

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Idebenon

Datum der Veröffentlichung: 1. Juli 2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Hintergrund	5
1 Fragestellung	6
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	7
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	7
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien	8
2.3 Endpunkte	18
2.3.1 Mortalität	19
2.3.2 Morbidität	19
2.3.3 Lebensqualität	24
2.3.4 Sicherheit	25
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte	26
2.4 Statistische Methoden	27
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	28
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien	30
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	30
3.2 Mortalität	35
3.3 Morbidität	35
3.4 Lebensqualität	40
3.5 Sicherheit	40
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	44
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Idebenon	44
4.2 Zusammenfassung zur Neubewertung der Studie RHODOS	44
4.3 Design und Methodik der Studien PAROS und LEROS	46
4.4 Mortalität	48
4.5 Morbidität	49
4.6 Lebensqualität	50
4.7 Sicherheit	51
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	53
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	54
Referenzen	58
Anhang	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	7
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie RHODOS	8
Tabelle 3: Charakterisierung der Studie PAROS.....	11
Tabelle 4: Charakterisierung der Studie LEROS.....	13
Tabelle 5: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie LEROS.....	15
Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention in der Studie LEROS	16
Tabelle 7: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien RHODOS, PAROS und LEROS.....	18
Tabelle 8: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie RHODOS	26
Tabelle 9: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie LEROS	27
Tabelle 10: Verzerrungspotential der Studie RHODOS.....	28
Tabelle 11: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie RHODOS	29
Tabelle 12: Allgemeine Angaben; Studie PAROS	30
Tabelle 13: Allgemeine Angaben; Studie LEROS	31
Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie PAROS	31
Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie LEROS	33
Tabelle 16: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie PAROS.....	34
Tabelle 17: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie LEROS.....	34
Tabelle 18: Begleitmedikation > 20 %; Studie PAROS.....	34
Tabelle 19: Begleitmedikation > 20 %; Studie LEROS	35
Tabelle 20: Responderanalysen zur Sehschärfe; Studie LEROS, ITT-Population	36
Tabelle 21: Veränderung der besten Sehschärfe; Studie LEROS, ITT-Population ¹⁾ (post hoc)	38
Tabelle 22: Veränderung der Sehschärfe innerhalb des besten Baseline-Auges; Studie LEROS, mITT-Population ¹⁾ (post hoc)	39
Tabelle 23: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der Personen mit UE der Studie PAROS, Sicherheitspopulation ¹⁾	40
Tabelle 24: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der Personen mit UE der Studie LEROS, Sicherheitspopulation ¹⁾	40
Tabelle 25: Personen mit UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in der Studie PAROS, Sicherheitspopulation ¹⁾	41
Tabelle 26: Personen mit UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in der Studie LEROS, Sicherheitspopulation ¹⁾	41
Tabelle 27: Personen mit UE von besonderem Interesse in der Studie PAROS, Sicherheitspopulation ¹⁾	42
Tabelle 28: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie RHODOS.....	54
Tabelle 29: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie LEROS	56
Tabelle 30: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie PAROS	57
Tabelle 31: Responderanalysen zur Sehschärfe; Studie LEROS, ITT-Population ¹⁾	60

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CRB	Klinisch relevanter Nutzen
CRR	Klinisch relevante Verbesserung
CRS	Klinisch relevante Stabilisierung
CRW	Klinisch relevante Verschlechterung
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LHON	Lebersche Hereditäre Optikusneuropathie
logMAR	Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels
LS	Least Squares
max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minimum
mind	mindestens
(m)ITT	(modified) Intention to treat
MMRM	gemischtes Modell mit wiederholten Messungen
mtDNA	Mitochondriale Desoxyribonukleinsäure
N	Anzahl
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
VF-14	Visual Function Index-14

Hintergrund

Idebenon ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Idebenon in seiner Sitzung am 28. Juni 2022 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 30. März 2022 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 01. Juli 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Idebenon (Raxone®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen [9]:

Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Leberscher Hereditärer Optikusneuropathie (LHON).

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung 900 mg/ Tag [9].

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
RHODOS SNT-II-003 ¹⁾	Ja	Ja	Ja ²⁾	
RHODOS-OFU SNT-II-003-OFU ¹⁾	Ja	Ja	Nein	Es handelt sich um eine einmalige Nachbeobachtung von Personen aus der Studie RHODOS. Die mediane Zeit seit der letzten Visite der Studie RHODOS und der Nachbeobachtung beträgt 30,1 Monate. Es konnten Daten von 60 der 85 Personen aus der Studie RHODOS erhoben werden (Idebenon: N = 41; Placebo: N = 19). Es können keine zusätzlichen Erkenntnisse aus dieser Erhebung generiert werden.
SNT-EAP-001 ¹⁾	Ja	Ja	Nein	Es handelt sich dabei um eine retrospektive Fallserie von 111 Personen, die im Rahmen eines Early-Access-Programms zu Idebenon durchgeführt wurde. Im Median erhielten die Studienteilnehmenden Idebenon über 23,2 Monate. Mit den Studien PAROS und LEROS liegen Studien in einer größeren Stichprobe mit prospektiver Datenerhebung vor.
PAROS SNT-IV-003	Ja	Ja	Ja	-
LEROS SNT-IV-005	Ja	Ja	Ja	-
Ishikawa H et al., 2021 [13]	Ja ³⁾	Ja	Nein	In dieser prospektiven, interventionellen, nicht vergleichenden Studie erhielten N = 57 mit LHON Idebenon in der empfohlenen Dosis über 24 Wochen. Mit den Studien PAROS und LEROS liegen einarmige Studien in einer größeren Stichprobe mit längerer Behandlungsdauer vor.
Studien zu externen Kontrollen				
SNT-CRS-002	Ja	Ja	Nein	Begründung siehe Kapitel „Indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator“

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
SNT-IR-006	Ja	Ja	Nein	Begründung siehe Kapitel „Indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator“

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

²⁾ Diese Studie bildet Grundlage der Erstbewertung von Idebenon. Wesentliche Informationen werden in dieser Nutzenbewertung zusammenfassend abgebildet. Darüberhinausgehende Informationen sind in der erstmaligen Nutzenbewertung [10] enthalten.

