophtalmologie. , 42 (3) (pp 269-275)	Sprache nicht Deutsch oder Englisch
5	Pemp B.; Kircher K.; Reitner A. 2019. Visual function in chronic Leber's hereditary optic neuropathy during idebenone treatment initiated 5 to 50 years after onset. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 257 (12) (pp 2751-2757)	Anderer Studientyp
6	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) (pp 1-13)	Anderer Studientyp
7	Tonagel F.; Wilhelm H.; Richter P.; Kelbsch C. 2021. Leber's hereditary optic neuropathy: course of disease in consideration of idebenone treatment and type of mutation. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 259 (4) (pp 1009-1013)	Anderer Studientyp
8	Zhao X.; Zhang Y.; Lu L.; Yang H.. 2020. Therapeutic Effects of Idebenone on Leber Hereditary Optic Neuropathy. Current Eye Research. 45 (10) (pp 1315-1323)	Behandlungsdauer zu kurz

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	The Editors, Japanese Journal of Ophthalmology. 2021. Characteristics of Japanese patients with Leber's hereditary optic neuropathy and idebenone trial: a prospective, interventional, non-comparative study.. Japanese Journal of Ophthalmology. 65 (2) (pp 313-314)	Anderer Publikationstyp
2	Orssaud C.; Bidot S.; Lamirel C.; Bremond Gignac D.; Touitou V.; Vignal C.. 2019. Raxone in the Leber optical neuropathy: Parisian experience. Journal francais d'ophtalmologie. , 42 (3) (pp 269-275)	Sprache nicht Deutsch oder Englisch
3	Pemp B.; Kircher K.; Reitner A. 2019. Visual function in chronic Leber's hereditary optic neuropathy during idebenone treatment initiated 5 to 50 years after onset. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 257 (12) (pp 2751-2757)	Anderer Studientyp
4	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) (pp 1-13)	Anderer Studientyp
5	Tonagel F.; Wilhelm H.; Richter P.; Kelbsch C. 2021. Leber's hereditary optic neuropathy: course of disease in consideration of idebenone treatment and type of mutation. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 259 (4) (pp 1009-1013)	Anderer Studientyp
6	Zhao X.; Zhang Y.; Lu L.; Yang H.. 2020. Therapeutic Effects of Idebenone on Leber Hereditary Optic Neuropathy. Current Eye Research. 45 (10) (pp 1315-1323)	Behandlungsdauer zu kurz



#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-12
clinicaltrials.gov	58	57 (Position 1-57)	1
ICTRP	46	44 (Position 58-101)	2
EU-CTR	26	25 (Position 102-126)	1
Summe	$\Sigma=130$	$\Sigma=126$	$\Sigma=4$

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
(1)	NCT02771379	Post Authorisation Safety Study With Raxone in LHON Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771379">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771379</a>	Keine RCT
(2)	NCT03603288	Phase III Study With Idebenone in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy (SIDEROS-E). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03603288">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03603288</a>	Falsche Population
(3)	NCT01303406	Patient Reported Outcomes in Friedreich's Ataxia Patients After Withdrawal From Treatment With Idebenone (PROTI). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01303406">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01303406</a>	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(4)	NCT02774005	Study to Assess the Efficacy and Safety of Raxone in LHON Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02774005">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02774005</a>	Keine RCT
(5)	NCT01027884	Phase III Study of Idebenone in Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027884">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027884</a>	Falsche Population
(6)	NCT04669158	Study of Oral Idebenone to Treat Non-Alcoholic Steatohepatitis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04669158">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04669158</a>	Falsche Population
(7)	NCT04151472	Idebenone for the Preventive Treatment of Migraine. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04151472">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04151472</a>	Falsche Population
(8)	NCT03433807	Expanded Access Program for Idebenone in Participants With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433807">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433807</a>	Falsche Population
(9)	NCT00950248	Clinical Trial of Idebenone in Primary Progressive Multiple Sclerosis (PPoMS). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950248">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950248</a>	Falsche Population
(10)	NCT03727295	Idebenone Treatment of Early Parkinson's Disease symptoms. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03727295">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03727295</a>	Falsche Population
(11)	NCT02887443	A Study to Assess the Potential for Pre-systemic Inhibition of CYP3A by Idebenone Using Midazolam as a Substrate. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02887443">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02887443</a>	Falsche Population
(12)	NCT00993967	Long-Term Safety and Tolerability of Idebenone in Friedreich's Ataxia Patients (MICONOS Extension). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993967">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993967</a>	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(13)	NCT00229632	Idebenone to Treat Friedreich's Ataxia. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00229632">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00229632</a>	Falsche Population
(14)	NCT00887562	Study of Idebenone in the Treatment of Mitochondrial Encephalopathy Lactic Acidosis & Stroke-like Episodes. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00887562">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00887562</a>	Falsche Population
(15)	NCT04381091	Expanded Access Program for Idebenone in Patients With Leber's Hereditary Optic Neuropathy Who Completed the LEROS Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04381091">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04381091</a>	Keine Ergebnisse verfügbar
(16)	NCT00697073	Study to Assess the Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697073">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697073</a>	Falsche Population
(17)	NCT00758225	Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Idebenone in Duchenne Muscular Dystrophy (DELPHI Extension). ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00758225">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00758225</a>	Falsche Population
(18)	NCT00905268	A Study of Efficacy, Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia (FRDA) Patients. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00905268">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00905268</a>	Falsche Population
(19)	NCT01854359	Idebenone for Primary Progressive Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854359">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854359</a>	Falsche Population
(20)	NCT02814019	A Phase III Double-blind Study With Idebenone in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) Taking Glucocorticoid Steroids. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02814019">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02814019</a>	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(21)	NCT04152655	A Study of Efficacy and Safety of Idebenone vs. Placebo in Prodromal Parkinson Disease. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04152655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04152655</a>	Falsche Population
(22)	NCT00537680	Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537680">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537680</a>	Falsche Population
(23)	NCT04534023	A Clinical Study of the Efficacy of Idebenone in the Treatment of iRBD Into Synucleinopathies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04534023">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04534023</a>	Falsche Population
(24)	NCT00654784	Efficacy and Tolerability of Idebenone in Boys With Cardiac Dysfunction Associated With Duchenne Muscular Dystrophy. ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00654784">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00654784</a>	Falsche Population
(25)	NCT00078481	Phase 1 Trial of Idebenone to Treat Patients With Friedreich's Ataxia. ClinicalTrials.gov. 2008. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078481">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078481</a>	Falsche Population
(26)	NCT01495715	Study With Idebenone in Patients With Chronic Vision Loss Due to Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01495715">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01495715</a>	Keine Ergebnisse verfügbar
(27)	NCT00015808	Safety Study of Idebenone to Treat Friedreich's Ataxia. ClinicalTrials.gov. 2006. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00015808">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00015808</a>	Falsche Population
(28)	NCT04071639	Symptomatic Therapy for Patients With Huntington's Disease. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071639">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071639</a>	Falsche Population
(29)	NCT05146518	Inclusive, Supportive and Dignified Maternity Care in Public Health Systems. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05146518">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05146518</a>	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(30)	NCT01421381	RHODOS Follow-up Single-visit Study. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421381">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421381</a>	Keine RCT
(31)	NCT00224640	Iron-Chelating Therapy and Friedreich Ataxia. ClinicalTrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00224640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00224640</a>	Falsche Population
(32)	NCT00746850	Harmonic in Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis. ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00746850">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00746850</a>	Falsche Population
(33)	NCT04681326	Prophylactic Implantation of Biologic Mesh in Peritonitis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04681326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04681326</a>	Falsche Population
(34)	NCT00601809	(Gastrografin Use in Small Bowel Obstruction Caused by Adherences). ClinicalTrials.gov. 2008. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00601809">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00601809</a>	Falsche Population
(35)	NCT01568658	Genetic and Physical Study of Childhood Nerve and Muscle Disorders. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568658">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568658</a>	Falsche Population
(36)	NCT00630513	T.E.A. Study Three Days Ertapenem Versus Three Days Ampicillin- Sulbactam. ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630513">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630513</a>	Falsche Population
(37)	NCT01126281	Efficacy and Safety of Floseal for the Haemostasis During Laparoscopic Cholecystectomy in Acute Cholecystitis (GLA). ClinicalTrials.gov. 2010. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01126281">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01126281</a>	Falsche Population
(38)	NCT03678298	Italian Register for the Study of Complicated Intra-Abdominal Infections. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03678298">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03678298</a>	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(39)	NCT04239495	Muscle Ageing Sarcopenia Study Lifecourse (MASS Lifecourse). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04239495">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04239495</a>	Falsche Population
(40)	NCT02520492	Non Invasive Measurements of Intracranial Pressure in Patients With Malignant Glioma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02520492">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02520492</a>	Falsche Population
(41)	NCT04829032	GOODBYE HARTMANN TRIAL: 100 YEARS OF HARTMANN'S PROCEDURE. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04829032">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04829032</a>	Falsche Population
(42)	NCT03375476	Evaluation of a Model for Post-Anesthesia Troponin Increase and Heart Injury ESTimation. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03375476">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03375476</a>	Falsche Population
(43)	NCT03014908	Metabolic Profiling of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014908">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014908</a>	Falsche Population
(44)	NCT03014856	Metabolic Phenotypes in Childhood Obesity. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014856">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014856</a>	Falsche Population
(45)	NCT03811782	Effect of Single-task, Dual-task and Analogy Training During Gait Rehabilitation. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03811782">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03811782</a>	Falsche Population
(46)	NCT03040284	Non Invasive Measurements of Intracranial Pressure After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03040284">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03040284</a>	Falsche Population
(47)	NCT02418806	Group Therapy for Caregivers of Alzheimer's Disease Patients in Spanish Elderly Persons Centres. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418806">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418806</a>	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(48)	NCT04747990	coMpliAnce With evideNce-based cliniCal Guidelines in the managemenT of Acute biliaRy pancreAtitis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04747990">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04747990</a>	Falsche Population
(49)	NCT02382770	International Register of Open Abdomen. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02382770">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02382770</a>	Falsche Intervention
(50)	NCT01628380	Phase 3 Trial Evaluating Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Upfront Treatment of Stage IIIC Epithelial Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01628380">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01628380</a>	Falsche Population
(51)	NCT05018299	Evaluate the Efficacy and Safety of FB704A in Adult With Severe Asthma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05018299">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05018299</a>	Falsche Population
(52)	NCT05115474	Study of Screening Brain MRIs in Stage IV Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05115474">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05115474</a>	Falsche Population
(53)	NCT04923542	Stereotactic Radiation & Abemaciclib in the Management of HR+/HER2- Breast Cancer Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923542">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923542</a>	Falsche Population
(54)	NCT04588545	Radiation Therapy Followed by Intrathecal Trastuzumab/Pertuzumab in HER2+ Breast Leptomeningeal Disease. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04588545">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04588545</a>	Falsche Population
(55)	NCT05064085	Capecitabine In Combination With Cemiplimab In Patient With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05064085">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05064085</a>	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(56)	NCT04069468	Non-Interventional Registry Study to Evaluate the Effectiveness of TheraSphere® in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma (HCC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04069468">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04069468</a>	Falsche Population
(57)	NCT04663893	Peri-Implant and Peri-Prosthetic Fractures: Epidemiology, Morbidity, Mortality, Treatment and Outcome Analysis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04663893">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04663893</a>	Falsche Population
<b>ICTRP</b>			
(58)	ACTRN12621000826842	Idebenone versus placebo in dominant optic atrophy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12621000826842">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12621000826842</a>	Falsche Population
(59)	ChiCTR1800017395	Clinical research about neuroprotection of idebenone on rapid eye movement sleep behaviour disorder. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800017395">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800017395</a>	Falsche Population
(60)	ChiCTR1800018478	Effects of idebenone on cerebral glucose metabolism in patients with mild Alzheimer's disease: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018478">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018478</a>	Falsche Population
(61)	ChiCTR1900020743	Clinical Observation for the Therapeutic Effect of Idebenone Combined Therapy on Parkinson's Disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900020743">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900020743</a>	Falsche Population
(62)	ChiCTR2100042892	A study of idebenone in patients with asymptomatic carotid plaque and stenosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled single-center clinical trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042892">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042892</a>	Falsche Population



#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(63)	ChiCTR-IPR-17010316	A Multi-center, Randomized, Double Blinding, Placebo-Controlled Clinical Trial of Idebenone in the Treatment of Periodic Paralysis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17010316">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17010316</a>	Falsche Population
(64)	ChiCTR-IPR-17013821	A multi-center randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of Idebenone in the treatment of LHON. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17013821">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17013821</a>	Keine Ergebnisse verfügbar
(65)	EUCTR2005-002520-33-BE	A Phase IIa double blind, randomised, placebo controlled, single centre study at the university of Leuven to assess the efficacy and tolerability of idebenone in 10 - 16 year old males with cardiac dysfunction associated with Duchenne Muscular Dystrophy. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002520-33-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002520-33-BE</a>	Falsche Population
(66)	EUCTR2005-004083-22-GB	A Phase III double blind, randomised, placebo-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of idebenone in the treatment of Friedreich's Ataxia patients. - MICONOS. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004083-22-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004083-22-GB</a>	Falsche Population
(67)	EUCTR2007-001646-40-DE	A Phase III Open-Label, Single-Group Extension Study to Obtain Long-Term Safety and Tolerability Data of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia Patients - MICONOS EXTENSION. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001646-40-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001646-40-DE</a>	Falsche Population
(68)	EUCTR2007-007550-66-IT	Lipidic emulsions influence on immune response of pre-term VLBW newborns treated with total parenteral nutrition - ND. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007550-66-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007550-66-IT</a>	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(69)	EUCTR2007-007752-34-BE	A Phase II open-label extension study to obtain long-term safety, tolerability and efficacy data of Idebenone in the treatment of Duchenne Muscular Dystrophy. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007752-34-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007752-34-BE</a>	Falsche Population
(70)	EUCTR2009-012037-30-BE	Hereditary neuromuscular disease. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012037-30-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012037-30-BE</a>	Falsche Population
(71)	EUCTR2010-023388-16-GB	A Phase IIIb Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study of Patient Reported Outcomes in Friedreich's Ataxia Patients after withdrawal from Treatment with Idebenone (PROTI Study) - PROTI. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023388-16-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023388-16-GB</a>	Falsche Population
(72)	EUCTR2011-001034-42-DE	A study to verify the status of the patients who participated to the RHODOS trial in the past. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001034-42-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001034-42-DE</a>	Keine RCT
(73)	EUCTR2015-004405-16-AT	Clinical study to assess the effectiveness and safety of Raxone during long time treatment in patients with LHON. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004405-16-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004405-16-AT</a>	Keine RCT
(74)	EUCTR2016-000602-10-DE	A clinical study to assess how effective and safe is idebenone treatment in patients with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) who are currently receiving Glucocorticoid steroids. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000602-10-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000602-10-DE</a>	Falsche Population
(75)	EUCTR2017-004279-30-GB	A clinical study to assess the long-term safety and efficacy of idebenone treatment in patients with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) who completed the SIDEROS study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004279-30-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004279-30-GB</a>	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(76)	EUCTR2019-001493-28-AT	Raxone® treatment for patients with autosomal dominant optic atrophy (inherited optic nerve disorder). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001493-28-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001493-28-AT</a>	Falsche Population
(77)	JPRN-UMIN00017939	Multicenter study of therapeutic effects of Idebenone in patients with Leber hereditary optic neuropathy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017939">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017939</a>	Keine RCT
(78)	NCT00015808	Safety Study of Idebenone to Treat Friedreich's Ataxia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00015808">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00015808</a>	Falsche Population
(79)	NCT00078481	Phase 1 Trial of Idebenone to Treat Patients With Friedreich's Ataxia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00078481">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00078481</a>	Falsche Population
(80)	NCT00229632	Idebenone to Treat Friedreich's Ataxia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00229632">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00229632</a>	Falsche Population
(81)	NCT00537680	Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00537680">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00537680</a>	Falsche Population
(82)	NCT00654784	Efficacy and Tolerability of Idebenone in Boys With Cardiac Dysfunction Associated With Duchenne Muscular Dystrophy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00654784">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00654784</a>	Falsche Population
(83)	NCT00697073	Study to Assess the Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00697073">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00697073</a>	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(84)	NCT00758225	Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Idebenone in Duchenne Muscular Dystrophy (DELPHI Extension). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00758225">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00758225</a>	Falsche Population
(85)	NCT00887562	Study of Idebenone in the Treatment of Mitochondrial Encephalopathy Lactic Acidosis & Stroke-like Episodes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00887562">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00887562</a>	Falsche Population
(86)	NCT00905268	A Study of Efficacy, Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia (FRDA) Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00905268">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00905268</a>	Falsche Population
(87)	NCT00950248	Clinical Trial of Idebenone in Primary Progressive Multiple Sclerosis (IPPoMS). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00950248">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00950248</a>	Falsche Population
(88)	NCT01495715	Study With Idebenone in Patients With Chronic Vision Loss Due to Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01495715">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01495715</a>	Keine Ergebnisse verfügbar
(89)	NCT01854359	Idebenone for Primary Progressive Multiple Sclerosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01854359">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01854359</a>	Falsche Population
(90)	NCT02771379	Post Authorisation Safety Study With Raxone in LHON Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771379">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771379</a>	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(91)	NCT02774005	Study to Assess the Efficacy and Safety of Raxone in LHON Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02774005">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02774005</a>	Keine RCT
(92)	NCT02887443	A Study to Assess the Potential for Pre-systemic Inhibition of CYP3A by Idebenone Using Midazolam as a Substrate. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02887443">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02887443</a>	Falsche Population
(93)	NCT03433807	Expanded Access Program for Idebenone in Participants With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03433807">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03433807</a>	Falsche Population
(94)	NCT03603288	Phase III Study With Idebenone in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy (SIDEROS-E). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03603288">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03603288</a>	Falsche Population
(95)	NCT03727295	Idebenone Treatment of Early Parkinson's Diseasesymptoms. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03727295">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03727295</a>	Falsche Population
(96)	NCT04071639	Symptomatic Therapy for Patients With Huntington's Disease. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04071639">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04071639</a>	Falsche Population
(97)	NCT04151472	Idebenone for the Preventive Treatment of Migraine. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04151472">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04151472</a>	Falsche Population
(98)	NCT04152655	A Study of Efficacy and Safety of Idebenone vs. Placebo in Prodromal Parkinson Disease. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04152655">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04152655</a>	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(99)	NCT04381091	Expanded Access Program for Idebenone in Patients With Leber's Hereditary Optic Neuropathy Who Completed the LEROS Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04381091">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04381091</a>	Keine Ergebnisse verfügbar
(100)	NCT04534023	A Clinical Study of the Efficacy of Idebenone in the Treatment of iRBD Into Synucleinopathies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04534023">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04534023</a>	Falsche Population
(101)	NCT04669158	Study of Oral Idebenone to Treat Non-Alcoholic Steatohepatitis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04669158">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04669158</a>	Falsche Population
<b>EU-CTR</b>			
(102)	2005-002520-33	A Phase IIa double blind, randomised, placebo controlled, single centre study at the university of Leuven to assess the efficacy and tolerability of idebenone in 10 - 16 year old males with cardiac [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002520-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002520-33</a>	Falsche Population
(103)	2005-004083-22	A Phase III double blind, randomised, placebo-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of idebenone in the treatment of Friedreich's Ataxia patients.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004083-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004083-22</a>	Falsche Population
(104)	2005-005938-12	Eine offene, nicht randomisierte, einarmige Pilotstudie zur Beurteilung der Wirksamkeit von Erythropoetin bei Friedreich Ataxie.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005938-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005938-12</a>	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(105)	2007-001108-19	Master protocol for mantle cell lymphoma. A multicenter phase II trial testing Everolimus ( RAD001) for the treatment of patients with relapsed or therapy resistant mantle cell lymphoma. Protocol S [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001108-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001108-19</a>	Falsche Population
(106)	2007-001646-40	A Phase III Open-Label, Single-Group Extension Study to Obtain Long-Term Safety and Tolerability Data of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia Patients. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001646-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001646-40</a>	Falsche Population
(107)	2007-003331-23	A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study investigating the safety and tolerability of deferiprone in participants with Friedreich's ataxia. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003331-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003331-23</a>	Falsche Population
(108)	2007-007550-66	Lipidic emulsions influence on immune response of pre-term VLBW newborns treated with total parenteral nutrition. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007550-66">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007550-66</a>	Falsche Population
(109)	2007-007629-32	A PHASE 2, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMIZED, INTERNATIONAL, MULTICENTER STUDY OF ORAL TAC 101 AS SECOND LINE TREATMENT IN PATIENTS WITH ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA WHO RECEIVED SO [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007629-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007629-32</a>	Falsche Population
(110)	2007-007752-34	A Phase II open-label extension study to obtain long-term safety, tolerability and efficacy data of Idebenone in the treatment of Duchenne Muscular Dystrophy. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007752-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007752-34</a>	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(111)	2008-003360-19	Etude de l'effet de la pioglitazone dans l'ataxie de Friedreich : étude "preuve de concept". EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003360-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003360-19</a>	Falsche Population
(112)	2009-012037-30	A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Idebenone in 10 – 18 Year Old Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012037-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012037-30</a>	Falsche Population
(113)	2009-014263-40	A Phase 2a, Double Blind, Randomized, Placebo-controlled, 28 day, Two-arm, Parallel Group Study of A0001 in Patients with the A3243G Mitochondrial DNA Point Mutation and Evidence of Impaired Mitoch [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014263-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014263-40</a>	Falsche Population
(114)	2010-022229-13	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of the Safety and Efficacy of Farletuzumab in combination with Carboplatin and Paclitaxel or Docetaxel Followed by Pemetrexed in Chemotherapy n [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022229-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022229-13</a>	Falsche Population
(115)	2010-023388-16	A Phase IIIb Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study of Patient Reported Outcomes in Friedreich's Ataxia Patients after withdrawal from Treatment with Idebenone (PROTI Study). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023388-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023388-16</a>	Falsche Population
(116)	2011-001034-42	A single visit, observational, follow-up study of Patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy following participation in SNT-II-003 trial. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001034-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001034-42</a>	Keine RCT