³⁾ Vom pU im Rahmen der Informationsbeschaffung für das Modul 4 identifiziert.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Zur Nutzenbewertung für Idebenon herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu Idebenon [17]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [8]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie SNT-II-003 [18], im Folgenden RHODOS (Rescue of Hereditary Optic Disease Outpatient Study) genannt,
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie SNT-IV-003 [20], im Folgenden PAROS (Post-Authorisation Safety Study on RAXONE in LHON Patients) genannt,
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie SNT-IV-005 [19], im Folgenden LEROS (Open-Label Study to assess the Efficacy and Safety of Raxone on LHON Patients) genannt.

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Idebenon basieren auf der Studie RHODOS, der Studie PAROS und der Studie LEROS. Die Studien und die Intervention werden in den Tabellen 2 bis 6 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie RHODOS

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Die pivotale Studie RHODOS ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Phase-II-Studie. Die Zuteilung auf die Studienarme Idebenon 900 mg und Placebo erfolgte im Verhältnis 2:1 und stratifiziert nach Symptombeginn (</> 1 Jahr) und Mutationstyp (G11778A, G3460A und T14484C). Das primäre Ziel der Studie war der Nachweis einer verbesserten Sehleistung nach Einnahme von Idebenon. Ein weiteres Ziel war es zu evaluieren, ob Idebenon den Verlust von Sehleistung verringern kann.</p> <p>Für die Studienteilnahme war ein Zeitraum von 32 Wochen pro Patientin oder Patient vorgesehen. Nach einer vierwöchigen Screeningphase folgte die 24-wöchige Behandlungsphase mit einer abschließenden vierwöchigen Follow-up Phase.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	Die Studie ist beendet. Es liegt der finale Studienbericht vor.
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter: ≥ 14 und < 65 Jahre • Beeinträchtigung der Sehschärfe auf mind. einem Auge aufgrund von LHON • Erkrankungsbeginn 5 Jahre oder weniger vor Baseline • Bestätigung einer der drei mtDNA-Mutationen 11778GA, 14484TC oder 3460GA zu $> 60\%$ im Blut • Körpergewicht ≥ 45 kg <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Ubichinon (Coenzym Q10) oder Idebenon innerhalb des letzten Monats vor Baseline • Wöchentlicher Alkoholkonsum von mindestens 35 Einheiten (Männer) bzw. 24 Einheiten (Frauen), 1 Einheit = 10 ml reiner Alkohol • Klinisch signifikante Anomalien der Hämatologie oder Biochemie einschließlich – aber nicht beschränkt auf – Erhöhung oberhalb des Normalbereichs von mehr als 2-fach für Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase und Kreatinin
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Es wurden 95 Personen hinsichtlich der Erfüllung von Ein- und Ausschlusskriterien im Rahmen einer Screening-Visite untersucht. Davon wurden 85 Personen auf die folgenden Studienarme randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idebenon 900 mg/ Tag: n = 55 • Placebo: n = 30
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung Die Studie wurde an drei Studienzentren in 3 Ländern (Deutschland, Kanada, England) durchgeführt.</p> <p>Zeitraum der Durchführung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Visite erste Testperson: 07. April 2007 • Erste Visite letzte Testperson: keine Angabe • Letzte Visite letzte Testperson: 19. Februar 2010
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die beste Verbesserung der Sehschärfe in jeweils einem Auge einer Person gemessen an der Veränderung in logMAR zwischen Studienbeginn und Woche 24 <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Veränderung der besten Sehschärfe nach 24 Wochen Behandlungsdauer (bestes Auge in Woche 24) im Vergleich zu Studienbeginn (bestes Auge bei Studienbeginn). • Anzahl der Augen / Personen mit einer Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR nach 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zu Studienbeginn • Veränderung der Sehschärfe des besten Auges nach 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zu Studienbeginn • logMAR-Sehschärfe als kontinuierliche Variable in beiden Augen • Bei $\leq 0,5$ logMAR in einem Auge bei Studienbeginn: der Anteil der Personen, bei denen sich die Sehschärfe in dem ursprünglich am wenigsten betroffenen Auge auf 1,0 logMAR oder mehr verschlechtert