#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(117)	2012-003315-63	RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, STUDY OF EFFECTIVENESS, TOLERABILITY AND SAFETY OF THERAPY WITH AMANTADINE IN DEGENERATIVE ATAXIAS. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003315-63">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003315-63</a>	Falsche Population
(118)	2012-005021-76	A Phase 2A Randomized, Placebo Controlled Trial of EPI-743 in Children with Rett Syndrome. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005021-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005021-76</a>	Falsche Population
(119)	2015-004405-16	External Natural History Controlled, open-Label Intervention Study to Assess the Efficacy and Safety of Long-Term Treatment with Raxone® in Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004405-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004405-16</a>	Keine RCT
(120)	2016-000602-10	A Phase III Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Study assessing the Efficacy, Safety and Tolerability of Idebenone in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy Receiving Glucocorticoid Ste [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000602-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000602-10</a>	Falsche Population
(121)	2016-004724-34	A Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Randomized Study Of Pracinostat In Combination With Azacitidine In Patients $\geq 18$ Years With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Unfit F [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004724-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004724-34</a>	Falsche Population
(122)	2017-004279-30	A Phase III Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Idebenone in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) who completed the SIDEROS study. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004279-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004279-30</a>	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(123)	2019-000991-41	Daratumumab combined with Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone for the Treatment of Multiple Myeloma Patients Presenting with Extramedullary Disease. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000991-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000991-41</a>	Falsche Population
(124)	2019-001493-28	Raxone® treatment for patients with dominant optic atrophy due to OPA1 gene mutation. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001493-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001493-28</a>	Falsche Population
(125)	2019-003028-19	Clinical-instrumental definition of the phenotypic spectrum, response to treatment and natural history in Pearson and Kearns-Sayre syndrome. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003028-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003028-19</a>	Falsche Population
(126)	2020-005299-36	A 2-part Clinical Study Including a First-in-Human, Open-label, Single Ascending Dose Part (Phase 1) Followed by a Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Part (Phase 2) to Evaluate the Efficacy [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005299-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005299-36</a>	Falsche Population

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Register	Trefferzahl Anhang 4-B4	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D4	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-73
clinicaltrials.gov	48	54 (Position 1 – 54)	4
ICTRP	46	39 (Position 55 – 93)	7
EU-CTR	26	23 (Position 94 – 116)	3
<b>Summe</b>	$\Sigma=130$	$\Sigma=116$	$\Sigma=14$

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
(1)	NCT0360 3288	Phase III Study With Idebenone in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy (SIDEROS-E). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03603288">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03603288</a>	Falsche Population
(2)	NCT0130 3406	Patient Reported Outcomes in Friedreich's Ataxia Patients After Withdrawal From Treatment With Idebenone (PROTI). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01303406">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01303406</a>	Falsche Population
(3)	NCT0102 7884	Phase III Study of Idebenone in Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027884">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027884</a>	Falsche Population
(4)	NCT0466 9158	Study of Oral Idebenone to Treat Non-Alcoholic Steatohepatitis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04669158">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04669158</a>	Falsche Population
(5)	NCT0415 1472	Idebenone for the Preventive Treatment of Migraine. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04151472">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04151472</a>	Falsche Population
(6)	NCT0343 3807	Expanded Access Program for Idebenone in Participants With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433807">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433807</a>	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(7)	NCT00950248	Clinical Trial of Idebenone in Primary Progressive Multiple Sclerosis (IPPoMS). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950248">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950248</a>	Falsche Population
(8)	NCT03727295	Idebenone Treatment of Early Parkinson's Diseasesymptoms. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03727295">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03727295</a>	Falsche Population
(9)	NCT02887443	A Study to Assess the Potential for Pre-systemic Inhibition of CYP3A by Idebenone Using Midazolam as a Substrate. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02887443">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02887443</a>	Falsche Population
(10)	NCT00993967	Long-Term Safety and Tolerability of Idebenone in Friedreich's Ataxia Patients (MICONOS Extension). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993967">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993967</a>	Falsche Population
(11)	NCT00229632	Idebenone to Treat Friedreich's Ataxia. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00229632">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00229632</a>	Falsche Population
(12)	NCT00887562	Study of Idebenone in the Treatment of Mitochondrial Encephalopathy Lactic Acidosis & Stroke-like Episodes. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00887562">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00887562</a>	Falsche Population
(13)	NCT04381091	Expanded Access Program for Idebenone in Patients With Leber's Hereditary Optic Neuropathy Who Completed the LEROS Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04381091">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04381091</a>	Keine Ergebnisse verfügbar
(14)	NCT00697073	Study to Assess the Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697073">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697073</a>	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(15)	NCT00758225	Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Idebenone in Duchenne Muscular Dystrophy (DELPHI Extension). ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00758225">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00758225</a>	Falsche Population
(16)	NCT00905268	A Study of Efficacy, Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia (FRDA) Patients. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00905268">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00905268</a>	Falsche Population
(17)	NCT01854359	Idebenone for Primary Progressive Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854359">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854359</a>	Falsche Population
(18)	NCT02814019	A Phase III Double-blind Study With Idebenone in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) Taking Glucocorticoid Steroids. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02814019">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02814019</a>	Falsche Population
(19)	NCT04152655	A Study of Efficacy and Safety of Idebenone vs. Placebo in Prodromal Parkinson Disease. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04152655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04152655</a>	Falsche Population
(20)	NCT00537680	Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537680">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537680</a>	Falsche Population
(21)	NCT04534023	A Clinical Study of the Efficacy of Idebenone in the Treatment of iRBD Into Synucleinopathies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04534023">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04534023</a>	Falsche Population
(22)	NCT00654784	Efficacy and Tolerability of Idebenone in Boys With Cardiac Dysfunction Associated With Duchenne Muscular Dystrophy. ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00654784">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00654784</a>	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(23)	NCT00078481	Phase 1 Trial of Idebenone to Treat Patients With Friedreich's Ataxia. ClinicalTrials.gov. 2008. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078481">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078481</a>	Falsche Population
(24)	NCT01495715	Study With Idebenone in Patients With Chronic Vision Loss Due to Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01495715">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01495715</a>	Keine Ergebnisse verfügbar
(25)	NCT00015808	Safety Study of Idebenone to Treat Friedreich's Ataxia. ClinicalTrials.gov. 2006. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00015808">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00015808</a>	Falsche Population
(26)	NCT04071639	Symptomatic Therapy for Patients With Huntington's Disease. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071639">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071639</a>	Falsche Population
(27)	NCT05146518	Inclusive, Supportive and Dignified Maternity Care in Public Health Systems. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05146518">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05146518</a>	Falsche Intervention
(28)	NCT00224640	Iron-Chelating Therapy and Friedreich Ataxia. ClinicalTrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00224640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00224640</a>	Falsche Population
(29)	NCT00746850	Harmonic in Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis. ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00746850">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00746850</a>	Falsche Population
(30)	NCT04681326	Prophylactic Implantation of Biologic Mesh in Peritonitis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04681326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04681326</a>	Falsche Population
(31)	NCT00601809	(Gastrografin Use in Small Bowel Obstruction Caused by Adherences). ClinicalTrials.gov. 2008. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00601809">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00601809</a>	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(32)	NCT01568658	Genetic and Physical Study of Childhood Nerve and Muscle Disorders. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568658">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568658</a>	Falsche Population
(33)	NCT00630513	T.E.A. Study Three Days Ertapenem Versus Three Days Ampicillin- Sulbactam. ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630513">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630513</a>	Falsche Population
(34)	NCT01126281	Efficacy and Safety of Floseal for the Haemostasis During Laparoscopic Cholecystectomy in Acute Cholecystitis (GLA). ClinicalTrials.gov. 2010. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01126281">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01126281</a>	Falsche Population
(35)	NCT03678298	Italian Register for the Study of Complicated Intra-Abdominal Infections. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03678298">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03678298</a>	Falsche Population
(36)	NCT04239495	Muscle Ageing Sarcopenia Study Lifecourse (MASS Lifecourse). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04239495">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04239495</a>	Falsche Population
(37)	NCT02520492	Non Invasive Measurements of Intracranial Pressure in Patients With Malignant Glioma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02520492">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02520492</a>	Falsche Population
(38)	NCT04829032	GOODBYE HARTMANN TRIAL: 100 YEARS OF HARTMANN'S PROCEDURE. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04829032">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04829032</a>	Falsche Population
(39)	NCT03375476	Evaluation of a Model for Post-Anesthesia Troponin Increase and Heart Injury Estimation. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03375476">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03375476</a>	Falsche Population
(40)	NCT03014908	Metabolic Profiling of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014908">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014908</a>	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(41)	NCT03014856	Metabolic Phenotypes in Childhood Obesity. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014856">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014856</a>	Falsche Population
(42)	NCT03811782	Effect of Single-task, Dual-task and Analogy Training During Gait Rehabilitation. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03811782">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03811782</a>	Falsche Population
(43)	NCT03040284	Non Invasive Measurements of Intracranial Pressure After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03040284">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03040284</a>	Falsche Population
(44)	NCT02418806	Group Therapy for Caregivers of Alzheimer's Disease Patients in Spanish Elderly Persons Centres. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418806">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418806</a>	Falsche Population
(45)	NCT04747990	coMpliAance With evideNce-based cliniCal Guidelines in the managemenT of Acute biliarY pancreAtitis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04747990">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04747990</a>	Falsche Population
(46)	NCT02382770	International Register of Open Abdomen. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02382770">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02382770</a>	Falsche Intervention
(47)	NCT01628380	Phase 3 Trial Evaluating Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Upfront Treatment of Stage IIIC Epithelial Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01628380">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01628380</a>	Falsche Population
(48)	NCT05018299	Evaluate the Efficacy and Safety of FB704A in Adult With Severe Asthma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05018299">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05018299</a>	Falsche Population
(49)	NCT05115474	Study of Screening Brain MRIs in Stage IV Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05115474">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05115474</a>	Falsche Population



#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(50)	NCT04923542	Stereotactic Radiation & Abemaciclib in the Management of HR+/HER2- Breast Cancer Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923542">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923542</a>	Falsche Population
(51)	NCT04588545	Radiation Therapy Followed by Intrathecal Trastuzumab/Pertuzumab in HER2+ Breast Leptomeningeal Disease. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04588545">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04588545</a>	Falsche Population
(52)	NCT05064085	Capecitabine In Combination With Cemiplimab In Patient With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05064085">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05064085</a>	Falsche Population
(53)	NCT04069468	Non-Interventional Registry Study to Evaluate the Effectiveness of TheraSphere® in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma (HCC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04069468">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04069468</a>	Falsche Population
(54)	NCT04663893	Peri-Implant and Peri-Prosthetic Fractures: Epidemiology, Morbidity, Mortality, Treatment and Outcome Analysis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04663893">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04663893</a>	Falsche Population
<b>ICTRP</b>			
(55)	ACTRN12621000826842	Idebenone versus placebo in dominant optic atrophy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12621000826842">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12621000826842</a>	Falsche Population
(56)	ChiCTR1800017395	Clinical research about neuroprotection of idebenone on rapid eye movement sleep behaviour disorder. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800017395">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800017395</a>	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(57)	ChiCTR1800018478	Effects of idebenone on cerebral glucose metabolism in patients with mild Alzheimer's disease: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018478">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018478</a>	Falsche Population
(58)	ChiCTR1900020743	Clinical Observation for the Therapeutic Effect of Idebenone Combined Therapy on Parkinson's Disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900020743">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900020743</a>	Falsche Population
(59)	ChiCTR2100042892	A study of idebenone in patients with asymptomatic carotid plaque and stenosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled single-center clinical trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042892">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042892</a>	Falsche Population
(60)	ChiCTR-IPR-17010316	A Multi-center, Randomized, Double Blinding, Placebo-Controlled Clinical Trial of Idebenone in the Treatment of Periodic Paralysis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17010316">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17010316</a>	Falsche Population
(61)	ChiCTR-IPR-17013821	A multi-center randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of Idebenone in the treatment of LHON. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17013821">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17013821</a>	Keine Ergebnisse verfügbar
(62)	EUCTR2005-002520-33-BE	A Phase IIa double blind, randomised, placebo controlled, single centre study at the university of Leuven to assess the efficacy and tolerability of idebenone in 10 - 16 year old males with cardiac dysfunction associated with Duchenne Muscular Dystrophy. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002520-33-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002520-33-BE</a>	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(63)	EUCTR2005-004083-22-GB	A Phase III double blind, randomised, placebo-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of idebenone in the treatment of Friedreich's Ataxia patients. - MICONOS. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004083-22-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004083-22-GB</a>	Falsche Population
(64)	EUCTR2007-001646-40-DE	A Phase III Open-Label, Single-Group Extension Study to Obtain Long-Term Safety and Tolerability Data of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia Patients - MICONOS EXTENSION. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001646-40-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001646-40-DE</a>	Falsche Population
(65)	EUCTR2007-007550-66-IT	Lipidic emulsions influence on immune response of pre-term VLBW newborns treated with total parenteral nutrition - ND. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007550-66-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007550-66-IT</a>	Falsche Population
(66)	EUCTR2007-007752-34-BE	A Phase II open-label extension study to obtain long-term safety, tolerability and efficacy data of Idebenone in the treatment of Duchenne Muscular Dystrophy. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007752-34-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007752-34-BE</a>	Falsche Population
(67)	EUCTR2009-012037-30-BE	Hereditary neuromuscular disease. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012037-30-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012037-30-BE</a>	Falsche Population
(68)	EUCTR2010-023388-16-GB	A Phase IIIb Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study of Patient Reported Outcomes in Friedreich's Ataxia Patients after withdrawal from Treatment with Idebenone (PROTI Study) - PROTI. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023388-16-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023388-16-GB</a>	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(69)	EUCTR2016-000602-10-DE	A clinical study to assess how effective and safe is idebenone treatment in patients with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) who are currently receiving Glucocorticoid steroids. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000602-10-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000602-10-DE</a>	Falsche Population
(70)	EUCTR2017-004279-30-GB	A clinical study to assess the long-term safety and efficacy of idebenone treatment in patients with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) who completed the SIDEROS study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004279-30-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004279-30-GB</a>	Falsche Population
(71)	EUCTR2019-001493-28-AT	Raxone® treatment for patients with autosomal dominant optic atrophy (inherited optic nerve disorder). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001493-28-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001493-28-AT</a>	Falsche Population
(72)	NCT00015808	Safety Study of Idebenone to Treat Friedreich's Ataxia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00015808">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00015808</a>	Falsche Population
(73)	NCT00078481	Phase 1 Trial of Idebenone to Treat Patients With Friedreich's Ataxia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00078481">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00078481</a>	Falsche Population
(74)	NCT00229632	Idebenone to Treat Friedreich's Ataxia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00229632">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00229632</a>	Falsche Population
(75)	NCT00537680	Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00537680">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00537680</a>	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(76)	NCT00654784	Efficacy and Tolerability of Idebenone in Boys With Cardiac Dysfunction Associated With Duchenne Muscular Dystrophy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00654784">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00654784</a>	Falsche Population
(77)	NCT00697073	Study to Assess the Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00697073">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00697073</a>	Falsche Population
(78)	NCT00758225	Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Idebenone in Duchenne Muscular Dystrophy (DELPHI Extension). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00758225">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00758225</a>	Falsche Population
(79)	NCT00887562	Study of Idebenone in the Treatment of Mitochondrial Encephalopathy Lactic Acidosis & Stroke-like Episodes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00887562">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00887562</a>	Falsche Population
(80)	NCT00905268	A Study of Efficacy, Safety and Tolerability of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia (FRDA) Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00905268">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00905268</a>	Falsche Population
(81)	NCT00950248	Clinical Trial of Idebenone in Primary Progressive Multiple Sclerosis (IPPoMS). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00950248">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00950248</a>	Falsche Population
(82)	NCT01495715	Study With Idebenone in Patients With Chronic Vision Loss Due to Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01495715">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01495715</a>	Keine Ergebnisse verfügbar

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(83)	NCT01854359	Idebenone for Primary Progressive Multiple Sclerosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01854359">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01854359</a>	Falsche Population
(84)	NCT02887443	A Study to Assess the Potential for Pre-systemic Inhibition of CYP3A by Idebenone Using Midazolam as a Substrate. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02887443">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02887443</a>	Falsche Population
(85)	NCT03433807	Expanded Access Program for Idebenone in Participants With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03433807">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03433807</a>	Falsche Population
(86)	NCT03603288	Phase III Study With Idebenone in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy (SIDEROS-E). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03603288">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03603288</a>	Falsche Population
(87)	NCT03727295	Idebenone Treatment of Early Parkinson's Diseasesymptoms. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03727295">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03727295</a>	Falsche Population
(88)	NCT04071639	Symptomatic Therapy for Patients With Huntington's Disease. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04071639">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04071639</a>	Falsche Population
(89)	NCT04151472	Idebenone for the Preventive Treatment of Migraine. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04151472">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04151472</a>	Falsche Population
(90)	NCT04152655	A Study of Efficacy and Safety of Idebenone vs. Placebo in Prodromal Parkinson Disease. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04152655">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04152655</a>	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(91)	NCT04381091	Expanded Access Program for Idebenone in Patients With Leber's Hereditary Optic Neuropathy Who Completed the LEROS Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04381091">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04381091</a>	Keine Ergebnisse verfügbar
(92)	NCT04534023	A Clinical Study of the Efficacy of Idebenone in the Treatment of iRBD Into Synucleinopathies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04534023">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04534023</a>	Falsche Population
(93)	NCT04669158	Study of Oral Idebenone to Treat Non-Alcoholic Steatohepatitis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04669158">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04669158</a>	Falsche Population
<b>EU-CTR</b>			
(94)	2005-002520-33	A Phase IIa double blind, randomised, placebo controlled, single centre study at the university of Leuven to assess the efficacy and tolerability of idebenone in 10 - 16 year old males with cardiac [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002520-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002520-33</a>	Falsche Population
(95)	2005-004083-22	A Phase III double blind, randomised, placebo-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of idebenone in the treatment of Friedreich's Ataxia patients.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004083-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004083-22</a>	Falsche Population
(96)	2005-005938-12	Eine offene, nicht randomisierte, einarmige Pilotstudie zur Beurteilung der Wirksamkeit von Erythropoetin bei Friedreich Ataxie.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005938-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005938-12</a>	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(97)	2007-001108-19	Master protocol for mantle cell lymphoma. A multicenter phase II trial testing Everolimus ( RAD001) for the treatment of patients with relapsed or therapy resistant mantle cell lymphoma. Protocol S [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001108-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001108-19</a>	Falsche Population
(98)	2007-001646-40	A Phase III Open-Label, Single-Group Extension Study to Obtain Long-Term Safety and Tolerability Data of Idebenone in the Treatment of Friedreich's Ataxia Patients. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001646-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001646-40</a>	Falsche Population
(99)	2007-003331-23	A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study investigating the safety and tolerability of deferiprone in participants with Friedreich's ataxia. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003331-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003331-23</a>	Falsche Population
(100)	2007-007550-66	Lipidic emulsions influence on immune response of pre-term VLBW newborns treated with total parenteral nutrition. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007550-66">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007550-66</a>	Falsche Population
(101)	2007-007629-32	A PHASE 2, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMIZED, INTERNATIONAL, MULTICENTER STUDY OF ORAL TAC 101 AS SECOND LINE TREATMENT IN PATIENTS WITH ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA WHO RECEIVED SO [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007629-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007629-32</a>	Falsche Population
(102)	2007-007752-34	A Phase II open-label extension study to obtain long-term safety, tolerability and efficacy data of Idebenone in the treatment of Duchenne Muscular Dystrophy. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007752-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007752-34</a>	Falsche Population



#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(103)	2008-003360-19	Etude de l'effet de la pioglitazone dans l'ataxie de Friedreich : étude "preuve de concept". EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003360-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003360-19</a>	Falsche Population
(104)	2009-012037-30	A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Idebenone in 10 – 18 Year Old Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012037-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012037-30</a>	Falsche Population
(105)	2009-014263-40	A Phase 2a, Double Blind, Randomized, Placebo-controlled, 28 day, Two-arm, Parallel Group Study of A0001 in Patients with the A3243G Mitochondrial DNA Point Mutation and Evidence of Impaired Mitoch [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014263-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014263-40</a>	Falsche Population
(106)	2010-022229-13	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of the Safety and Efficacy of Farletuzumab in combination with Carboplatin and Paclitaxel or Docetaxel Followed by Pemetrexed in Chemotherapy n [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022229-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022229-13</a>	Falsche Population
(107)	2010-023388-16	A Phase IIIb Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study of Patient Reported Outcomes in Friedreich's Ataxia Patients after withdrawal from Treatment with Idebenone (PROTI Study). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023388-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023388-16</a>	Falsche Population
(108)	2012-003315-63	RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, STUDY OF EFFECTIVENESS, TOLERABILITY AND SAFETY OF THERAPY WITH AMANTADINE IN DEGENERATIVE ATAXIAS. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003315-63">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003315-63</a>	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(109)	2012-005021-76	A Phase 2A Randomized, Placebo Controlled Trial of EPI-743 in Children with Rett Syndrome. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005021-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005021-76</a>	Falsche Population
(110)	2016-000602-10	A Phase III Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Study assessing the Efficacy, Safety and Tolerability of Idebenone in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy Receiving Glucocorticoid Ste [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000602-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000602-10</a>	Falsche Population
(111)	2016-004724-34	A Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Randomized Study Of Pracinostat In Combination With Azacitidine In Patients $\geq 18$ Years With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Unfit F [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004724-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004724-34</a>	Falsche Population
(112)	2017-004279-30	A Phase III Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Idebenone in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) who completed the SIDEROS study. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004279-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004279-30</a>	Falsche Population
(113)	2019-000991-41	Daratumumab combined with Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone for the Treatment of Multiple Myeloma Patients Presenting with Extramedullary Disease. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000991-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000991-41</a>	Falsche Population
(114)	2019-001493-28	Raxone <sup>®</sup> treatment for patients with dominant optic atrophy due to OPA1 gene mutation. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001493-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001493-28</a>	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(115)	2019-003028-19	Clinical-instrumental definition of the phenotypic spectrum, response to treatment and natural history in Pearson and Kearns-Sayre syndrome. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003028-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003028-19</a>	Falsche Population
(116)	2020-005299-36	A 2-part Clinical Study Including a First-in-Human, Open-label, Single Ascending Dose Part (Phase 1) Followed by a Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Part (Phase 2) to Evaluate the Efficacy [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.01.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005299-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005299-36</a>	Falsche Population

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-155 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-155 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-155 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RHODOS