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Skotom-Region bewertet mit Humphrey™ 24:2 Sichtfeldanalyse in beiden Augen als eine kontinuierliche Variable • Veränderung der retinalen Nervenfaserschichtdicke als eine kontinuierliche Variable in beiden Augen • Veränderung der Farbkontrastempfindlichkeit als eine kontinuierliche Variable in beiden Augen (in einer Subgruppe) • Clinical Global Impression of Change-Veränderung nach 12 und 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zu Studienbeginn • Veränderung der Health-Related Quality of Life gemessen anhand des Visual Function-14-Fragebogens • Veränderung der selbst berichteten allgemeinen Energieniveaus gemessen anhand der visuellen Analogskala nach 24 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zu Studienbeginn • Untersuchung der Beziehung zwischen Plasmaspiegel von Idebenon und Messungen der Wirksamkeit und Sicherheit <p>Im Studienbericht von 2014 finden sich zudem folgende Post-Hoc Auswertungen zu Endpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen mit einer Verbesserung im primären und sekundären Endpunkt • Anteil der Personen mit klinisch relevanter Verbesserung (CRR) von Studienbeginn • Anteil der Augen mit CRR seit Studienbeginn • Anteil der Personen mit einer klinisch relevanten Verschlechterung (CRW) • Effektgröße von Veränderungen bei Personen mit einer CRR • Anteil der Personen, bei denen die beobachtete Verbesserung eine Verbesserung der besten Sehschärfe war • Anteil der Personen mit CRR vom Nadir der Sehschärfe (schlechteste Sehschärfe seit Studienbeginn) • Anteil der Augen mit CRR vom Nadir der Sehschärfe • Zeit bis zur CRR
Subgruppenanalysen	<p>Folgende Subgruppen waren im SAP der RHODOS-Studie prädefiniert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutationstyp • Krankheitsbeginn (≤ 1 Jahr; > 1 Jahr) • Raucherstatus [Lebenszeit (Ja / Nein), aktuell (Ja/Nein)] <p>Subgruppenanalysen wurden beim primären und den ausgewählten sekundären Endpunkten durchgeführt. Gruppen konnten zusammengeführt werden, wenn sie weniger als 8 Personen enthielten</p>

Abkürzungen: CRR: klinisch relevante Verbesserung; CRW: Klinisch relevante Verschlechterung; LHON: Lebersche Hereditäre Optikusneuropathie; logMAR: Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels; mg: Milligramm; mind: mindestens; mtDNA: Mitochondriale Desoxyribonukleinsäure; n: Anzahl; SAP: Statistischer Analyseplan.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studie PAROS

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Bei der Studie PAROS handelt es sich um eine prospektive, registerbasierte, nicht kontrollierte Unbedenklichkeitsstudie, die als Zulassungsaufgabe der EMA durchgeführt wurde. Ziel war die Erfassung von Daten zur Langzeitsicherheit und –wirksamkeit von Idebenon bei Menschen mit LHON. Idebenon wurde im Rahmen der Routineversorgung in Dosis und Dauer nach Ermessen des klinischen Personals administriert.¹⁾</p> <p>Patientinnen und Patienten, die aufgrund ihrer LHON-Erkrankung vorstellig wurden, wurden fortlaufend und prospektiv von teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten rekrutiert. Daten wurden im Rahmen der medizinischen Routineversorgung erfasst.</p> <p>Die Studie ist beendet. Es liegt der klinische Studienbericht vom 21. Dezember 2021 vor. Für die Zulassungsbehörde wurden jährliche Interimsberichte (insgesamt 5) erstellt.</p>
Population	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibung von Idebenon zur Therapie der LHON • Unterzeichnete Einverständniserklärung • Keine Teilnahme an anderen Interventionsstudien <p>Es wurden keine Ausschlusskriterien formuliert, um Verzerrungen durch Selektion zu verhindern und Datenerhebungen im Rahmen des klinischen Alltags zu ermöglichen.</p>
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Es wurden keine Angaben identifiziert, wie viele Personen hinsichtlich der Erfüllung von Ein- und Ausschlusskriterien im Rahmen einer Screening-Visite untersucht wurden.</p> <p>229 Personen wurden in die Studie aufgenommen, wobei eine Person die Einverständniserklärung zurückzog und um Löschung aller zugehörigen Daten ergab. Damit ergeben sich Daten für 228 Personen, von denen wiederum 224 Personen mit Idebenon therapiert wurden. Davon waren 185 Personen vortherapiert mit Idebenon und 39 Personen Idebenon-naiv.</p> <p>Die Idebenon - Dosis richtete sich nach Ermessen des ärztlichen Personals. Die mediane Dosis der 224 behandelten Patientinnen und Patienten betrug 900 mg/Tag.</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung</p> <p>Die Studie wurde an 26 Studienzentren in 6 Ländern (Australien, Frankreich, Griechenland, Italien und Niederlande, Deutschland) durchgeführt.</p> <p>Zeitraum der Durchführung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Visite erste Testperson: 23. September 2016²⁾ • Erste Visite letzte Testperson: keine Angabe • Letzte Visite letzte Testperson: 16. April 2021³⁾
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse • Häufigkeit und Art von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen • Häufigkeit und Art von unerwünschten Arzneimittelreaktionen und schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelreaktionen

Charakteristikum	Beschreibung
gemäß Studienprotokoll	<p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil mit Verbesserung der Sehschärfe von Nadir um <ul style="list-style-type: none"> ○ mindestens eine volle Zeile auf der ETDRS-Tafel (bei Personen mit Messwerten außerhalb der Sehtafel [„Off-chart“] zu Nadir) ○ mindestens zwei volle Zeilen auf der ETDRS-Tafel (bei Personen mit Messwerten auf der Sehtafel [„on-chart“] zu Nadir) • Zeit bis zur Verbesserung nach Beginn der Behandlung • Veränderungen des Gesichtsfelds und der Farbkontrastempfindlichkeit • Veränderungen der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht • Bewertung der Langzeitergebnisse, wenn Idebenon gemäß der Fachinformation verwendet wird • Anzahl der Personen, die die Behandlung aufgrund von UE oder aufgrund des Ausbleibens oder des Verlusts des therapeutischen Ansprechens abbrachen
Subgruppenanalysen	<p>Im SAP wurden folgende Subgruppenmerkmale für die Sicherheitsanalysen präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kinder jünger als 14 Jahre, • Patienten und Patienten über 65 Jahre, • Personen mit Beeinträchtigung der Leber- oder Nierenfunktion und/oder schwangere und stillende Personen <p>Für die Wirksamkeitsanalysen wurden folgende Subgruppenmerkmale a priori festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mtDNA-Mutationen: <ul style="list-style-type: none"> ○ G11778A ○ G3460A ○ T14484C ○ Jede andere Mutation • Zeit seit Symptombeginn im zuletzt betroffenen Auge: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≤ 1 Jahr ○ > 1 Jahr • Beste Einstufung der Sehbehinderung zu Baseline: <ul style="list-style-type: none"> ○ Off-Chart: Fingerzählen, Handbewegung, Lichtwahrnehmung oder keine Lichtwahrnehmung; ○ Rechtlich als blind eingestuft: $1,0 \leq \log\text{MAR} \leq 1,68$ ○ Rechtlich nicht als blind eingestuft: $\log\text{MAR} < 1,0$ <p>Die Auswertungen im Studienbericht wurden getrennt für die Populationen „vorbehandelt mit Idebenon zu Baseline“ und „nicht vorbehandelt mit Idebenon zu Baseline“ durchgeführt. Mit dem Dossier reicht der pU zusätzlich für die Gesamtpopulation unabhängig der Vorbehandlung folgende post-hoc-Subgruppenanalysen für den Wirksamkeitsendpunkt Sehschärfe sowie die Sicherheitsendpunkte ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter: < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre, < 55 Jahre, ≥ 55 Jahre • mtDNA-Mutationen: <ul style="list-style-type: none"> ○ G11778A ○ G3460A ○ T14484C ○ Jede andere Mutation • Zeit seit Symptombeginn im zuletzt betroffenen Auge: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≤ 1 Jahr ○ > 1 Jahr

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Beste Sehschärfe zu Baseline: < 1,0 logMAR, ≥ 1,0 logMAR • Off-Chart zu Baseline: beide Augen, mind. ein Auge nicht off-chart • Geografische Region: Deutschland, Rest von Europa

¹⁾ Die Studie wird seitens des pU als nicht interventionell betrachtet, da keine Randomisierung durchgeführt wurde, keine Verfahren außerhalb der Empfehlungen der Fachinformation erforderlich waren und keine zusätzlichen Verfahren zur klinischen Routineuntersuchungen erforderlich waren. Für alle Studienteilnehmenden war dennoch eine Behandlung mit Idebenon vorgesehen.

²⁾ Im Studienbericht als Beginn der Datenerhebung bezeichnet. Es wird davon ausgegangen, dass es sich um die erste Visite der ersten Testperson handelt.

³⁾ Im Studienbericht als Ende der Datenerhebung bezeichnet. Es wird davon ausgegangen, dass es sich um die letzte Visite der letzten Testperson handelt.

Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; LHON: Lebersche Hereditäre Optikusneuropathie; logMAR: Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels; mg: Milligramm; mind: mindestens; mtDNA: Mitochondriale Desoxyribonukleinsäure; SAP: Statistischer Analyseplan; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se).