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Ziel</u></p> <p>Die Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Idebenon im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung von Patienten mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie.</p> <p><u>Hypothese</u></p> <p>Die Überlegenheit von Idebenon gegenüber Placebo wurde durch Testen der folgende Nullhypothese (H0) gegen die alternative Hypothese (Ha) ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• H0: Es gibt keinen Unterschied beim Endpunkt „beste Verbesserung der logMAR Sehschärfe“ für Patienten, behandelt mit Idebenon im Vergleich zu Placebo.</li> <li>• Ha: Es gibt einen Unterschied in beste Verbesserung der logMAR Sehschärfe für Patienten, behandelt mit Idebenon im Vergleich zu Placebo.</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie RHODOS ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte parallele Studie, durchgeführt in drei Zentren. Die Patienten wurden im Verhältnis 2 : 1 auf Idebenon 900 mg/Tag und Placebo für 24 Wochen randomisiert.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Amendment 1 (08 August 2006)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fixation gesteuerte Perimetriebewertung sollte nur an entsprechend ausgestatteten Standorten durchgeführt werden</li> <li>• Auswertung der allgemeinen Energieniveaus von Patienten mit der Hilfe der Energie Level VAS</li> <li>• Messänderung des sekundären Endpunkts im Gesichtsfeld zwischen Studienbeginn und Woche 24 zusätzlich zu Änderung zwischen Studienbeginn und Woche 36</li> <li>• Klarstellung, dass Screening ophthalmologische Verfahren zur Bestätigung der Diagnose LHON enthalten könnte</li> <li>• Klarstellung der Bewertung der Sehschärfe</li> <li>• Änderung des Zeitfensters für Visite 6/Follow-up auf ±10 Tage</li> <li>• Klarstellung, dass alles versucht werden soll, um den Grund des Austritts zu dokumentieren, wenn ein Patient aus der Studie aussteigt</li> <li>• Klarstellung der Dokumentation von Nebenwirkungen und die Berichterstattung von schweren Nebenwirkungen</li> <li>• Klarstellung der Vitalzeichen-Messungen und</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>EKG-Bewertung</p> <p><b>Amendment 2 (06 Dezember 2006)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung der Bewertung der Sehschärfe und Entfernung dieser ab Visite 6</li> <li>• Entfernung von Bewertung des Gesichtsfelds ab Visite 1 und Visite 6</li> <li>• Vitalparameter sollen nur in sitzender Position gemessen werden</li> <li>• Einführung der Möglichkeit der nicht Wiederholung bestimmter Bewertungen, wenn Screening- und Studienbeginn-Visite in einem Zeitraum von 6 Tagen erfolgen</li> <li>• Veranlasste Korrektur der Terminologie genutzt für Studienbeginn-Visite am Tag 1 statt Tag 0</li> <li>• Modifikation des Zeitfensters für Follow-up Visite 6 zu „Visite 5 plus 30 – 40 Tage“</li> <li>• Klarstellung der Ausschlusskriterium 2: Behandlung mit Coenzym Q10 oder Idebenon 3 Monate vor Studienbeginn</li> <li>• Beseitigung von Ausschlusskriterium 3: aktuell vorliegender Diabetes mellitus</li> <li>• Beseitigung der Prothrombin-Zeit von der Laboruntersuchungen</li> </ul> <p><b>Amendment 3 (25 Juli 2007)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des primären Zielkriteriums der Studie - die Untersuchung des Potenzials von Idebenon zur Verbesserung der Sehleistung</li> <li>• Modifikation des sekundären Zielkriteriums in "In LHON-Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden, mit einem Auge noch weniger betroffen als logMAR 0,5, festzustellen, ob die Verabreichung von Idebenon weiterer Sehverlust in diesem Auge mindern kann“ statt "Festzustellen, ob die Verabreichung von Idebenon bei Patienten mit LHON aufgetreten in den letzten drei Monaten die Sehfunktion des zuerst stark betroffenen Auges verbessern kann</li> <li>• Behandlungsdauer der Studie modifiziert zu 24 Wochen statt 36 Wochen</li> <li>• Rationale der Studie aktualisiert im Einklang mit den angepassten Zielkriterien</li> <li>• Primärer Endpunkt modifiziert im Einklang mit den angepassten Zielkriterien zu „Beste Verbesserung der logMAR Sehschärfe zwischen Studienbeginn und Woche 24 im rechten oder linken Auge“</li> <li>• Einführung eines neuen sekundären Endpunkts: <i>Änderung in der besten logMAR Sehschärfe der Patienten zwischen Studienbeginn und Woche 24,</i></li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>um den neuen primären Endpunkt zu ergänzen und um einen Endpunkt mit klinischer und praktischer Relevanz für den Patienten zu bieten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere sekundäre Endpunkte überarbeitet im Einklang mit dem angepassten Zielkriterium</li> <li>• Änderungen der Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entfernung der Einschlusskriterien in Bezug auf: Fortschreiten der Krankheit in am wenigsten betroffenen Auge auf logMAR 0,4 oder mehr; aktuelle neuromuskuläre Krankheit; Vorhandensein oder Vorgeschichte von thrombo-embolischer Erkrankung</li> <li>• Einführung neuer Einschlusskriterien Einschluss von Patienten mit beeinträchtigteter Sehschärfe auf mindestens einem Auge aufgrund LHON und Patienten mit Beginn des visuellen Verlustes aufgrund LHON fünf Jahren oder weniger vor Studienbeginn</li> <li>• Modifikation des Einschlusskriterium Alter, Einschluss von Patienten von 14 bis 65 Jahren statt von 16 bis 65 Jahren</li> </ul> </li> <li>• Änderungen der Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entfernung der Ausschlusskriterien bezüglich: Fortschreiten der Krankheit im am wenigsten betroffenen Auge logMAR 0,4 oder mehr; aktuelle neuromuskuläre Erkrankung; Vorhandensein oder Vorgeschichte von thrombo-embolischer Erkrankung</li> </ul> </li> <li>• Modifikationen der Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• wöchentlicher Alkoholkonsum erhöht sich auf 35 Einheiten für Männer und 24 Einheiten für Frauen</li> <li>• Behandlung mit Coenzym Q 10 oder Idebenon zu 1 Monat vor Studienbeginn</li> <li>• Drogenmissbrauch modifiziert zu bestehendem Drogenmissbrauch statt Vorgeschichte von Drogenmissbrauch</li> <li>• Zulässige Werte von AST, ALT oder Kreatinin modifiziert zu 2-fach der oberen Normgrenze statt 1,5-fach</li> </ul> </li> <li>• Entfernung der Fixation gesteuerte Perimetrie-Bewertung mit Nidek MP-1</li> <li>• Einführung einer weiteren Visite nach 4 Wochen Behandlung (neue Visite 3)</li> <li>• Zusätzliche Bewertung der Sehschärfe bei Visite 6</li> <li>• Änderung des Zuordnungsverhältnisses von Idebenon und Placebo von 1 : 1 zu 2 : 1</li> <li>• Erhöhung der Fallzahl von 60 auf 84 Patienten</li> <li>• Entfernung der Erwähnung der</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verlängerungsstudie gemäß dem informativen Charakter der Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entfernung der Interimanalyse wegen des Potentials des Wegfalls der Studie</li> <li>• Überwachungszeit für das Auftreten von Nebenwirkungen modifiziert zu 28 Tage für Konsistenz mit den anderen Studienprotokollen in anderen Indikationen für Idebenon</li> </ul> <p><b>Amendment 4 (14 März 2008)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Bewertung der retinalen Nervenfaserschichtdicke soll bei allen Patienten und nicht nur in einer Untergruppe durchgeführt werden</li> <li>• Hinzufügen des dritten Studienort in Montreal, Kanada und von BARC Central Laboratory in den USA für diesen Studienort</li> <li>• Namensänderung von CRO von Hesperion Ltd zu Averion International AG</li> <li>• Hinzufügen einer Verlängerungsstudie (siehe Amendment 5)</li> <li>• Möglichkeit der Speicherung von Pharmakokinetik-Proben bei -20 °C statt -80 °C</li> </ul> <p><b>Amendment 5 (09 Mai 2008)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Genmutation-Nomenklatur angeglichen aufgrund der Konsistenz</li> <li>• Entfernung der Erweiterungsstudie im Anschluss an der Stellungnahme des Ausschusses der Ethikkommission und der zuständigen Behörden zum Amendment 4</li> </ul> <p><b>Amendment 6 (15 Oktober 2008)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangerschaftsverhütung in den klinischen Studien von Idebenon durch Implementierung zusätzlicher Maßnahmen, um das Risiko von intra-utero Exposition gegenüber der Studienmedikation zu reduzieren</li> <li>• Aktualisierung der Information, die die verwendete Dosis unterstützt</li> <li>• Einführung von zusätzlichen Details bezüglich der Abgabe der Studienmedikation</li> <li>• Klarstellung des Programms bei der Durchführung des Gesichtsfeldtests</li> <li>• Aktualisierung der Sicherheitsbereich und der entsprechenden Kontaktdaten im Protokoll, um neue interne Verfahren und die Zusammenarbeit in der Sicherheit mit neuem externen Partner zu reflektieren</li> <li>• Korrektur der Subgruppenanalyse Population, zuvor fehlte das Stratifikationskriterium „</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Krankheitsgeschichte“</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse-Modell geändert zu ANCOVA (statt ANOVA, Varianzanalyse)</li> <li>• Änderung der CRO für die Überwachung und Projektmanagement</li> </ul> <p><b>Amendment 7 (08 Dezember 2008)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung des Sicherheitsabschnitts in Anlehnung an Amendment 6, um die Konsistenz über dem Lebensdauer des Protokolls sicherzustellen</li> <li>• Korrektur der Gesamtblutvolumen für jede Sicherheitsprobe auf 10 ml</li> <li>• Klarstellung der Verwendung von Begriffen Abweichung und Verstoß im Protokoll</li> <li>• Option zur Dosierungseinstellung der Studienmedikation wurde aufgrund einer Nebenwirkung entfernt, weil es keine Option vor der Amendment 6 war</li> </ul> <p><b>Amendment 8 (14 Februar 2010)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einführung des sekundären Endpunkts Veränderung der besten logMAR Sehschärfe zwischen Studienbeginn und Woche 24 als wichtigster sekundärer Endpunkt, definiert als: Beste Sehschärfe in Woche 24 (bestes Auge in Woche 24) im Vergleich zur besten Sehschärfe beim Studienbeginn (bestes Auge beim Studienbeginn) in Anlehnung an die Empfehlung des CHMP (EMA/CHMP/SAWP/71341/2009)</li> <li>• Einführung der Responderanalyse als sekundärer Endpunkt: Anzahl der Augen/Patienten, bei denen eine Verbesserung der Sehschärfe zwischen Studienbeginn und Woche 24 auftritt</li> <li>• Administrative Änderungen und Einführung des Amendment History section</li> </ul> <p><b>Amendment A (25 April 2008) – standortspezifisch Dr Jacinthe Rouleau, Montreal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einführung von Einschlusskriterium 8 „Verwendung einer zulässigen Methode zur Empfängnisverhütung für Frauen im gebärfähigen Alter“</li> <li>• Schwangerschaftstests sollen an allen Studienvisiten statt nur bei Visite 1 und 2 durchgeführt werden</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden/Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnose LHON</li> <li>• Alter zwischen 14 und 65 Jahren</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewicht <math>\geq 45</math> kg</li> <li>• Beeinträchtigung der Sehschärfe auf mindestens ein Auge durch LHON</li> <li>• Beginn der visuellen Beeinträchtigung durch LHON innerhalb von 5 Jahren beim Studienbeginn</li> <li>• Bestätigung einer 11778G&gt;A, 14484T&gt;C oder 3460G&gt;A mtDNA-Mutation mit &gt;60 % im Blut</li> <li>• Keine Erklärung der visuellen Beeinträchtigung außer LHON</li> <li>• Negativer Schwangerschaftsurintest bei der Screening und Studienbeginn für Frauen im gebärfähigen Alter</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit Coenzym Q10 oder Idebenon innerhalb eines Monats vor dem Studienbeginn</li> <li>• Schwangerschaft und/oder Stillzeit</li> <li>• Wöchentlicher Alkoholkonsum 35 Einheiten (Männer) oder 24 Einheiten (Frauen)</li> <li>• Gegenwärtiger Drogenmissbrauch</li> <li>• Klinisch signifikante Anomalitäten von einschließlich klinischer Hämatologie oder Biochemie, aber nicht beschränkt auf Steigung von mehr als 2-fache der Obergrenze des Normalbereichs von AST, ALT und Kreatinin</li> <li>• Teilnahme an einer anderen klinischen Studie jegliches Prüfpräparats innerhalb von 3 Monaten vor dem Studienbeginn</li> <li>• Andere Faktoren, welche nach Ansicht der Prüfer die Patienten vor dem Eintritt in die Studie ausschließen</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	3 Studienzentren in Deutschland, Großbritannien und Kanada
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Eine Follow-up-Visite wurde 28 bis 35 Tage nach Absetzen des Arzneimittels durchgeführt.</p> <p>Die Patienten besuchten die Klinik für sechs ambulante Visiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening-Visite innerhalb von 4 Wochen nach der Randomisierung,</li> <li>• Randomisierung/Studienbeginn-Visite (Visite 2),</li> <li>• Visite 3 nach 4-wöchiger Behandlung,</li> <li>• Visite 4 nach 12-wöchiger Behandlung,</li> <li>• Visite 5 nach 24-wöchiger Behandlung,</li> <li>• Visite 6 (28 bis 35 Tage nach Absetzen des Arzneimittels)</li> </ul> <p>Während des gesamten 24-wöchigen Behandlungszeitraums haben die Patienten ein Patiententagebuch vervollständigt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bei der Screening-Visite gaben die Patienten deren Einwilligungserklärung und wurden für die Ein-/ Ausschlusskriterien kontrolliert. Deren Anamnese und demografischen Daten wurden aufgezeichnet.</p> <p>Die Sehschärfe (logMAR) wurde bei allen Visiten durch ETDRS-Sehprobentafel bewertet. Andere Wirksamkeitsbewertungen (Sichtfeld, retinale Nervenfaserschichtdicke, Farbkontrastsehen, HRQOL und selbst berichteten allgemeinen Energieniveaus bewertet durch die visuelle Analogskala [VAS]) wurden während Visite 2/Studienbeginn, Visite 3/Woche 4, Visite 4/Woche 12 und Visite 5/Woche 24 (und bei Visite 6 für VAS) durchgeführt. Die Clinical Global Impression of Change (CGIC) wurde bei Visite 3/ Woche 4, Visite 4/Woche 12 und Visite 5/Woche 24 durchgeführt.</p> <p>Die Sicherheit wurde bei jeder Visite durch Auswertung von unerwünschten Ereignissen, körperlicher Untersuchung, Vitalfunktionen, Elektrokardiografie, klinischem Labor, Auswertung der hämatologischen und biochemischen Parameter (Blut- und Urinproben) und Urin-Schwangerschaftstests für Frauen im gebärfähigen Alter bewertet.</p> <p>Die Konzentrationen von Idebenon und sein Metabolit QS10 wurden bei Visite 2/Studienbeginn (vor der Dosierung), Visite 4/Woche 12 und Visite 5/Woche 24 gemessen.</p> <p><b>Idebenon (oral)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2x150 mg dreimal täglich mit der Nahrung, Beginn am Morgen nach der Visite 2/Studienbeginn über 24 Wochen. Die Tagesdosis betrug 900 mg.</li> </ul> <p><b>Placebo (oral)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dreimal täglich mit der Nahrung, Beginn am Morgen nach der Visite 2/Studienbeginn über 24 Wochen</li> </ul>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäres Zielkriterium</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung, ob die Verabreichung von Idebenon die Sehfunktion der Patienten mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie verbessern kann</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung, ob die Verabreichung von Idebenon weiterer Sehverlust in dem Auge mildern kann, wenn beim Studieneintritt das Auge weniger als 0,5 logMAR betroffen ist</li> <li>• Veränderungen in CGIC und in gesundheitsbezogene HRQOL</li> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit nach 24-wöchiger Behandlung mit Idebenon</li> <li>• Untersuchung der Beziehung zwischen retinaler</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Nervenfaserschichtdicke und LHON und ihre Behandlung mit Placebo und Idebenon in beiden Augen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Beziehung zwischen Farbkontrastsehen und LHON und ihre Behandlung mit Placebo und Idebenon in beiden Augen (in einer Untergruppe von Patienten)</li> <li>• Untersuchung der Beziehung zwischen Plasmaspiegel von Idebenon und Messungen der Wirksamkeit und Sicherheit</li> </ul> <p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die beste Verbesserung der Sehschärfe in jeweils einem Auge des Patienten gemessen an der Veränderung in logMAR zwischen Studienbeginn und Woche 24</li> </ul> <p><b>Wichtigster sekundärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Veränderung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen Behandlungsdauer (bestes Auge in Woche 24) im Vergleich zum Studienbeginn (bestes Auge bei Studienbeginn)</li> </ul> <p><b>Weitere sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Augen/Patienten, bei denen eine Verbesserung der Sehschärfe (mindestens 0,2 logMAR) nach 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zum Studienbeginn stattfindet</li> <li>• Veränderung der Sehschärfe des besten Auges des Patienten nach 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zum Studienbeginn</li> <li>• LogMAR Sehschärfe als kontinuierliche Variable in beiden Augen</li> <li>• Bei LHON-Patienten mit einem Auge <math>\leq 0,5</math> logMAR bei Studienbeginn, der Anteil der Patienten, bei denen sich die Sehschärfe in dem ursprünglich am wenigsten betroffenen Auge auf 1,0 logMAR oder mehr verschlechtert</li> <li>• Veränderung der Skotom Region bewertet mit Humphrey™ 24 : 2-Sichtfeldanalyse in beiden Augen als eine kontinuierliche Variable</li> <li>• Veränderung der retinalen Nervenfaserschichtdicke als eine kontinuierliche Variable in beiden Augen</li> <li>• Veränderung in Farbkontrastsehen als eine kontinuierliche Variable in beiden Augen (in einer Untergruppe von Patienten)</li> <li>• CGIC-Veränderung nach 12 und 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zum Studienbeginn</li> <li>• Veränderung der HRQoL gemessen anhand des VF-14-Fragebogens</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der selbst berichteten allgemeinen Energieniveaus gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zum Studienbeginn</li> <li>• Plasmaspiegel von Idebenon verglichen mit den Messungen der Wirksamkeit und Sicherheit</li> </ul> <p><b>Post hoc mit dem überarbeiteten Bericht der Studie eingeschlossene Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in dem primären und Haupt- sekundären Endpunkt</li> <li>• Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von Studienbeginn (Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR für Patienten mit „on-chart“-Sehschärfe zu Studienbeginn, oder eine Verbesserung der „off-chart“-Sehschärfe auf mindestens logMAR 1,6 für Patienten mit off-chart-Sehschärfe zu Studienbeginn)</li> <li>• Anteil der Augen mit einer klinisch relevanten Verbesserung seit Studienbeginn</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung</li> <li>• Effektgröße von Veränderungen bei Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung</li> <li>• Anteil der Patienten, bei denen die beobachtete Verbesserung eine Verbesserung der besten Sehschärfe des Patienten war</li> <li>• Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung vom Nadir der Sehschärfe (schlechteste Sehschärfe seit Studienbeginn)</li> <li>• Anteil der Augen mit klinisch relevanter Verbesserung vom Nadir der Sehschärfe</li> <li>• Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Amendments unter Punkt 3b
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Der Fallzahl wurde auf Basis der folgenden Annahmen berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sehschärfe Änderung <math>-0,05 \pm 0,3</math> logMAR in der Placebo- Gruppe und <math>-0,25 \pm 0,3</math> logMAR im Idebenon-Gruppe.</li> <li>• Null-Hypothese: Es gibt keinen Unterschied in Änderung der Sehschärfe zwischen den beiden Gruppen.</li> <li>• 84 Patienten bieten 80 %ige statistische Aussagekraft, die Null-Hypothese in einem zweiseitigen ungepaarten t-Test auf dem 5 %-Niveau abzuweisen.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Interimsanalysen vorgenommen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde (BIOP AG, Basel, Schweiz) zentralisiert. Die Zuweisungen wurden in zufälliger Reihenfolge erstellt. Jedem randomisierten Patienten wurde die nächste verfügbare Behandlung auf der Randomisierungsliste zugeordnet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach Krankheitsgeschichte und Mutationstyp stratifiziert um eine ausgewogene Vorgehensweise der Zuordnung innerhalb der sechs resultierenden Strata zu gewährleisten. Für jede der sechs Strata wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste mit Blöcken mit Zuweisungen auf Idebenon oder Placebo im richtigen Verhältnis, und in zufälliger Reihenfolge erstellt. Die Blockgröße betrug 6.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)  Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung wurde (BIOP AG, Basel, Schweiz) zentralisiert. Die Zuweisungen wurden in zufälliger Reihenfolge erstellt. Jedem randomisierten Patienten wurde die nächste verfügbare Behandlung auf der Randomisierung Liste zugeordnet. Die Randomisierung wurde nach Krankheitsgeschichte und Mutationstyp stratifiziert um eine ausgewogene Vorgehensweise der Zuordnung innerhalb der sechs resultierenden Strata zu gewährleisten. Der Untersuchungsstandort wurde nur über die Medikament-Kit-Nummer informiert, um sicherzustellen, dass die Verblindung beibehalten wurde. Der Patient und alle bei der Durchführung der Studie beteiligten Personen (Ermittler, Mitarbeiter der Untersuchungsstelle, Monitore und Sponsor) wurden auf die Behandlung verblindet. Die Untersuchungsstandorte, der Sponsor, der Data and Safety Monitoring Board und jedes Auftragsforschungsinstitut (CRO), die an der Studiendurchführung beteiligt waren, wurden mit Code-Break-Karten ausgestattet. Jede Karte wurde mit dem Patienten/Medikamenten-Kit-Nummer markiert und die Behandlungsidentifikation (Idebenon oder Placebo) wurde unter einem Siegel verborgen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde (BIOP AG, Basel, Schweiz) zentralisiert. Die Zuweisungen wurden in zufälliger Reihenfolge erstellt. Jedem randomisierten Patienten wurde die nächste verfügbare Behandlung auf der Randomisierungsliste zugeordnet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die	a) verblindet b) verblindet

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>c) verblindet</p> <p>Die Randomisierung wurde (BIOP AG, Basel, Schweiz) zentralisiert. Die Zuweisungen wurden in zufälliger Reihenfolge erstellt. Jedem randomisierten Patienten wurde die nächste verfügbare Behandlung auf der Randomisierungsliste zugeordnet. Der Untersuchungsstandort wurde nur über die Medikamenten-Kit-Nummer informiert, um sicherzustellen, dass die Verblindung beibehalten wurde. Der Patient und alle bei der Durchführung der Studie beteiligten Personen (Ermittler, Mitarbeiter der Untersuchungsstelle, Monitore und Sponsor) wurden auf die Behandlung verblindet. Die Untersuchungsstandorte, der Sponsor, der Data and Safety Monitoring Board und jede Auftragsforschungsinstitut (CRO), die an der Studiendurchführung beteiligt waren, wurden mit Code-Break-Karten ausgestattet. Jede Karte wurde mit dem Patienten/Medikamenten-Kit-Nummer markiert und die Behandlungsidentifikation (Idebenon oder Placebo) wurde unter einem Siegel verborgen. Die Medikamenten-Kits und Flaschen wurden auf verblindeter Weise mit einer verblindeten Chargennummer beschriftet.</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Die Medikamenten-Kits und Flaschen wurden auf verblindeter Weise mit einer verblindeten Chargennummer beschriftet.</p> <p>Allen Patienten wurde die gleiche Anzahl an Kapseln verabreicht (zwei Tabletten dreimal täglich per os). Die Placebo-Kapseln hatten die gleiche Größe, das gleiche Gewicht und das gleiche Aussehen wie die Idebenon-Kapseln.</p>
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Für die stetigen Variablen wurden der Mittelwert, die Standardabweichung (SD), der Standardfehler (SE), der Median und die Spanne berechnet. Für diskrete Variablen wurden die Anzahl der Werte und der Prozentsatz in jeder Kategorie berechnet.</p> <p>Die Analysen wurden mit SAS<sup>®</sup> Version 8.2 durchgeführt. Für alle Analysen wurden p-Werte sowie zweiseitige 95 % Vertrauensintervalle für Punktschätzungen berichtet. Die statistische Signifikanz wurde für p-Werte unter 5 % erklärt. Für Interaktionstests wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 10 % verwendet.</p> <p><b>Alle Sehschärfe Endpunkte</b></p> <p>Das Analysemodell behandelt fehlenden Daten mittels MMRM. Der Unterschied zwischen den Gruppen wurde unter Verwendung einer Messwiederholung Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Responderanalysen</b></p> <p>Diese Analysen wurden zwischen den Idebenon und Placebo-Gruppen unter Verwendung des Exakten Tests nach Fisher durchgeführt.</p> <p><b>Weitere sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der Skotom Region bewertet mit Humphrey™ 24 : 2-Sichtfeldanalyse in beiden Augen als eine kontinuierliche Variable mittels ANCOVA und Exaktem Test nach Fisher</li> <li>• Veränderung der retinalen Nervenfaserschichtdicke als eine kontinuierliche Variable in beiden Augen mittels ANCOVA und Exaktem Test nach Fisher</li> <li>• Veränderung in Farbkontrastsehen als eine kontinuierliche Variable in beiden Augen (in einer Untergruppe von Patienten) mittels ANCOVA und Exaktem Test nach Fisher</li> <li>• CGIC-Veränderung nach 12 und 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zum Studienbeginn mittels Exaktem Test nach Fisher</li> <li>• Veränderung der HRQoL gemessen anhand des VF-14 Fragebogens mittels ANCOVA</li> <li>• Veränderung der selbst berichteten allgemeinen Energieniveaus gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zum Studienbeginn mittels ANCOVA</li> </ul>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Separate Analyse spezifischer Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutationstyp</li> <li>• Geschichte der Krankheitsbeginn (<math>\leq 1</math> Jahr; <math>&gt; 1</math> Jahr)</li> <li>• Raucherhistorie [hat der Patient jemals geraucht (Ja/Nein), ist der Patient ein aktueller Raucher (Ja/Nein)]</li> </ul> <p>wurden bei dem primären und ausgewählten sekundären Endpunkte durchgeführt. Gruppen können zusammengeführt werden, wenn sie weniger als 8 Patienten enthalten.</p> <p><u>Zusätzliche Analysen wurden in dem ursprünglichen statistischen Analyseplan nicht geplant.</u></p> <p>Mehrere zusätzliche Wirksamkeit-Analysen wurden post hoc durchgeführt einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der primäre und der wichtigste sekundäre Endpunkt als auch die sekundären Endpunkte ‚Anzahl der Patienten bzw. Augen, bei denen eine Besserung der Sehschärfe‘ und ‚Veränderung der Sehschärfe des besten Auges des Patienten nach 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zum Studienbeginn‘ für die Subgruppe der ITT-Population ohne Patienten mit leichten Sehstörungen (definiert als <math>&lt; 1,0</math> logMAR auf</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>beiden Augen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subgruppenanalysen auf der Grundlage <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alter</li> <li>○ Fehlen oder Vorhandensein von diskordanten Sehschärfe beim Studienbeginn (definiert als Patienten mit mindestens 2 Zeilen Unterschied der Sehschärfe (0,2 logMAR) zwischen dem linken und rechten Auge)</li> </ul> </li> <li>• Darüber hinaus wurden einige zusätzliche Endpunkte post hoc mit dem überarbeiteten Bericht über die Studie, einschließlich der Endpunkte mit Nadir wie oben beschrieben, definiert.</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) 85 Patienten Idebenon: 55 Patienten Placebo: 30 Patienten</p> <p>b) 85 Patienten Idebenon: 55 Patienten Placebo: 30 Patienten</p> <p>c) 82 Patienten Idebenon: 53 Patienten Placebo: 29 Patienten</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie startete mit dem ersten Patienten am 07.04.2007 und endete mit dem letzten abgeschlossenen Patienten am 19.02.2010. Follow-up: 28-35 Tage
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

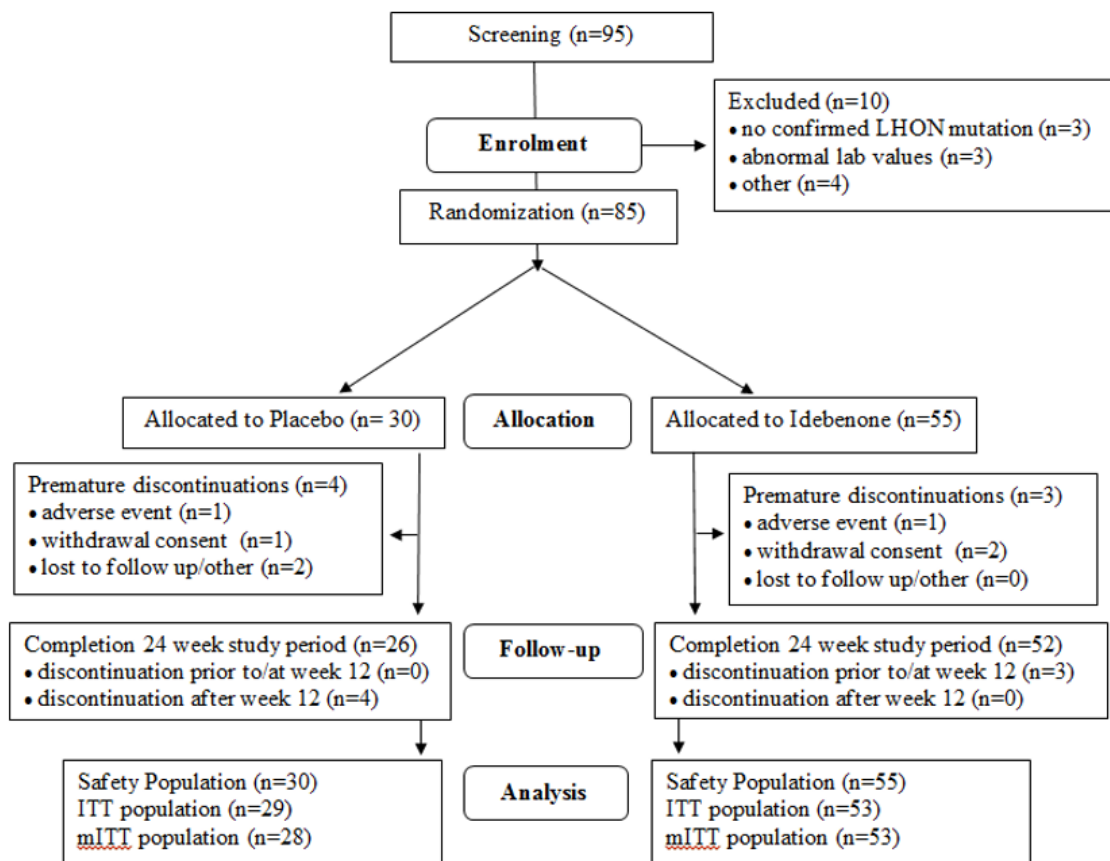


Abbildung 15: Flow-Chart der Studie RHODOS

Tabelle 4-156 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RHODOS-OFU

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
1	<p>Titel</p> <p>Zusammenfassung</p>	<p>Beobachtungs- und Follow-up-Studie mit einzelner Nachuntersuchung für Patienten mit LHON nach Teilnahme an der Studie RHODOS.</p> <p>Die Gruppe der Patienten, die in der Studie RHODOS- von der Idebenon-Behandlung profitierte, hat diesen Vorteil trotz der langen Zeit ohne Therapie beibehalten. Insbesondere die Gruppe der Patienten, die zuvor Idebenon erhalten hatten, wies im Vergleich zu der Gruppe der Patienten, die zuvor Placebo erhalten hatten, immer noch eine durchgängig bessere Sehschärfe auf. Dieses Gesamtergebnis wurde bei allen Endpunkten der Sehschärfe sowie den Subgruppen beobachtet.</p>
	<b>Einleitung</b>	
2	Hintergrund	<p>LHON ist die häufigste der primären mtDNA-Krankheiten. Die geschätzte Prävalenz in Europa liegt bei etwa 2,2 pro 100.000. Über 95 % der europäischen und nordamerikanischen Patienten weisen eine von drei pathogenen mtDNA-Mutationen auf: 11778G&gt;A, 14484T&gt;C und 3460A&gt;G.</p> <p>Die Krankheit führt zu einem fortschreitenden, irreversiblen Verlust der Sehschärfe und zur Erblindung und hat einen dramatischen Einfluss auf die Lebensqualität. Obwohl die Erkrankung sowohl Männer als auch Frauen betreffen kann und sich zu jedem Zeitpunkt zwischen Kindheit und hohem Alter entwickeln kann, tritt LHON typischerweise bei jungen Männern auf, wobei das mittlere Erkrankungsalter bei 24 Jahren liegt. In der akuten Phase kommt es bei den Patienten zunächst zu einem Verlust des Farbensehens auf einem Auge, gefolgt von einer schmerzlosen subakuten Abnahme der zentralen Sehschärfe. Das zweite Auge entwickelt sich in der Regel innerhalb weniger Wochen oder Monate in ähnlicher Weise, und die überwiegende Mehrheit der Patienten ist innerhalb eines Jahres nach Krankheitsbeginn erblindet.</p>
	<b>Methoden</b>	
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	Das einzige Einschlusskriterium war die vorherige Teilnahme an der Studie RHODOS.
4	Intervention	Diese Beobachtungsstudie bestand aus einer einzigen Visite im Anschluss der Studie RHODOS. Es wurde keine Studienmedikation verabreicht.
5	Ziele	<p><u>Primäres Ziel:</u></p> <p>Bestimmung des aktuellen logMAR der Sehschärfe bei LHON-Patienten, die an der Studie RHODOS teilgenommen hatten. Die aktuellen Werte sollten mit denen aus der 2. Untersuchung (Studienbeginn) und denen der 5. Untersuchung (Woche 24) oder der Abschlussuntersuchung der Studie RHODOS verglichen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>werden.</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u> Für die Teilnehmer sollte der aktuelle Status der HRQoL bestimmt werden, um ihn mit Werten der 2. Untersuchung (Studienbeginn) und denen der 5. Untersuchung (Woche 24) oder der Abschlussuntersuchung zu vergleichen.</p> <p>Untersuchung auf Hinweise zur Beeinflussung des natürlichen Verlaufs von LHON durch zwischenzeitlich eingenommene Medikamente</p> <p><u>Tertiäres Ziel:</u> Sammeln von Informationen aller teilnehmenden Patienten bezüglich des natürlichen Krankheitsverlaufs von Erkrankungsbeginn über die Studie SNT-II- 003 hinweg.</p>
6	Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung)	<p><u>Primärer Endpunkt</u> Veränderung der besten Sehschärfe</p> <p>Zu jedem Zeitpunkt (in der Studie RHODOS und der Follow-Up-Studie) wurde das Auge mit der besten Sehschärfe ausgesucht.</p> <p>Für Patienten mit besonders schwacher Sehleistung wurden die folgenden Regeln angewandt, um numerische oder semi-quantitative (off-chart) logMAR-Werte zu erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Counting Fingers (CF): logMAR 2,0</li> <li>• Hand Motion (HM): logMAR 2,3</li> <li>• Light Perception (LP): logMAR 2,6.</li> </ul> <p>Veränderungen von Studienbeginn SNT-II- 003 zu jeder Untersuchung wurden für beide Behandlungsgruppen auf Basis des MMRM kalkuliert. Des Weiteren wurde die Veränderung von Woche 24 zur Nachuntersuchung berechnet. Es wurden sowohl Veränderungen innerhalb der Gruppen als auch zwischen ihnen bewertet.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der Sehschärfe beider Augen im Vergleich zu den Ergebnissen aus der 2. Untersuchungen/Studienbeginn und der 5. Untersuchungen/Woche 24 oder der letzten Untersuchung aus der RHODOS Studie</li> <li>• Veränderung der Sehschärfe des besten Auges eines Patienten im Vergleich mit den Ergebnissen aus der 2. Untersuchungen/Studienbeginn und der 5. Untersuchungen/Woche 24 oder der letzten Untersuchung aus der RHODOS-Studie</li> <li>• Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewertet mit dem Fragebogen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>VF-14 im Vergleich zum Studienbeginn (Studienbeginn) und Woche 24 oder Studienende von der Studie RHODOS</p> <p><u>Tertiärer Endpunkt:</u> Beschreibende Krankengeschichte der Veränderungen seit Erkrankungsbeginn von LHON</p>
7	Fallzahlbestimmung	Überlegungen zur Fallzahl waren für diese Beobachtungsstudie nicht relevant. Die Fallzahl basierte ausschließlich auf der Anzahl der in die Studie RHODOS aufgenommenen Patienten.
8	Zuordnungsmethode	Die Auswahl und Zuordnung der Patienten richtete sich nach den Entscheidungen, die für die randomisierte kontrollierte Studie RHODOS getroffen wurden, d. h. LHON-Patienten mit einer Sehbehinderung von bis zu fünf Jahren zu Beginn der Studie RHODOS.
9	Verblindung	Es handelt sich um ein offenes Studiendesgin. Es fand keine Verblindung statt.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	<p>Die Veränderung in „Beste Verbesserung der Schärfe“ verglichen zu Studienbeginn und Woche 24 oder letzte Untersuchung der Studie RHODOS wurde mittels MMRM analysiert</p> <p>Das Modell umfasste den Studienbeginn-Wert aus der Studie RHODOS als Kovariate. Feste Faktoren bildeten die Stratifikationsfaktoren der Studie RHODOS (mtDNA Mutationen, Zeit seit Erkrankungsbeginn, Untersuchung, Behandlungsgruppe und Interaktion zwischen Untersuchung und Behandlungsgruppe).</p> <p>Die Response-Daten umfassten alle post-Studienbeginn-Untersuchungen der SNT-II-003 (Wochen 4, 12 und 24) und der Nachuntersuchung.</p>
	<b>Resultate</b>	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flowchart
13	Aufnahme/Rekrutierung	Die Studie startete mit dem ersten Patienten am 21.09.2011 und endete mit dem letzten abgeschlossenen Patienten am 16.11.2011.
a: TREND-Statement <a href="http://www.cdc.gov/trendstatement">www.cdc.gov/trendstatement</a>		