Tabelle 4: Charakterisierung der Studie LEROS

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Bei der Studie LEROS handelt es sich um eine prospektive, nicht kontrollierte Interventionsstudie, die als Zulassungsaufgabe der EMA durchgeführt wurde. Ziel war die Erfassung von Daten zur Langzeitsicherheit und –wirksamkeit von Idebenon bei Menschen mit LHON.</p> <p>Prospektiv wurden als historischer Kontrollarm ein zusammengelegter Datensatz aus den Fallberichtsstudien SNT-IR-006 und SNR-CRS-002 geplant.¹⁾</p> <p>Die Studie ist beendet. Es liegt der klinische Studienbericht vom 8. Oktober 2021 vor. Für die Zulassungsbehörde wurden jährliche Interimsberichte (insgesamt 5) erstellt.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eingeschränkte Sehschärfe in den von LHON-betroffenen Augen • Fehlen einer alternativen Erklärung für Sehverlust außer LHON • Alter ≥ 12 Jahre • Einsetzen von Symptomen ≤ 5 Jahre vor Baseline <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bereitstellen von Daten für Fallberichtsstudie SNR-CRS-002 • Vorheriger Gebrauch von Idebenon • Andere Ursachen eines Sehverlusts (wie Glaukom, diabetische Retinopathie, AIDS-bezogener Sehverlust, Katarakt, Makuladegeneration) oder andere Augenerkrankungen (z. B. Uveitis, Infektionen, entzündliche Netzhauterkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen) • Bekannte klinisch signifikante Erhöhungen (mehr als das Dreifache der oberen Normgrenze) von AST, ALT oder Kreatinin in der Vorgeschichte
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Es wurden 214 Personen hinsichtlich der Erfüllung von Ein- und Ausschlusskriterien im Rahmen einer Screening-Visite untersucht. Davon wurden 199 Personen in die Studie aufgenommen, von denen 198 Personen mit Idebenon 900 mg/ Tag therapiert wurden.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung Die Studien wurde an 29 Studienzentren in 10 Ländern (Österreich, Belgien, Bulgarien, Italien und Polen, Portugal, Spanien, Großbritannien, Deutschland, Vereinigte Staaten von Amerika) durchgeführt.</p> <p>Zeitraum der Durchführung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Visite erste Testperson: 17. Juni 2016 • Erste Visite letzte Testperson: keine Angabe • Letzte Visite letzte Testperson: 29. März 2021
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Anteil der Augen zu Monat 12 mit klinisch relevantem Nutzen (CRB) der Sehschärfe seit Baseline oder in denen (bei Baseline > 1,0 logMAR) die Sehschärfe erhalten blieb bei Patientinnen und Patienten, die Idebenon ≤ 1 Jahr nach Symptombeginn erhielten, verglichen mit der historischen Kontrollgruppe</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komponenten des primären Endpunkts: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der Augen zu Monat 12 mit klinisch relevanter Verbesserung (CRR) der Sehschärfe seit Baseline, verglichen mit der gematchten historischen Kontrollgruppe ○ Anteil der Augen zu Monat 12, in denen (bei Baseline > 1,0 logMAR) die Sehschärfe erhalten blieb (klinisch relevante Stabilisierung, CRS), verglichen mit der gematchten historischen Kontrollgruppe • Anteil der Augen zu Monat 12 mit CRR der Sehschärfe seit Baseline oder in denen (bei Baseline > 1,0 logMAR) die Sehschärfe erhalten blieb bei Patientinnen und Patienten, die Idebenon > 1 Jahr nach Symptombeginn erhielten, verglichen mit der historischen Kontrollgruppe • Anteil der Augen und Personen zu Monat 6, 18 und 24 mit CRR der Sehschärfe seit Baseline oder in denen (bei Baseline > 1,0 logMAR) die Sehschärfe erhalten blieb bei Patientinnen und Patienten, die Idebenon ≤ 1 Jahr nach Symptombeginn erhielten, verglichen mit der historischen Kontrollgruppe • Anteil der Augen/ Personen, die Idebenon ≤ 1 Jahr oder > 1 Jahr nach Symptombeginn erhielten und deren Messwerte der Sehschärfe off-chart zu Baseline lagen, die zu Monat 6, 12, 18 und 24 eine Verbesserung auf weniger als 1,68 logMAR erreichten • Anteil der Augen/ Personen, die Idebenon ≤ 1 Jahr oder > 1 Jahr nach Symptombeginn erhielten, in den Kategorien besser als 1,0 logMAR, 1,0 bis 1,68 logMAR und über 1,68 logMAR zu jedem Messzeitpunkt bis Monat 24 • Häufigkeit von UE und Laboranalysen <p>post hoc Endpunkte (unabhängig vom Symptombeginn)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Augen und Anteil der Personen mit CRB 0,3 • Anteil der Augen und Anteil der Personen mit CRR 0,3 • Anteil der Personen mit CRS • Anteil der Personen mit Verbesserung der Sehschärfe ≥ 0,2 logMAR • Beste Verbesserung der Sehschärfe • Veränderung im besten Auge zu Baseline zum besten Auge zur entsprechenden Studienvisite
Subgruppenanalysen	<p>In der ITT-Population war eine Subgruppenanalyse nach Zeit seit Erkrankungsbeginn vorgesehen. Für die Populationen ≤ 1 Jahr oder > 1 Jahr nach Symptombeginn wurden a priori getrennt Analysen für die folgenden Subgruppenmerkmale festgelegt:</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • mtDNA-Mutation: <ul style="list-style-type: none"> ○ G11778A ○ G3460A ○ T14484C ○ Jede andere Mutation • Alter: < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre und < 35 Jahre, ≥ 35 Jahre • Beste Einstufung der Sehbehinderung zu Baseline: <ul style="list-style-type: none"> ○ Off-Chart: Fingerzählen, Handbewegung, Lichtwahrnehmung oder keine Lichtwahrnehmung; ○ $1,0 \leq \log\text{MAR} \leq 1,68$ ○ $\log\text{MAR} < 1,0$ <p>Im Modul 4 präsentiert der pU zusätzlich Analysen zum Subgruppenmerkmal Geschlecht.</p>

¹⁾ Vom pU in Modul 4 nur als SNR-CRS-002 bezeichnet.

Abkürzungen: CRB: klinisch relevanter Nutzen; CRR: klinisch relevante Verbesserung; CRS: klinisch relevante Stabilisierung; EMA: European Medicines Agency; LHON: Lebersche Hereditäre Optikusneuropathie; logMAR: Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels; mg: Milligramm; mtDNA: Mitochondriale Desoxyribonukleinsäure; SAP: Statistischer Analyseplan; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se).

Protokolländerungen

Protokolländerungen der Studie RHODOS sind in der erstmaligen Nutzenbewertung von Idebenon aufgeführt (siehe dort: Tabelle 12, [10]).

Nach Beginn der Studie PAROS am 23. September 2016 wurden zwei Änderungen am Originalprotokoll (Version 1.0 vom 15.04.2016) durchgeführt. Des Weiteren wurden Amendments in Bezug zu länderspezifischen Anforderungen (z.B. hinsichtlich Anwendung gemäß Fachinformation) erstellt. Dabei dienten die Amendments ausschließlich der Konkretisierung ohne relevante Änderungen der Studiendurchführung.

Nach Studienbeginn am 17. Juni 2016 wurden zwei Änderungen des Originalprotokolls der Studie LEROS vom 29.01.2016 vorgenommen. Nachdem die Datenerhebung der SNT-CRS-002 Studie beendet war, wurde nach Version 3.0 vom 06.03.2019 eine präspezifizierte Fallzahlrekalkulation durchgeführt, da die Responderrate in der historischen Kontrollgruppe überschätzt worden war. Zusätzlich wurden zwei länderspezifische Amendments in den USA erstellt. Die genaue Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten, ist aus den zur Verfügung gestellten Daten nicht ersichtlich. Zum Zeitpunkt der Fallzahlrekalkulation war die Rekrutierung noch nicht abgeschlossen. Weitere relevante Änderungen sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie LEROS

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 2 vom 22.02.2017, (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: keine Angabe)	<ul style="list-style-type: none"> • Ausweitung der Studienpopulation auf weitere Länder außerhalb Europas • Aufnahme des Ausschlussgrunds aus der laufenden Studie, wenn keine bekannte LHON-spezifische Mutation nachgewiesen wird
Version 3 vom 06.03.2019, (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: keine Angabe)	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung der ITT-Population auf Personen mit relevanten Mutationen • Erneute Fallzahlberechnung (siehe oben)

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; LHON: Lebersche Hereditäre Optikusneuropathie.