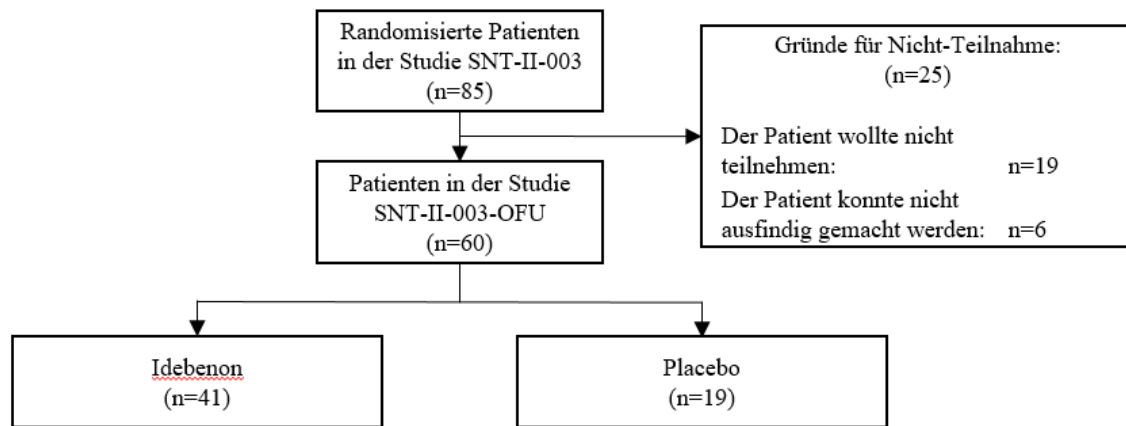


Abbildung 16: Flow-Chart der Studie RHODOS-OFU

OFU: Open-Label Follow-Up

Tabelle 4-157 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LEROS

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
1	<p>Titel</p> <p>Zusammenfassung</p>	<p>Historisch kontrollierte, offene Interventionsstudie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Langzeitbehandlung mit Idebenon bei Patienten mit LHON.</p> <p>Die Studie LEROS hat den primären Endpunkt erreicht. In einer Population von LHON-Patienten mit einer genetisch bestätigten mtDNA-Mutation, die innerhalb von 5 Jahren nach Auftreten der Symptome mit einer Therapie begannen, kann Idebenon 900 mg/Tag dazu beitragen, eine weitere Verschlechterung der Sehschärfe zu verhindern und/oder helfen, verlorene Sehschärfe wiederherzustellen in signifikanter und klinisch relevanter Weise im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe von unbehandelten LHON-Patienten.</p>
	<b>Einleitung</b>	
2	Hintergrund	<p>LHON ist die häufigste der primären mtDNA-Krankheiten. Die geschätzte Prävalenz in Europa liegt bei etwa 2,2 pro 100.000. Über 95 % der europäischen und nordamerikanischen Patienten weisen eine von drei pathogenen mtDNA-Mutationen auf: 11778G&gt;A, 14484T&gt;C und 3460A&gt;G.</p> <p>Die Krankheit führt zu einem fortschreitenden, irreversiblen Verlust der Sehschärfe und zur Erblindung und hat einen dramatischen Einfluss auf die Lebensqualität. Obwohl die Erkrankung sowohl Männer als auch Frauen betreffen kann und sich zu jedem Zeitpunkt zwischen Kindheit und hohem Alter entwickeln kann, tritt LHON typischerweise bei jungen Männern auf, wobei das mittlere Erkrankungsalter bei 24 Jahren liegt. In der akuten Phase kommt es bei den Patienten zunächst zu einem Verlust des Farbsehens auf einem Auge, gefolgt von einer schmerzlosen subakuten Abnahme der zentralen Sehschärfe. Das zweite Auge entwickelt sich in der Regel innerhalb weniger Wochen oder Monate in ähnlicher Weise, und die überwiegende Mehrheit der Patienten ist innerhalb eines Jahres nach Krankheitsbeginn erblindet.</p>
	<b>Methoden</b>	
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Beeinträchtigung des Sehvermögens in den betroffenen Augen aufgrund von LHON</li> <li>- Keine Erklärung vorhanden für den Sehverlust außer LHON</li> <li>- Alter <math>\geq 12</math> Jahre</li> <li>- Beginn der Symptome <math>\leq 5</math> Jahre vor Studienbeginn</li> <li>- Bestätigung von entweder 11778G&gt;A, 3460A&gt;G oder 14484T&gt;C LHON-mtDNA (für die</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ITT-Population, nicht erforderlich für die Aufnahme in die Studie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unterschriebene Einverständniserklärung</li> <li>- Fähigkeit und Bereitschaft zur Einhaltung der Studienverfahren und -Visiten</li> <li>- Frauen im gebärfähigem Alter mit einem negativen Urin- oder Serumschwangerschaftstest bei der Erstuntersuchung und der Bereitschaft, eine hochwirksame Verhütungsmaßnahme anzuwenden und bis zum Abbruch der Behandlung beizubehalten</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Der Patient hat Daten für die historische Kontrolle in der Studie SNT-CRS-002</li> <li>- Frühere Einnahme von Idebenon</li> <li>- Jede andere Ursache für eine Sehbehinderung oder aktive Augenerkrankung</li> <li>- Bekannte klinisch signifikante Erhöhungen (mehr als das Dreifache des oberen Grenzwerts) der Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase oder des Kreatinins</li> <li>- Der Patient hat einen Zustand oder befindet sich in einer Situation, die nach Ansicht des Prüfers ein erhebliches Risiko für den Patienten darstellt, die Studienergebnisse verfälschen oder die Teilnahme des Patienten an der Studie erheblich beeinträchtigen könnte.</li> <li>- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn</li> <li>- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der folgenden Hilfsstoffe: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Povidon K25, Magnesium Magnesiumstearat, kolloidales Siliciumdioxid, Macrogol 3350, Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid, Titandioxid, E110.</li> <li>- Frauen, die schwanger sind oder bei der Erstuntersuchung einen positiven Schwangerschaftstest haben.</li> <li>- Stillende Frauen</li> </ul>
4	Intervention	Die Patienten erhalten 24 Monate lang 900 mg Idebenon (2 Tabletten dreimal täglich zu den Mahlzeiten).
5	Ziele	<p><u>Primäres Ziel:</u></p> <p>Primäres Ziel ist es, die Wirksamkeit von Idebenon in Bezug auf die Verbesserung oder Stabilisierung der Sehschärfe bei Patienten, die ≤1 Jahr nach Auftreten der Symptome mit Idebenon behandelt wurden, im Vergleich</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zu einer externen natürlichen historischen Kontrollgruppe von Idebenon-naiven Patienten zu bewerten.</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bewertung der Verbesserung oder Stabilisierung der Sehschärfe bei Patienten, die &gt;1 Jahr nach Auftreten der Symptome mit Idebenon behandelt wurden, im Vergleich zu einer externen natürlichen historischen Kontrollgruppe von Idebenon-naiven Patienten zu bewerten.</li> <li>- Vergleich der Verbesserung oder Stabilisierung der Sehschärfe bei Patienten, die ≤1 und &gt;1 Jahr nach Auftreten der Symptome mit Idebenon behandelt wurden</li> <li>- Bewertung des Einflusses der Mutation auf die Verbesserung oder Stabilisierung der Sehschärfe bei LHON-Patienten, die mit Idebenon behandelt werden</li> <li>- Bewertung des Einflusses der Zeit seit dem Auftreten der Symptome vor Beginn der Behandlung mit Idebenon auf die Verbesserung oder Stabilisierung der Sehschärfe bei LHON-Patienten.</li> <li>- Beurteilung des Einflusses der Dauer der Behandlung mit Idebenon auf die Veränderungen der Sehschärfe bei LHON-Patienten.</li> <li>- Bewertung der Sicherheit der Langzeitbehandlung von LHON-Patienten mit Idebenon</li> </ul>
6	Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung)	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Anteil der Augen mit CRR der Sehschärfe von Studienbeginn oder bei denen die Sehschärfe von Studienbeginn besser als 1,0 logMAR in Monat 12 beibehalten wurde bei Patienten, die ≤1 Jahr nach Auftreten der Symptome mit Idebenon behandelt wurden, im Vergleich zu einer externen natürlichen historischen Kontrollgruppe von Idebenon-naiven Patienten.</p> <p>CRR ist definiert als eine Veränderung der Sehschärfe von „off-chart“ auf mindestens 1,6 logMAR oder eine Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR innerhalb von „on-chart“.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Einzelkomponenten des primären Endpunktes</li> <li>- Anteil der Augen und Patienten mit CRR der Sehschärfe von Studienbeginn oder bei denen die Sehschärfe von Studienbeginn besser als 1,0 logMAR in Monat 12 beibehalten wurde bei Patienten, die &gt;1 Jahr nach Auftreten der Symptome mit Idebenon behandelt wurden, im Vergleich zu einer externen natürlichen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>historischen Kontrollgruppe von Idebenon-naiven Patienten (auch getrennt nach Mutationstyp).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anteil der Augen und Patienten mit CRR der Sehschärfe von Studienbeginn oder bei denen die Sehschärfe von Studienbeginn besser als 1,0 logMAR in Monat 6, 18 und 24 beibehalten wurde bei Patienten, die <math>\leq 1</math> Jahr nach Auftreten der Symptome mit Idebenon behandelt wurden, im Vergleich zu einer externen natürlichen historischen Kontrollgruppe von Idebenon-naiven Patienten (auch getrennt nach Mutationstyp).</li> <li>- Anteil an Patienten bzw. Augen mit off-chart-Sehschärfe zu Studienbeginn bei die Sehschärfe mindestens 1,6 logMAR verbessert zu Monat 6, 12, 18 und 24 bei Patienten, die <math>\leq 1</math> Jahr oder <math>&gt;1</math> Jahr nach Auftreten der Symptome mit Idebenon behandelt wurden</li> <li>- Anteil an Patienten bzw. Augen mit Sehschärfe in den Kategorien besser als 1,0 logMAR, 1,0-1,68 logMAR und über 1,68 logMAR zu jedem Untersuchungszeitpunkt bis zum Monat 24 bei Patienten, die <math>\leq 1</math> Jahr oder <math>&gt;1</math> Jahr nach Auftreten der Symptome mit Idebenon behandelt wurden</li> <li>- Sicherheit anhand der Anzahl der UE und der Laboranalysen während der Studie</li> </ul>
7	Fallzahlbestimmung	<p>Die vorliegende Studie ist so konzipiert, dass sie eine ausreichende statistische Aussagekraft für einen im Voraus geplanten indirekten Vergleich des primären Endpunkts mit einer externen historischen Kontrollgruppe bietet. Es wird davon ausgegangen, dass 40 % der Augen von Patienten, die in der vorliegenden Studie mit Idebenon behandelt werden, im Monat 12 als Responder eingestuft werden hinsichtlich des primären Endpunkts. Die entsprechende Responder-Rate in der externen historischen Kontrollgruppe wird mit 24 % angenommen. Die Responderraten von 40 % bzw. 24 % wurden zuvor im Rahmen des EAP (SNT-EAP-001) bzw. der CRS (SNT-IR-006) beobachtet.</p> <p>Eine Gesamtzahl von 89 Patienten (178 Augen) in jeder Gruppe (der vorliegenden Studie und der externen historischen Kontrollgruppe) ist erforderlich, um mit einer Power von 90 % einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 nachzuweisen.</p> <p>Unter der Annahme, dass bei 10 % der Augen im Monat 12 und bei etwa 30 % der Augen im Monat 24 Informationen fehlen, werden insgesamt 125 Patienten (250 Augen) in die vorliegende Studie benötigt, um genügend Daten über auswertbare Augen im Monat 12 und im Monat 24 zu erhalten.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
8	Zuordnungsmethode	Alle teilnehmenden Patienten wurden mit Idebenon behandelt. Eine Zuordnung fand daher nicht statt.
9	Verblindung	Es handelt sich um ein einarmiges Studiendesign mit einem Vergleich zu einer externen natürlichen historischen Kontrollgruppe. Daher fand keine Verblindung statt.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	<p>Die primäre Analyse wird nach dem ITT-Prinzip als Veränderung gegenüber dem Wert zu Studienbeginn durchgeführt.</p> <p>Der primäre Endpunkt wird anhand eines logistischen Regressionsmodells analysiert. Der binäre Response wird als abhängige Variable verwendet. Zu den unabhängigen Variablen gehören die Behandlungsgruppe (mit Idebenon behandelte Patienten versus unbehandelte Kontrollgruppe) und die Mutationsgruppe (11778G&gt;A, 3460A&gt;G, 14484T&gt;C). Der Unterschied zwischen den mit Idebenon behandelten Patienten und der unbehandelten Kontrollgruppe wird mithilfe von Odds-Ratio, 95 %-Konfidenzintervallen und zweiseitigen p-Werten geschätzt.</p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Visite 12±3 Monate nach Studienbeginn haben, werden in die primäre Analyse einbezogen. Dieser Ansatz wurde gewählt, da es im Kontrolldatensatz keine vordefinierte Besuchsstruktur gibt. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse werden die Auswirkungen unvollständiger Daten durch die Analyse des primären Endpunkts mit einem verallgemeinerten linearen gemischten Modell bewertet.</p> <p>Sekundären Endpunkte, die auf der Anzahl der Patienten bzw. Augen beruhen, werden mit ähnlichen Methoden analysiert wie der primäre Endpunkt.</p>
<b>Resultate</b>		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flowchart
13	Aufnahme/Rekrutierung	Die Studie startete mit dem ersten Patienten am 17.06.2016 und endete mit dem letzten abgeschlossenen Patienten am 29.03.2021
a: TREND-Statement <a href="http://www.cdc.gov/trendstatement">www.cdc.gov/trendstatement</a>		

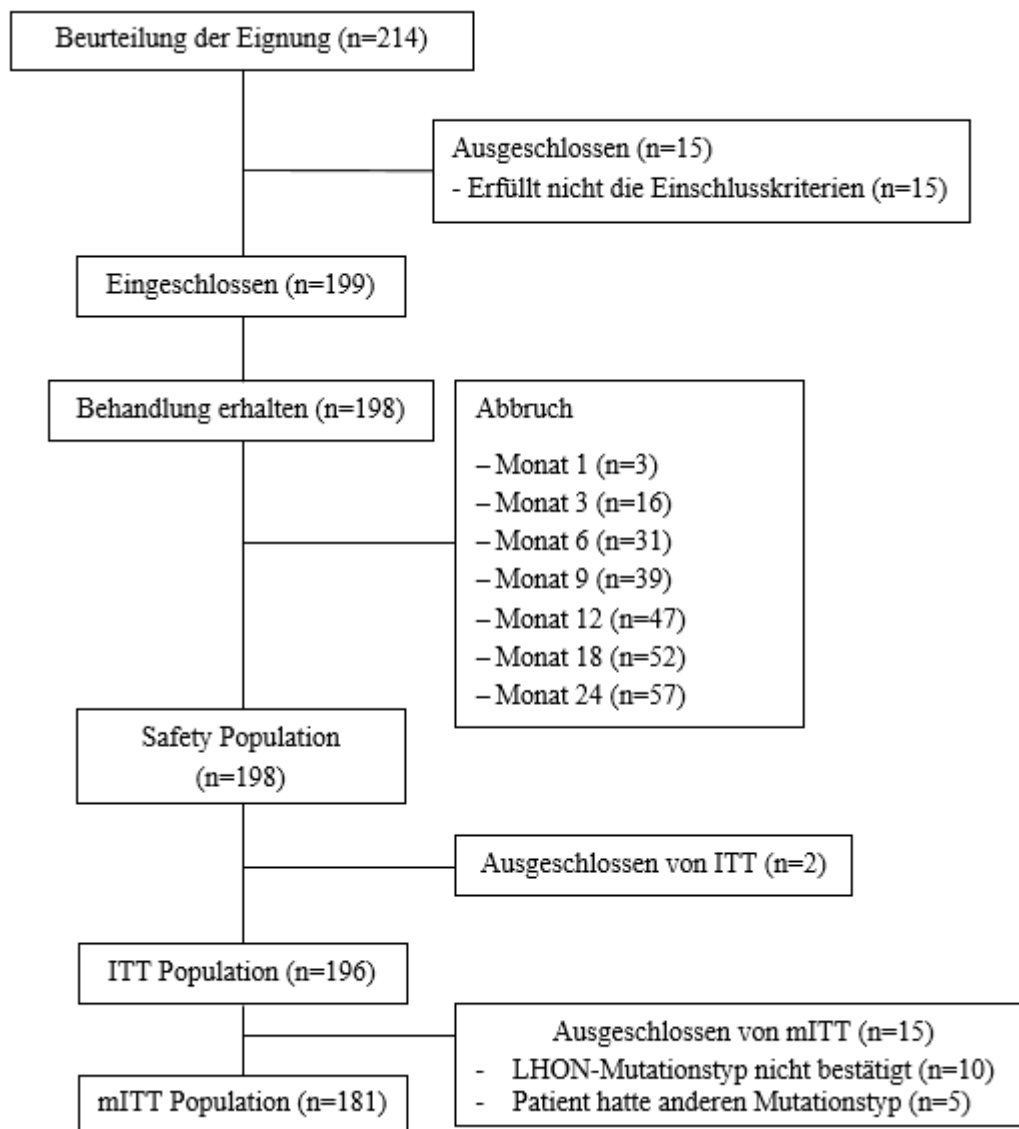


Abbildung 17: Flow-Chart der Studie LEROS

Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SNT-IR-006

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
1	<p>Titel</p> <p>Zusammenfassung</p>	<p>Historische CRS der Sehschärfendaten von Patienten mit LHON</p> <p>Der klinische Verlauf der LHON wurde anhand von 890 individuellen Visusmessungen bei 106 Patienten (der historischen Kontrollgruppe) ermittelt, die bis zu 24 Monate nach dem gemeldeten Auftreten der Symptome erhoben wurden. 55 % der Augen verschlechterten sich innerhalb einer Woche nach Beginn der Symptome zu off-chart. Nach drei Monaten waren es 73 %. Nach 12 Monaten waren 82 % der Augen erblindet. Der Visusverlust wurde in der Regel nicht wieder aufgeholt, und bei den 142 Beobachtungen, die zwischen 12 und 24 Monaten nach Beginn der Erkrankung zur Verfügung standen, blieben 78 % der Augen erblindet.</p>
	<b>Einleitung</b>	
2	Hintergrund	<p>LHON ist die häufigste der primären mtDNA-Krankheiten. Die geschätzte Prävalenz in Europa liegt bei etwa 2,2 pro 100.000. Über 95 % der europäischen und nordamerikanischen Patienten weisen eine von drei pathogenen mtDNA-Mutationen auf: 11778G&gt;A, 14484T&gt;C und 3460A&gt;G.</p> <p>Die Krankheit führt zu einem fortschreitenden, irreversiblen Verlust der Sehschärfe und zur Erblindung und hat einen dramatischen Einfluss auf die Lebensqualität. Obwohl die Erkrankung sowohl Männer als auch Frauen betreffen kann und sich zu jedem Zeitpunkt zwischen Kindheit und hohem Alter entwickeln kann, tritt LHON typischerweise bei jungen Männern auf, wobei das mittlere Erkrankungsalter bei 24 Jahren liegt. In der akuten Phase kommt es bei den Patienten zunächst zu einem Verlust des Farbsehens auf einem Auge, gefolgt von einer schmerzlosen subakuten Abnahme der zentralen Sehschärfe. Das zweite Auge entwickelt sich in der Regel innerhalb weniger Wochen oder Monate in ähnlicher Weise, und die überwiegende Mehrheit der Patienten ist innerhalb eines Jahres nach Krankheitsbeginn erblindet.</p>
	<b>Methoden</b>	
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	Die teilnehmenden klinischen Zentren wurden gebeten, die historischen Falldaten aller in den Akten befindlichen LHON-Patienten (mit molekularer Diagnose) ohne Vorselektion zur Verfügung zu stellen.
4	Intervention	Nicht zutreffend.
5	Ziele	Das primäre Ziel der Studie war die Ermittlung des klinischen Verlaufs des Sehkraftverlusts und der Erholung bei Patienten mit genetisch bestätigter LHON-Diagnose
6	Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung)	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>- Sehschärfe als Funktion der Zeit seit</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Beginn/Auftreten der Symptome</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anzahl der Patienten mit „spontaner“ klinisch relevanter Verbesserung (sCRR) bezüglich der Sehschärfe nach Krankengeschichte und Mutationsstatus</li> <li>- Zeit von sCRR zum Nadir der Sehschärfe</li> <li>- Das Ausmaß von sCRR zum Nadir der Sehschärfe</li> <li>- Anteil der Patienten ohne klinisch relevante Verschlechterung der Sehschärfe</li> </ul>
7	Fallzahlbestimmung	Es gab keine geplante Stichprobengröße
8	Zuordnungsmethode	Es fand keine Zuordnung statt.
9	Verblindung	Nicht relevant.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	Der primäre Endpunkt wird mittels der Natural History Population ausgewertet. Die Natural History Population wurden alle Patienten aufgenommen, bei denen keine Angaben über die Einnahme von Idebenon gemacht wurde, deren Falldatensätze zuvor nicht in den RHODOS- oder EAP-Studien enthalten waren, bei denen eine der drei wichtigsten LHON-Mutationen vorlag, bei denen das Datum des Auftretens der Symptome am ersten betroffenen Auge bekannt war und bei denen die Auswertung $\leq 24$ Monate nach Auftreten der Symptome erfolgte.
	<b>Resultate</b>	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	383 Patientendaten wurden ausgewertet, davon wurden 106 Patienten in der Natural History Population eingeschlossen.
13	Aufnahme/Rekrutierung	Reporting Periode: Mai 2013 bis Februar 2014
a: TREND-Statement <a href="http://www.cdc.gov/trendstatement">www.cdc.gov/trendstatement</a>		

Tabelle 4-159 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SNT-CRS-002

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
1	Titel	Historische CRS der Sehschärfendaten von Patienten mit LHON
	Zusammenfassung	Diese retrospektive Beobachtungskohorte von LHON-Patienten lieferte zusätzliche Langzeitdaten über den natürlichen Verlauf einer seltenen Krankheit, die mehr als 5 Jahre nachverfolgt wurde. Die in dieser Kohorte