Charakterisierung der Intervention

Die Interventionen in der Studie RHODOS sind in der erstmaligen Nutzenbewertung von Idebenon beschrieben (siehe dort: Tabelle 2, [10]).

In der Studie PAROS wurde für alle Studienteilnehmenden eine Therapie mit Idebenon vorgesehen. Idebenon wurde nach Ermessen des ärztlichen Personals dosiert und über den üblichen Handelsweg beschafft. Weitere Anforderungen an Administration und Begleitmedikationen wurden im Rahmen dieser PASS-Studie nicht gestellt.

Die Intervention der Studie LEROS ist in Tabelle 6 beschrieben.

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention in der Studie LEROS

Intervention
Idebenon 900 mg/ Tag <ul style="list-style-type: none"> • 300 mg dreimal täglich oral zu den Mahlzeiten • Einnahme gemäß Fachinformation
Nicht erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> • Jedes andere Prüfprodukt • Jede andere Verfügbarkeit von Idebenon
Erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> • Keine Einschränkungen • Interaktionen zu anderen Arzneimitteln sind gemäß Fachinformation zu berücksichtigen.

Abkürzungen: mg: Milligramm.

Indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator

Zur Studie LEROS legt der pU einen prospektiv geplanten indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator vor. Als historische Kontrolle wurde dafür ein kombinierter Datensatz aus den retrospektiven Fallserien SNT-CRS-002 und SNT-IR-006 gebildet (in Modul 4 als CRS-002 bezeichnet). Es wurden keine Aussagen zur Homogenität der beiden Datensätze identifiziert.

Angaben zu wichtigen prognostischen Faktoren sind für die historische Kontrolle nicht vollständig. Hierbei scheinen besonders fehlende Angaben zu bekannten krankheitsmodifizierenden Faktoren wie Rauchstatus und Alkoholkonsumverhalten von Interesse [7]. So wurde in der Studie LEROS regelhaft eine Aufklärung zum Rauchen mit Entwöhnungsberatung angeboten. Zudem sind die Daten der Studie SNT-CRS-002 (Zeitraum der Datenerhebung: 2000-2008) deutlich älter als die Daten der Studie LEROS (Zeitraum der Datenerhebung: 2016-2021), sodass zeitliche Trends (z.B. im Rauchverhalten) zu Unterschieden in den Studienpopulationen führen können. Die Daten der Studie SNT-IR-006 wurden im Zeitraum Mai 2013 bis Februar 2014 retrospektiv gesammelt. Mit einer berichteten Beobachtungszeit von bis zu 24 Monaten scheint dies nicht dem Zeitraum der ursprünglichen Datenerhebung zu entsprechen. Damit bleibt unklar, wann die Daten der Studie SNT-IR-006 tatsächlich erhoben wurden.

Im Studienbericht der Studie SNT-IR-006 werden einige Schwierigkeiten und Umgangswege hinsichtlich der retrospektiven Datenerfassung diskutiert:

- In einigen Krankenakten wurde anscheinend das Datum der Diagnose mit Datum des Symptombeginns vertauscht. Dadurch entsteht bei Auswertungen, die das Datum des Symptombeginns berücksichtigen, eine künstlich schnellere Krankheitsprogression als sie der Wirklichkeit entspricht. Wenn erneute Datenabfragen zu keiner Lösung führten, wurden die berichteten Angaben verwendet. Es ist nicht berichtet, wie häufig solche Datenabfragen erfolglos blieben.

- Es werden Verzerrungen durch die Wahrnehmung von Visiten im Rahmen der Regelversorgung diskutiert. So wird davon ausgegangen, dass Personen in frühen Krankheitsstadien häufiger zu Visiten erscheinen als Personen mit manifester LHON. Gleichzeitig nehmen Personen mit Verbesserungen eher Visiten wahr als Personen ohne Verbesserungen. Beides Aspekte können als mögliche Verzerrungsfaktoren wirken.
- Sehschärfe wurde für die Krankenakten nicht standardisiert erfasst. Konkret davon betroffen sind neben nicht-standardisierten Messumgebungen auch die verwendeten Messtafeln bzw. Messeinheiten. Zusätzlich werden Verwechslungen zwischen rechtem/linkem Auge in den Berichten genannt. 91 % der Datenerhebung erfolgten mittels Snellen-Sehtafeln, während in der Studie LEROS ETDRS-Sehtafeln eingesetzt wurden. Die Ergebnisse der Snellen-Sehtafeln wurden daher in logMAR-Einheiten der ETDRS-Sehtafeln umgerechnet. Für Snellen-Sehtafeln wird eine geringere Messgenauigkeit gegenüber ETDRS-Sehtafeln besonders im niedrigen Visusbereich berichtet [12,15,25]. Verbunden mit der Umrechnung ergibt sich eine Überrepräsentation von bestimmten logMAR-Werten, die der Snellen-Metrik entsprechen. Dies ist besonders sichtbar in der ersten „Off-Chart“-Kategorie. Das bedeutet folglich, dass Personen mit niedrigem Visus in der Studie SNT-IR-006 eher im off-chart-Bereich liegen als dies in der Studie LEROS der Fall wäre.

Inwiefern diese Aspekte gleichermaßen auf die ebenfalls retrospektiv durchgeführte Studie SNT-CRS-002 zutreffen, ist aufgrund fehlender Angaben unklar. In den Studienunterlagen werden jedoch zur Erhebung der Sehschärfe sowohl Snellen- als auch ETDRS-Sehtafeln genannt, allerdings ohne Angaben zu den jeweiligen Anteilen. Grundsätzlich scheinen auch die oben aufgeführten Schwierigkeiten in Verbindung mit der retrospektiven Datenerhebung der Studie SNT-IR-006 hinsichtlich der Datenqualität plausibel.

Für die Auswertungen der Sehschärfe werden aus den Studien SNT-CRS-002 und SNT-IR-006 Personen ausgewählt, die den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie LEROS entsprechen (im Wesentlichen: unbehandelt mit Idebenon, Alter ≥ 12 Jahre, relevante Mutation, Post-Baseline-Erhebung nach 12 Monaten). Die Endpunktauswertung findet anschließend auf Ebene der Augen statt, sodass eine Person jeweils mit linkem und rechtem Auge in die Analyse eingehen konnte. Dabei wurden aus der historischen Kontrolle auf Basis eines Algorithmus möglichst ähnliche Augen zu LEROS ausgewählt. Für die Analyse des primären Endpunkts wurde ein anderer Algorithmus verwendet als für den sekundären Endpunkt, wobei beide Strategien ausschließlich die „Zeit seit Symptombeginn“ berücksichtigen. Da die Auswertungen im Studienbericht getrennt für die Populationen „ ≤ 1 Jahr seit Symptombeginn“ und „ > 1 Jahr seit Symptombeginn“ vorliegen, führte der pU für das Modul 4 neue Analysen unabhängig vom Symptombeginn durch. Die Beschreibungen im Modul 4 zur dafür verwendeten Matching-Strategie orientieren sich am Algorithmus der sekundären Endpunkte. In dieser Matching-Strategie konnte ein Auge mit mehreren Messungen im Abstand von 12 (± 3) Monaten mehrfach in die Analyse eingehen, indem die erste Post-Baseline-Erhebung der ersten Baselineerhebung zur Baselineerhebung der darauffolgenden zweiten Post-Baseline-Erhebung wurde. Miteinander korrelierte, verbundene Daten sind jedoch nicht zur Darstellung als Daten einzelner, separater Individuen geeignet.

Darüber hinaus zeigen die im Studienbericht und in Modul 4 dargestellten Analysepopulationen zu keinem Auswertzeitpunkt eine ausreichende Vergleichbarkeit hinsichtlich der wesentlichen prognostischen Faktoren Mutation und Zeit seit Symptombeginn [7], obwohl die Zeit seit Symptombeginn sogar Grundlage für das Matching bildete.

Fazit

Basierend auf a) der mangelnden Datenqualität aufgrund der retrospektiven Datenerhebung, b) der ausschließlichen Berücksichtigung der Variable „Zeit seit Symptombeginn“ in den

Matching-Strategien, c) der nicht angemessenen Darstellung von verbundenen Daten als Individualdaten in der sekundären Matching-Strategie und d) des fehlenden Nachweises der Vergleichbarkeit der Analysepopulationen in bekannten prognostischen Faktoren werden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabellen 2 bis 4) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 7 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 7 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 7: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien RHODOS, PAROS und LEROS

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
RHODOS			
Mortalität	Mortalität	Nein ¹⁾	Ja
Sehschärfe ²⁾	Morbidität	Ja	Ja
Farbkontrastempfindlichkeit		Ja	Nein
VF-14-Fragebogen	Lebensqualität	Ja	Nein
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja
PAROS			
Mortalität	Mortalität	Nein ¹⁾	Ja
Sehschärfe	Morbidität	Ja	Nein
Gesichtsfeldbestimmung		Nein	Nein
Farbkontrastempfindlichkeit		Nein	Nein
Unerwünschte Ereignisse ³⁾	Sicherheit	Ja	Ja
LEROS			
Mortalität	Mortalität	Nein ¹⁾	Ja
Sehschärfe ⁴⁾	Morbidität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Vom pU begründet mit der fehlenden Letalität von LHON.

²⁾ Primärer Endpunkt: Beste Verbesserung der Sehschärfe nach 24 Wochen (siehe Tabelle 8 in [10])

³⁾ Primäre Endpunkte: Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse, Häufigkeit von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen und sowie Häufigkeit von (schwerwiegenden) unerwünschten Arzneimittelreaktionen

⁴⁾ Primärer Endpunkt: Anteil der Augen zu Monat 12 mit klinisch relevanter Verbesserung (CRR) der Sehschärfe seit Baseline oder in denen (bei Baseline > 1,0 logMAR) die Sehschärfe erhalten blieb bei Patientinnen und Patienten, die Idebenon ≤ 1 Jahr nach Symptombeginn erhielten, verglichen mit der historischen Kontrollgruppe

Abkürzungen: LHON: Lebersche Hereditäre Optikusneuropathie; pU: pharmazeutischer Unternehmer, VF-14: Visual Function Index-14.

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Der Endpunkt Todesfälle wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Todesfälle wurden in den Studien RHODOS, PAROS und LEROS im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Tod stellte eine mögliche Teilkomponente für ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis dar. Die Erfassung von unerwünschten Ereignissen ist im Kapitel 2.3.4 beschrieben.

Bewertung

Die Operationalisierung kann nachvollzogen werden.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Der Endpunkt ist patientenrelevant.

Validität

Der Endpunkt wird als valide bewertet.

2.3.2 Morbidität

Sehschärfe

Der Endpunkt Sehschärfe wird für die Studien RHODOS und LEROS in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Aufgrund der unzureichenden Operationalisierung können die Ergebnisse aus der Studie PAROS hingegen nicht berücksichtigt werden.