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		gemachten Beobachtungen stimmen mit den Berichten in der Literatur über die Demografie und das Auftreten der Krankheitssymptome sowie über das klinische Ergebnis (Sehschärfe-Entwicklung) im Laufe der Zeit überein.
<b>Einleitung</b>		
2	Hintergrund	<p>LHON ist die häufigste der primären mtDNA-Krankheiten. Die geschätzte Prävalenz in Europa liegt bei etwa 2,2 pro 100.000. Über 95 % der europäischen und nordamerikanischen Patienten weisen eine von drei pathogenen mtDNA-Mutationen auf: 11778G&gt;A, 14484T&gt;C und 3460A&gt;G.</p> <p>Die Krankheit führt zu einem fortschreitenden, irreversiblen Verlust der Sehschärfe und zur Erblindung und hat einen dramatischen Einfluss auf die Lebensqualität. Obwohl die Erkrankung sowohl Männer als auch Frauen betreffen kann und sich zu jedem Zeitpunkt zwischen Kindheit und hohem Alter entwickeln kann, tritt LHON typischerweise bei jungen Männern auf, wobei das mittlere Erkrankungsalter bei 24 Jahren liegt. In der akuten Phase kommt es bei den Patienten zunächst zu einem Verlust des Farbsehens auf einem Auge, gefolgt von einer schmerzlosen subakuten Abnahme der zentralen Sehschärfe. Das zweite Auge entwickelt sich in der Regel innerhalb weniger Wochen oder Monate in ähnlicher Weise, und die überwiegende Mehrheit der Patienten ist innerhalb eines Jahres nach Krankheitsbeginn erblindet.</p>
<b>Methoden</b>		
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter <math>\geq 12</math> Jahre</li> <li>- Das Auftreten der Symptome wurde auf die Zeit nach 1999 datiert und war gut dokumentiert (zumindest der Monat des Auftretens der Symptome war für jedes Auge bekannt)</li> <li>- Innerhalb von 5 Jahren nach Auftreten der Symptome und vor der Einnahme von Idebenon lagen mindestens zwei Sehschärfe-Bewertungen vor.</li> <li>- Der Patient hat eine genetische Diagnose für LHON für eine der folgenden mtDNA-Mutationen: 11778G&gt;A, 3460A&gt;G, oder 14484T&gt;C</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jegliche Teilnahme an einer interventionellen klinischen Studie nach dem Auftreten der Symptome.</li> <li>- Jede andere Ursache für eine Sehbehinderung (z. B. Glaukom, diabetische Retinopathie, Sehbehinderung im Zusammenhang mit AIDS, Katarakt, Makuladegeneration usw.) oder jede aktive Augenerkrankung (Uveitis, Infektionen, entzündliche Netzhauterkrankung,</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Schilddrüsenerkrankung usw.) während des Datenerfassungszeitraums.
4	Intervention	Nicht zutreffend.
5	Ziele	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ermittlung des klinischen Verlaufs und der Sehschärfe-Ergebnisse bei Patienten mit einer genetisch bestätigten Diagnose von LHON.</li> <li>- Bildung einer historischen Vergleichsgruppe, die als Vergleichsgruppe von Idebenon-naiven Patienten für die offene Studie SNT-IV-005 dienen soll, indem Daten aus diesem CRS und zuvor gesammelte CRS-Daten kombiniert werden</li> </ul>
6	Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung)	<p>Die Endpunkte im CRS entsprechen den für die offene Studie SNT-IV-005 festgelegten Sehschärfe-Endpunkten. Der primäre Fokus liegt auf der Beschreibung der Veränderungen der Sehschärfe 12 Monate nach Studienbeginn (dem primären Zeitpunkt).</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil der Augen mit CRR der Sehschärfe von Studienbeginn oder bei denen die Sehschärfe von Studienbeginn besser als 1,0 logMAR in Monat 12 beibehalten wurde bei Patienten, die <math>\leq 1</math> Jahr nach Auftreten der Symptome untersucht wurden.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anteil der Augen mit CRR der Sehschärfe von Studienbeginn oder bei denen die Sehschärfe von Studienbeginn besser als 1,0 logMAR in Monat 12 beibehalten wurde bei Patienten, die <math>&gt; 1</math> Jahr nach Auftreten der Symptome untersucht wurden.</li> <li>- Anteil der Augen mit CRR der Sehschärfe gegenüber dem Ausgangswert nach 12 Monaten.</li> <li>- Anteil der Augen, bei denen der Ausgangswert der Sehschärfe nach 12 Monaten (primärer Zeitpunkt) besser als 1,0 logMAR beibehalten wurde.</li> <li>- Anteil der Patienten mit CRR der Sehschärfe an mindestens einem Auge oder bei denen die Ausgangssehschärfe an mindestens einem Auge nach 12 Monaten besser als 1,0 logMAR beibehalten wurde.</li> <li>- Anteil der Patienten bzw. Augen mit "Off-Chart"-Sehschärfe zu Beginn der Studie, bei denen sich die Sehschärfe nach 12 Monaten auf <math>\geq 1,60</math> logMAR verbessert.</li> <li>- Anteil an Patienten bzw. Augen mit Sehschärfe in den Kategorien besser als 1,0 logMAR,</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>1,0-1,68 logMAR und über 1,68 logMAR zu Monat 12 und Monat 24</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anteil der Augen mit CRR der Sehschärfe von Studienbeginn oder bei denen die Sehschärfe von Studienbeginn besser als 1,0 logMAR in Monat 24 beibehalten wurde</li> </ul>
7	Fallzahlbestimmung	Die Stichprobengröße wurde unter der Annahme berechnet, dass 40 % der Augen der mit Idebenon behandelten Patienten als Responder eingestuft werden, verglichen mit 24 % in der natürlichen Kontrollgruppe. Insgesamt 89 Patienten (178 Augen) waren erforderlich, um bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu erkennen.
8	Zuordnungsmethode	Es fand keine Zuordnung statt.
9	Verblindung	Nicht relevant.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	Das Full Analysis Set besteht aus allen eingeschriebenen Patienten, die ihre Zustimmung zur Teilnahme an der Studie gegeben haben, sofern dies nach den örtlichen Vorschriften erforderlich ist. Wenn ein Patient sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie zurückzog, blieben die Daten des Patienten, die vor der Rücknahme der Datenfreigabe gesammelt wurden, im Datensatz enthalten. Alle Analysen wurden mit dem FAS durchgeführt, sofern im SAP nicht anders angegeben. Die Analysen der im Rahmen dieses CRS gesammelten Daten werden deskriptiv sein.
<b>Resultate</b>		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flowchart
13	Aufnahme/Rekrutierung	Die Studie startete mit dem ersten Patienten am 20.05.2016 und endete mit dem letzten abgeschlossenen Patienten am 22.03.2018
a: TREND-Statement <a href="http://www.cdc.gov/trendstatement">www.cdc.gov/trendstatement</a>		

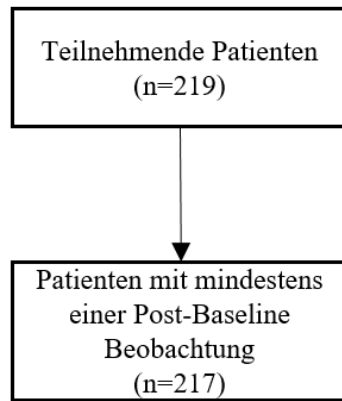


Abbildung 18: Flow-Chart der Studie SNT-CRS-002

Tabelle 4-160 (Anhang): Studiendesign und -methodik für SNT-EAP-001

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
1	<p>Titel</p> <p>Zusammenfassung</p>	<p>Bericht über das LHON-Expanded-Access-Programm: Raxone in der Behandlung von Patienten mit LHON</p> <p>Dieses EAP wurde eingerichtet, um einzelnen LHON-Patienten auf Antrag und unter persönlicher Betreuung eines zugelassenen Arztes gemäß den geltenden Vorschriften Zugang zu Idebenon zu verschaffen. Alle Patienten erhielten Idebenon (für gewöhnlich 900 mg/Tag) und es gab keine Kontrollgruppe. Die Sehschärfe wurde bei regelmäßigen (in der Regel dreimonatlichen) Klinikbesuchen beurteilt und Santhera auf speziellen Berichtsformularen mitgeteilt. Unerwünschte Ereignisse wurden gesammelt, sobald sie von den Patienten gemeldet wurden.</p>
	<b>Einleitung</b>	
2	Hintergrund	<p>LHON ist die häufigste der primären mtDNA-Krankheiten. Die geschätzte Prävalenz in Europa liegt bei etwa 2,2 pro 100.000. Über 95 % der europäischen und nordamerikanischen Patienten weisen eine von drei pathogenen mtDNA-Mutationen auf: 11778G&gt;A, 14484T&gt;C und 3460A&gt;G.</p> <p>Die Krankheit führt zu einem fortschreitenden, irreversiblen Verlust der Sehschärfe und zur Erblindung und hat einen dramatischen Einfluss auf die Lebensqualität. Obwohl die Erkrankung sowohl Männer als auch Frauen betreffen kann und sich zu jedem Zeitpunkt zwischen Kindheit und hohem Alter entwickeln kann, tritt LHON typischerweise bei jungen Männern auf, wobei das mittlere Erkrankungsalter bei 24 Jahren liegt. In der akuten Phase kommt es bei den Patienten zunächst zu einem Verlust des Farbsehens auf einem Auge, gefolgt von einer schmerzlosen subakuten Abnahme der zentralen Sehschärfe. Das zweite Auge entwickelt sich in der Regel innerhalb weniger Wochen oder Monate in ähnlicher Weise, und die überwiegende Mehrheit der Patienten ist innerhalb eines Jahres nach Krankheitsbeginn erblindet.</p>
	<b>Methoden</b>	
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sehschärfeverlust aufgrund von LHON</li> <li>- Der Beginn des Sehschärfeverlustes auf dem betroffenen Auge musste weniger als 12 Monate vor der Erstuntersuchung liegen</li> <li>- Der Patient war Teil einer gutgläubigen, unaufgeforderten Anfrage zur Teilnahme am EAP von einem LHON-behandelnden Arzt, der</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bereit ist, die nationalen und lokalen Gesetze und Vorschriften für EAPs einzuhalten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Der behandelnde Arzt ist bereit sein Einverständnis mit den Verpflichtungen in Bezug auf Sicherheitsinformationen und die Meldung von Sehschärfedaten sowie die Einwilligung des Patienten zu erklären</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schwangere und stillende Patientinnen waren von der Teilnahme an der EAP ausgeschlossen.</li> </ul>
4	Intervention	Die Dosierung von Idebenon im Rahmen dieses EAP und die Dauer der Therapie lagen ganz im Ermessen des behandelnden Arztes. Die allgemeine klinische Erfahrung mit Idebenon und die klinische Pharmakokinetik deuten darauf hin, dass 900 mg/Tag eine angemessene Dosis bei LHON ist. Die optimale Behandlungsdauer ist noch zu bestimmen.
5	Ziele	<p><u>Primäres Ziel</u></p> <p>Anträge von Ärzten oder Apothekern auf Zugang zu Idebenon im Namen einzelner LHON-Patienten zu bearbeiten</p> <p><u>Sekundäres Ziel</u></p> <p>Sammlung aller für die Nutzen-Risiko-Bewertung von Idebenon relevanten Informationen, die für Idebenon bei der Behandlung von LHON verfügbar werden.</p>
6	Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung)	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Anteil der Patienten mit klinisch relevanten Verbesserungen (CRR) vom Nadir hinsichtlich der Sehschärfe</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anzahl der Patienten mit CRR aufgeteilt nach zugrundeliegender Mutation</li> <li>- Anzahl der Patienten mit CRR nach Geschlecht, Alter zu Studienbeginn, Raucherstatus, Dauer der Erkrankung zu Studienbeginn und Nadir der Sehschärfe</li> <li>- Behandlungsdauer mit Idebenon zum Zeitpunkt der CRR</li> <li>- Die Effektgröße des Behandlungserfolgs hinsichtlich Sehschärfe bei Patienten mit CRR</li> </ul>
7	Fallzahlbestimmung	Es gab keine Fallzahlbestimmung für den EAP. Es wurde alle Anträge auf Zugang zu Idebenon für infrage kommende Patienten, die in gutem Glauben und unaufgefordert gestellt wurden, stattgegeben.
8	Zuordnungsmethode	Alle teilnehmenden Patienten wurden mit Idebenon behandelt. Eine Zuordnung fand daher nicht statt.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
9	Verblindung	Es handelt sich um ein einarmiges Studiendesign. Daher fand keine Verblindung statt.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	Es gab keinen vorab festgelegten Analyseplan. Die Analysestrategie für den EAP wurde jedoch in Anlehnung an Berichte in der Literatur über Responder-Analysen unter Verwendung einer klinisch relevanten Definition des Begriffs "Responder" für die Bewertung von Behandlungsergebnissen bei LHON-Patienten, die mit Idebenon behandelt wurden, festgelegt und prospektiv angewandt.
<b>Resultate</b>		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flowchart
13	Aufnahme/Rekrutierung	Die Studie startete mit dem ersten Patienten am 27.11.2011 und endete mit dem letzten abgeschlossenen Patienten am 30.06.2018.
a: TREND-Statement <a href="http://www.cdc.gov/trendstatement">www.cdc.gov/trendstatement</a>		

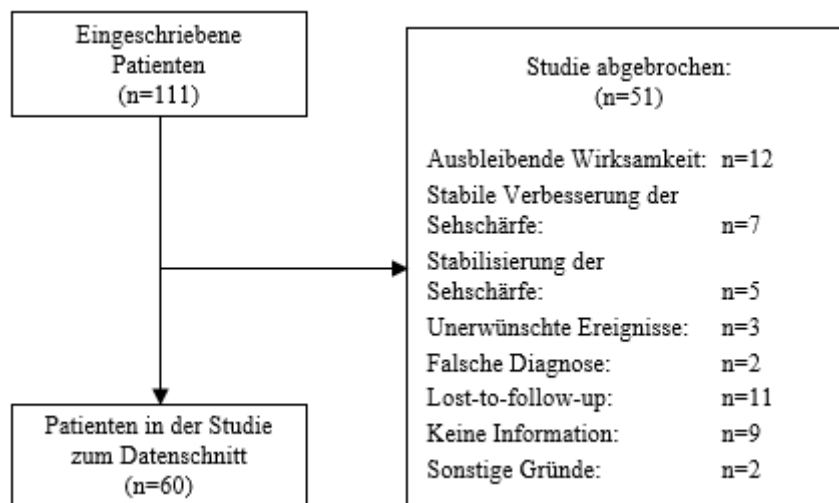


Abbildung 19: Flow-Chart für SNT-EAP-001

Tabelle 4-161 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PAROS

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
1	<p>Titel</p> <p>Zusammenfassung</p>	<p>Eine nicht-interventionelle Studie zur klinischen Erfahrung mit Patienten, denen Raxone zur Behandlung der Leberschen hereditären Optikusneuropathie (LHON) verschrieben wurde.</p> <p>Idebenon wurde von Patienten mit LHON, die an der PAROS-Studie teilnahmen, gut vertragen, und es gab keine neuen Sicherheitsbedenken.</p>
	<b>Einleitung</b>	
2	Hintergrund	<p>LHON ist die häufigste der primären mtDNA-Krankheiten. Die geschätzte Prävalenz in Europa liegt bei etwa 2,2 pro 100.000. Über 95 % der europäischen und nordamerikanischen Patienten weisen eine von drei pathogenen mtDNA-Mutationen auf: 11778G&gt;A, 14484T&gt;C und 3460A&gt;G.</p> <p>Die Krankheit führt zu einem fortschreitenden, irreversiblen Verlust der Sehschärfe und zur Erblindung und hat einen dramatischen Einfluss auf die Lebensqualität. Obwohl die Erkrankung sowohl Männer als auch Frauen betreffen kann und sich zu jedem Zeitpunkt zwischen Kindheit und hohem Alter entwickeln kann, tritt LHON typischerweise bei jungen Männern auf, wobei das mittlere Erkrankungsalter bei 24 Jahren liegt. In der akuten Phase kommt es bei den Patienten zunächst zu einem Verlust des Farbsehens auf einem Auge, gefolgt von einer schmerzlosen subakuten Abnahme der zentralen Sehschärfe. Das zweite Auge entwickelt sich in der Regel innerhalb weniger Wochen oder Monate in ähnlicher Weise, und die überwiegende Mehrheit der Patienten ist innerhalb eines Jahres nach Krankheitsbeginn erblindet.</p>
	<b>Methoden</b>	
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dem Patienten wurde Idebenon zur Behandlung von LHON verschrieben</li> <li>- Der Patient hat eine Einverständniserklärung ausgefüllt, aus der hervorgeht, dass er (oder ein rechtlich anerkannter Vertreter) über alle relevanten Aspekte der Studie informiert wurde und der Teilnahme an der Studie zugestimmt hat</li> <li>- Der Patient nimmt nicht an einer anderen interventionellen Studie teil</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>Es wurden keine expliziten Ausschlusskriterien festgelegt, um eine verzerrte Auswahl zu vermeiden und die Dokumentation der klinischen Routine zu ermöglichen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4	Intervention	<p>Im Rahmen dieser Studie wurden keine Medikamente zur Verfügung gestellt. Idebenon wird über die üblichen Handelskanäle bezogen.</p> <p>Posologie und Art der Verabreichung sind in den entsprechenden Abschnitten der genehmigten Fachinformation angegeben.</p>
5	Ziele	<p><u>Primäres Ziel:</u></p> <p>Weitere Bewertung des langfristigen Sicherheitsprofils von Idebenon bei der Behandlung von Patienten mit LHON unter den Bedingungen der klinischen Routineversorgung.</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Weitere Bewertung der langfristigen Wirksamkeit von Idebenon bei der Behandlung von Patienten mit LHON unter den Bedingungen der klinischen Routineversorgung.</li> <li>- Quantifizierung der Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder aufgrund des Ausbleibens oder des Verlusts der therapeutischen Wirkung</li> <li>- Um das Risiko von abnormen Leberfunktions-tests und Hepatitis weiter zu klären</li> </ul>
6	Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung)	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Häufigkeit von UESI</li> <li>- Häufigkeit und Art von UE und SUE</li> <li>- Häufigkeit und Art von behandlungsbedingten UE und SUE</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anteil der Patienten, bei denen sich die Sehschärfe gegenüber dem Nadir entweder so weit verbessert hat, dass sie mindestens eine ganze Zeile auf der ETDRS-Karte lesen können, oder bei denen sich die Sehschärfe gegenüber dem Nadir um zwei ganze Zeilen auf der ETDRS-Karte verbessert hat</li> <li>- Zeit bis zur Genesung vom Beginn der Behandlung an</li> <li>- Veränderungen des Gesichtsfelds und des Farbkontrastsehens</li> <li>- Veränderungen der RNFL-Dicke</li> <li>- Bewertung der Langzeitergebnisse bei Anwendung von Idebenon gemäß der Fachinformation</li> <li>- Anzahl der Patienten, die die Behandlung aufgrund von unerwünschten Wirkungen oder wegen fehlendem oder ausbleibendem Ansprechen auf die Therapie abgebrochen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		haben
7	Fallzahlbestimmung	<p>Obwohl die Stichprobengröße der Studie nicht auf einer formalen Hypothesenprüfung beruht, wird die Sensitivität der Studie in Bezug auf die Erfassung von Daten über seltene unerwünschte Ereignisse und Veränderungen bei den langfristigen Sicherheitsergebnissen wie folgt bewertet:</p> <p>Die derzeit verfügbare Datenbank zur klinischen Sicherheit von Idebenon umfasst 733,6 Patientenjahre, in denen Idebenon sowohl in Doppelblindstudien als auch in offenen Verlängerungsstudien bei 439 Patienten mit Friedreich-Ataxie, LHON oder Duchenne-Muskeldystrophie angewendet wurde. Zwei seltene unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, eine abnorme Leberfunktion und eine Hepatitis, wurden für die Bewertung der Sicherheit ausgewählt. Es gab insgesamt 5 Ereignisse in der SOC hepatobiliäre Störungen, was einer Inzidenzrate von etwa 0,7 Ereignissen pro 100 Patientenjahre entspricht. Es wurden keine Fälle von Hepatitis festgestellt.</p> <p>Werden in die Studie 160 Patienten mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 3 Jahren (zwischen 1 und 5 Jahren) aufgenommen, sind etwa 3,4 hepatobiliäre Erkrankungen zu erwarten, während bei 300 Patienten 6,3 hepatobiliäre Erkrankungen zu erwarten wären. Ein zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall (auf der Grundlage eines exakten Poisson-Konfidenzintervalls) für diese Inzidenzraten würde bei 160 Patienten 0,2 – 2,0 und bei 300 Patienten 0,3 – 1,5 betragen.</p> <p>LHON ist eine seltene Krankheit und die Bewertung sollte als explorativ betrachtet werden. Daher wird a priori keine Beschränkung der Zahl der in die Studie aufzunehmenden Patienten in Betracht gezogen. Die vom Sponsor durchgeführte Durchführbarkeitsstudie ergab, dass in den Einrichtungen im Durchschnitt nur zwei neu diagnostizierte LHON-Patienten pro Jahr behandelt werden, sodass mit einer Aufnahme von etwa 50 Patienten pro Jahr in die Studie gerechnet wird. Während des gesamten Studienzeitraums wird eine fortlaufende und regelmäßige Überwachung der gelegentlichen und prävalenten Anwender von Idebenon durchgeführt.</p> <p>Das sekundäre Ziel der Studie ist die Bewertung der langfristigen Wirksamkeit von Idebenon bei der Behandlung von Patienten mit LHON. Die Bewertung der Wirksamkeit wird in erster Linie auf den Veränderungen der logMAR-Werte gegenüber dem Ausgangswert beruhen. Geht man von einer Standardabweichung von 0,5 logMAR bei der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, so würden 160 Patienten eine Abschätzung der Veränderung der logMAR-Werte mit einer guten Präzision ermöglichen, wobei die Breite des 95 %-Konfidenzintervalls 0,077 logMAR- in beide Richtung beträgt. Bei 300 Patienten würde sich die Genauigkeit</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		leicht erhöhen, wobei die Breite des 95 %-Konfidenzintervalls 0,057 logMAR-Einheiten betragen würde.
8	Zuordnungsmethode	Alle teilnehmenden Patienten wurden mit Idebenon behandelt. Eine Zuordnung fand daher nicht statt.
9	Verblindung	Es handelt sich um ein einarmiges Studiendesign. Daher fand keine Verblindung statt.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	<p><u>Wirksamkeitsanalysen:</u></p> <p>Das statistische Design und die Analyse sind der gestellten Forschungsfrage angemessen.</p> <p>Die analysierten Wirksamkeitsendpunkte stimmen mit den „therapeutischen Zielen“ für LHON überein. Daher wurde das therapeutische Ansprechen wie folgt bewertet:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Klinisch relevanter Nutzen Dieser zusammengesetzte Endpunkt erfordert: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Eine Erholungskomponente (klinisch relevante Erholung, CRR) ODER</li> <li>b. Eine Komponente zur Verhinderung einer Verschlechterung (klinisch relevante Stabilisierung), die für die Sehschärfe gilt, wenn sie sich noch nicht im Stadium „schwere Erblindung“ befindet.</li> </ol> </li> </ol> <p>Um eine gründliche Bewertung der potenziellen therapeutischen Wirkungen von Idebenon zu ermöglichen, wurden in der PAROS-Studie zusätzliche Endpunkte analysiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Klinisch relevante Verschlechterung, die die Verschlechterung in relevantem Ausmaß bewertet (und ein Maß für das Präventionspotenzial von Idebenon ist).</li> <li>3. Ausmaß der Sehschärfe-Verbesserung bei den mit CRR klassifizierten „Respondern“.</li> <li>4. Zeit bis zum ersten Nachweis von CRR.</li> <li>5. Aufrechterhaltung der Reaktion über die Zeit.</li> <li>6. Beschreibende Angaben zum Ansprechen nach Mutation, Alter und Geschlecht.</li> </ol> <p>Subgruppenanalysen wurden für den Mutationstyp, die Zeit seit Beginn der Symptome des zuletzt betroffenen Auges und die beste Sehschärfe-Blindheitskategorie zu Studienbeginn durchgeführt</p> <p><u>Sicherheitsanalysen:</u></p> <p>UE werden mit deskriptiven Methoden ausgewertet. Alle UE werden mit MedDRA kodiert. Die UE werden nach SOC und PT tabellarisch erfasst.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Resultate</b>		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flowchart
13	Aufnahme/Rekrutierung	Die Studie startete mit dem ersten Patienten am 23.09.2016 und endete mit dem letzten abgeschlossenen Patienten am 16.04.2021
a: TREND-Statement <a href="http://www.cdc.gov/trendstatement">www.cdc.gov/trendstatement</a>		

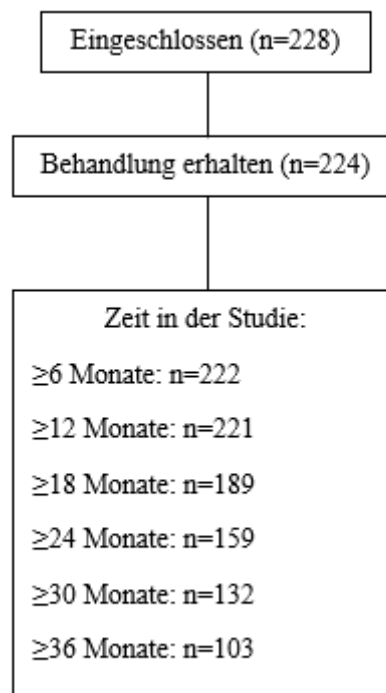


Abbildung 20: Flow-Chart der Studie PAROS



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erkrankung oder Optikusatrophie bei spät einsetzender Erkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit Missense-Mutationen in der mitochondrialen DNA (z. B. 3460 G&gt;A, 11778G&gt;A und 14484 T&gt;C)</li> <li>- Computertomografie/MRT zeigte keine Entzündungsbefunde an beiden Sehnerven</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aktuelle Raucher (mögliche Aufnahme 6 Monate nach dem Aufhören)</li> <li>- Patienten mit erhöhten Leberenzymen</li> <li>- Patienten mit Anfällen, Delirium oder Halluzinationen in der Vorgeschichte</li> <li>- Schwangere oder stillende Patientinnen</li> <li>- Patienten mit Agranulozytose</li> <li>- Patienten mit chronischem Nierenversagen</li> <li>- Patienten mit einer anaphylaktischen Reaktion auf Idebenon in der Vorgeschichte</li> </ul>
4	Intervention	Die Patienten erhielten 24 Wochen lang eine idebenonhaltige Ergänzung (IDEBPRO™ 30 mg; Profound Products) 900 mg/Tag. Anschließend wurden die Patienten 24 Wochen lang ohne Studienmedikation nachbeobachtet.
5	Ziele	<p><u>Primäres Ziel:</u> Überprüfung der Wirkung von Idebenon bei japanischen Patienten mit LHON.</p>
6	Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung)	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anteil der Patienten mit Verbesserung der besten Sehschärfe nach 48 Wochen</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anteil der Patienten mit Verbesserung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen</li> <li>- Anteil der Patienten mit signifikanter Verbesserung des Gesichtsfelds (Humphrey Field Analyzer, Program: 30-2; Carl Zeiss Meditec) nach 24 und 48 Wochen</li> <li>- Anteil der Patienten mit signifikanter Verbesserung des Wertes der kritischen Fusionsfrequenz (zur Untersuchung der Sehnervenfunktion) nach 24 und 48 Wochen</li> <li>- Anteil der Patienten mit einer Sehschärfe auf mindestens einem Auge <math>\geq</math>BCVA 20/200 bzw. <math>\leq</math>1.0 logMAR)</li> <li>- Veränderung der Dicke des retinalen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Ganglienzellschicht-komplexes nach 24 und 48 Wochen
7	Fallzahlbestimmung	Die gezielte Aufnahme von 50 Patienten mit definitivem LHON basierte auf den folgenden Überlegungen: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. LHON ist eine seltene Krankheit und eine angemessene Schätzung der Stichprobengröße ist schwierig;</li> <li>2. 55 Patienten erhielten in der klinischen Studie RHODOS für LHON Idebenon</li> <li>3. Fallsammlung, die in dem klinischen Umfeld durchführbar war.</li> </ol>
8	Zuordnungsmethode	Alle teilnehmenden Patienten wurden mit Idebenon behandelt. Eine Zuordnung fand daher nicht statt.
9	Verblindung	Es handelt sich um ein einarmiges Studiendesign. Daher fand keine Verblindung statt.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median und Spanne berechnet. Für diskrete Variablen wurden die Anzahl der Werte in jeder Kategorie und die Prozentsätze in jeder Kategorie berechnet. Für kontinuierliche Variablen wurde der Student-t-Test verwendet, um die Gruppenunterschiede zu beurteilen. Für kategoriale Variablen wurde der exakte Test nach Fisher oder der Pearson $\chi^2$ -Test verwendet, um die Gruppenunterschiede zu beurteilen.  Für alle Analysen wurden p-Werte angegeben und für p-Werte unter 0,05 wurde eine statistische Signifikanz deklariert. Für Interaktionstests wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,1 verwendet.
	<b>Resultate</b>	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flowchart
13	Aufnahme/Rekrutierung	Zwischen Oktober 2013 und Mai 2016 wurden insgesamt 57 LHON-Patienten in die Studie aufgenommen
a: TREND-Statement <a href="http://www.cdc.gov/trendstatement">www.cdc.gov/trendstatement</a>		

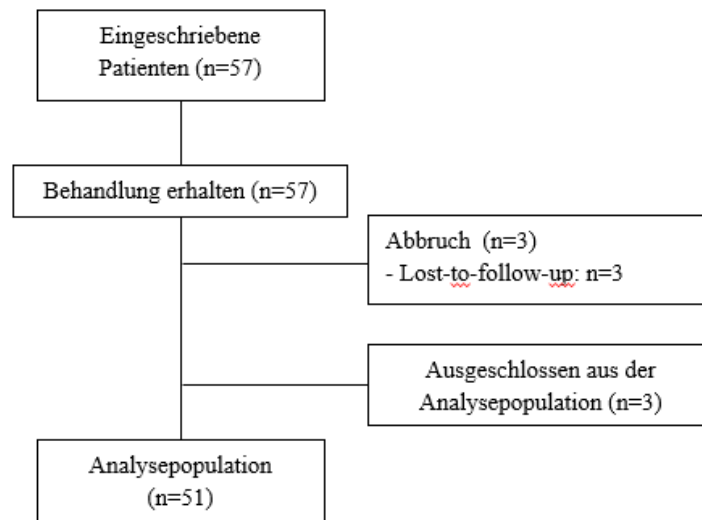


Abbildung 21: Flow-Chart der Publikation Ishikawa 2021

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

## Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RHODOS

## Studie: RHODOS

## Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A
Studienbericht	B
Statistischer Analyseplan	C

## A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

## Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C



**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte randomisiert und sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen agierten verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Beste Verbesserung der Sehschärfe****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie erfolgte doppelblind.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. Der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial

beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen

---

**Endpunkt: Veränderung der besten Sehschärfe****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie erfolgte doppelblind.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen

---

**Endpunkt: Veränderung der Sehschärfe des besten Auges****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie erfolgte doppelblind.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen

---

**Endpunkt: Veränderung der Sehschärfe beider Augen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie erfolgte doppelblind.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

---

**Endpunkt: Responderanalyse für Patienten mit „off-chart“-Sehschärfe****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie erfolgte doppelblind.

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

---

**Endpunkt: Anteil Patienten bzw. Augen mit Verbesserung der Sehschärfe**

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie erfolgte doppelblind.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

---

**Endpunkt: Anteil Patienten ohne Verschlechterung der Sehschärfe auf  $\geq 1,0$  logMAR****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie erfolgte doppelblind.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

---

**Endpunkt: Anteil Patienten mit CRR****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie erfolgte doppelblind.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**



ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Diese Auswertung liegt nur für die mITT-Population vor.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Diese Auswertung liegt nur für die mITT-Population vor. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

---

### Endpunkt: Farbkontrastsehen

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie erfolgte doppelblind.

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Diese Auswertung liegt nur für eine Teilpopulation (Patienten des Münchner Zentrums) der mITT-Population vor.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Diese Auswertung liegt nur für eine Teilpopulation (Patienten des Münchner Zentrums) der mITT-Population vor. Daher wurde das Verzerrungspotenzial mit hoch bewertet. Es finden sich jedoch keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

## Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie erfolgte doppelblind.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt daher als niedrig einzustufen.

---

**Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie erfolgte doppelblind.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie erfolgte doppelblind, d. h. Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist daher als niedrig einzustufen.

---

Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LEROS+SNT-CRS-002

**Studie: LEROS+SNT-CRS-002**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A
Studienbericht	B
Statistischer Analyseplan	C

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

\_\_\_\_\_

A, B, C

\_\_\_\_\_

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

A, B, C

\_\_\_\_\_

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Offenes Studiendesign

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Offenes Studiendesign

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die vorliegende Studie wird das Verzerrungspotenzial als hoch angesehen. Die genannte Studie weist ein offenes Studiendesign vor, sodass sowohl Patienten als auch Behandler unverblindet waren.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Veränderung der besten Sehschärfe****7. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Offenes Studiendesign

---

**8. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**9. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**10. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

**Endpunkt: Veränderung der Sehschärfe beider Augen/des besten Auges****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Einarmlige Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---



**Endpunkt: Anteil Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 0,2$  logMAR****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Einarmsige Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

**Endpunkt: Anteil Patienten bzw. Augen mit CRR/CRS/CRB/CRW:****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Einarmsige Studie

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

### Endpunkt: Anteil Patienten bzw. Augen mit Verbesserung von off-chart zu on-chart

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Einarmsige Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

**Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Einarmige Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SNT-EAP-001

**Studie: SNT-EAP-001**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A
Studienbericht	B
Statistischer Analyseplan	C

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

\_\_\_\_\_

A, B, C

\_\_\_\_\_

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

A, B, C

\_\_\_\_\_

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Offenes Studiendesign

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Offenes Studiendesign

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die vorliegende Studie wird das Verzerrungspotenzial als hoch angesehen. Die genannte Studie weist ein offenes Studiendesign vor, sodass sowohl Patienten als auch Behandler unverblindet waren.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Veränderung der besten Sehschärfe****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Offenes Studiendesign

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

**Endpunkt: Veränderung der Sehschärfe beider Augen/des besten Auges****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Einarmsige Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---



**Endpunkt: Anteil Patienten bzw. Augen mit Verbesserung von off-chart zu on-chart****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Einarmsige Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

**Endpunkt: Anteil Patienten bzw. Augen mit CRR/CRS/CRB/CRW:****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Einarmige Studie

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

## Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Einarmige Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

## Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PAROS

## Studie: PAROS

## Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A
Studienbericht	B
Statistischer Analyseplan	C

## A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

## Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

\_\_\_\_\_

A, B, C

\_\_\_\_\_

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

A, B, C

\_\_\_\_\_

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Offenes Studiendesign

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Offenes Studiendesign

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die vorliegende Studie wird das Verzerrungspotenzial als hoch angesehen. Die genannte Studie weist ein offenes Studiendesign vor, sodass sowohl Patienten als auch Behandler unverblindet waren.

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

### Endpunkt: Veränderung der besten Sehschärfe

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Offenes Studiendesign

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

**Endpunkt: Veränderung der Sehschärfe beider Augen/des besten Auges****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Einarmlige Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

**Endpunkt: Anteil Patienten bzw. Augen mit Verbesserung von off-chart zu on-chart****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Einarmsige Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

**Endpunkt: Anteil Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 0,2$  logMAR****1. Verblindung der Endpunkterheber**



ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Einarmsige Studie

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

### Endpunkt: Anteil Patienten bzw. Augen mit CRR/CRS/CRB/CRW:

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Einarmsige Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

**Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Einarmige Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RHODOS-OFU

Studie: RHODOS-OFU

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A
Studienbericht	B
Statistischer Analyseplan	C

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

\_\_\_\_\_

A, B, C

\_\_\_\_\_

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

A, B, C

\_\_\_\_\_

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Offenes Studiendesign

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Offenes Studiendesign

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die vorliegende Studie wird das Verzerrungspotenzial als hoch angesehen. Die genannte Studie weist ein offenes Studiendesign vor, sodass sowohl Patienten als auch Behandler unverblindet waren.

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

### Endpunkt: Veränderung der besten Sehschärfe

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Offenes Studiendesign

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es keine signifikanten Unterschiede in den demografischen Merkmalen zur RHODOS-Studie gibt, ist davon auszugehen, dass die Studie RHODOS-OFU repräsentativ für die Studie RHODOS ist. Daher ist für Endpunkte der Studie RHODOS-OFU von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

---

**Endpunkt: Veränderung der Sehschärfe beider Augen/des besten Auges****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Einarmige Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da es keine signifikanten Unterschiede in den demografischen Merkmalen zur RHODOS-Studie gibt, ist davon auszugehen, dass die Studie RHODOS-OFU repräsentativ für die Studie RHODOS ist. Daher ist für Endpunkte der Studie RHODOS-OFU von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

**Endpunkt: Anteil Patienten bzw. Augen mit Verbesserung von off-chart zu on-chart****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Einarmlige Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da es keine signifikanten Unterschiede in den demografischen Merkmalen zur RHODOS-Studie gibt, ist davon auszugehen, dass die Studie RHODOS-OFU repräsentativ für die Studie RHODOS ist. Daher ist für Endpunkte der Studie RHODOS-OFU von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

---



**Endpunkt: Anteil Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 0,2$  logMAR****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Einarmige Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da es keine signifikanten Unterschiede in den demografischen Merkmalen zur RHODOS-Studie gibt, ist davon auszugehen, dass die Studie RHODOS-OFU repräsentativ für die Studie RHODOS ist. Daher ist für Endpunkte der Studie RHODOS-OFU von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Einarmige Studie

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da es keine signifikanten Unterschiede in den demografischen Merkmalen zur RHODOS-Studie gibt, ist davon auszugehen, dass die Studie RHODOS-OFU repräsentativ für die Studie RHODOS ist. Daher ist für Endpunkte der Studie RHODOS-OFU von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

---

### Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Einarmlige Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da es allerdings keine signifikanten Unterschiede in den demografischen Merkmalen zur RHODOS-Studie gibt, ist davon auszugehen, dass die Studie RHODOS-OFU repräsentativ für die Studie RHODOS ist. Daher ist für Endpunkte der Studie RHODOS-OFU von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

---

Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Ishikawa 2021

**Studie: Ishikawa 2021**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A
Studienbericht	B
Statistischer Analyseplan	C

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

\_\_\_\_\_

A, B, C

\_\_\_\_\_

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

A, B, C

\_\_\_\_\_

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
A, B, C  
\_\_\_\_\_

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
Offenes Studiendesign  
\_\_\_\_\_

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
Offenes Studiendesign  
\_\_\_\_\_

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die vorliegende Studie wird das Verzerrungspotenzial als hoch angesehen. Die genannte Studie weist ein offenes Studiendesign vor, sodass sowohl Patienten als auch Behandler unverblindet waren.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Anteil Patienten bzw. Augen mit CRR/CRS/CRB/CRW:****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Offenes Studiendesign

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:



2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---