Operationalisierung

Beschreibung

Es kamen in den Studien die folgenden Sehtafeln zum Einsatz:

- Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Sehtafel
Die ETDRS-Sehtafel ist aus 14 Sehzeichenreihen mit jeweils 5 Buchstaben aufgebaut (insgesamt 70 Buchstaben), wobei die Größe der Buchstaben mit jeder Reihe abnimmt. Die Sehschärfe wurde für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen in den Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels umgerechnet (logMAR). Ein abnehmender logMAR-Wert ist somit mit einer besseren Sehschärfe gleichzusetzen.
- Snellen-Sehtafel
Die Snellen-Sehtafel verwendet zur Bestimmung der Sehschärfe für jedes einzelne Auge Optotypen verschiedener Größe, die auf 11 Reihen angeordnet sind. Ein Snellen-Ergebnis von 20/20 entspricht einer guten Sehschärfe.

PAROS:

Sehschärfe sollte zu jeder Visite im Rahmen der Regelversorgung erhoben werden. Laut Studienprotokoll sollte die Messung mittels ETDRS- oder Snellen-Sehtafeln für jedes Auge durchgeführt werden. Ergebnisse der Snellen-Sehtafel sollten in logMAR umgerechnet werden.

Anforderungen an eine standardisierte Messung wurden im Rahmen dieser PASS-Studie nicht gestellt.

Im Studienbericht wird diskutiert, dass in manchen Ländern auch andere Sehtafeln in der klinischen Praxis verwendet werden (wie Monoyer in Frankreich). Alle Werte wurden in logMAR umgerechnet, wobei lediglich Informationen zur Konvertierung von Snellen zu den logMAR identifiziert wurden. Alle Werte, die über einem äquivalenten Wert von $> 1,68$ logMAR lagen, wurden mit $1,80$ logMAR imputiert.

Abschließende Angaben zu den Sehtafeln, die in PAROS zum Einsatz kamen, sowie zu den jeweiligen Anteilen wurden nicht identifiziert.

RHODOS und LEROS:

Die Sehschärfe beider Augen wurde bei jedem Besuch von einer Fachkraft für Ophthalmologie beurteilt. Die Messung war im Studienprotokoll wie folgt standardisiert:

Die Patientinnen und Patienten wurden refraktiert, um sicherzustellen, dass bei jedem Studienbesuch eine optimale Sehschärfe in 4 Metern Entfernung erreicht wird. Bei der Messung der Sehschärfe des rechten Auges wurde das linke Auge abgedeckt und die Testperson aufgefordert, eine ETDRS-Tafel langsam Buchstabe für Buchstabe abzulesen. Es war nur eine Lesung eines Buchstabens erlaubt. Falls eine Lesung nicht möglich war, wurde die Testperson aufgefordert, zu raten. Sofern weniger als 20 Buchstaben aus den 4-Meter-Reihen richtig gelesen wurden, wurde der Abstand auf 1 Meter verringert. Sollte das Erkennen von Buchstaben nicht möglich sein, wurde Fingerzählen (CF), Handbewegung (HM), Lichtwahrnehmung (LP) oder keine Lichtwahrnehmung (NLP) erfasst. CF und HM wurden in einem Abstand von etwa 30 cm vom Auge getestet. Das linke Auge wurde auf die gleiche Weise mit Hilfe einer neuen ETDRS-Tafel getestet. CF, HM, LP, NLP und Werte $> 1,68$ logMAR galten als „off-chart“.

Dabei wurden folgende Responder-Definition verwendet:

- Klinische relevante Verbesserung (CRR) 0,2: Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart (mindestens $1,6$ logMAR) oder mit Verbesserung um mindestens $0,2$ logMAR (innerhalb von on-chart)
- Klinisch relevante Stabilisierung (CRS): Aufrechterhaltung einer Sehschärfe $< 1,0$ logMAR bei $< 1,0$ logMAR zu Baseline
- Klinisch relevanter Nutzen (CRB) 0,2: Zusammengesetzt aus CRR 0,2 und CRS
- Klinisch relevante Verschlechterung (CRW): Verschlechterung um ≥ 10 Buchstaben oder zu off-chart

Für Modul 4 wurden zudem folgende Definitionen verwendet:

- CRR 0,3: Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart oder mit Verbesserung um mindestens $0,3$ logMAR (innerhalb von on-chart)
- CRB 0,3: Zusammengesetzt aus CRR 0,3 und CRS

Darüber hinaus wurden die folgenden Kategorien für die Einstufung der Sehbeeinträchtigung a priori gebildet:

- Bezeichnet als „non-legally blind“: $< 1,0$ logMAR
- Bezeichnet als „legally blind“: $1,0$ bis $1,68$ logMAR und
- „Off-chart“: $> 1,68$ logMAR.

A priori wurden eine Reihe von Endpunkten formuliert, die die Sehschärfe umfassen. Diese sind wie folgt:

- Anteil der Augen und Anteil der Personen mit CRB 0,2
- Anteil der Augen und Anteil der Personen mit CRR 0,2

- Anteil der Augen mit CRS
- Anteil der Augen und Anteil der Personen mit CRW
- Teilkomponente von CRR: Anteil der Augen und Anteil der Personen, die sich von off-chart zu Baseline auf on-chart verbesserten
- Anteil der Augen und Anteil der Personen in den Kategorien „non-legally blind“, „legally blind“ und „off-chart“.

Für das Modul 4 wurden diese Analysen wiederholt für die Gesamtpopulation unabhängig vom Symptombeginn. Zusätzlich wurden folgende Analysen dargestellt:

- Anteil der Augen und Anteil der Personen mit CRB 0,3
- Anteil der Augen und Anteil der Personen mit CRR 0,3
- Anteil der Personen mit CRS
- Anteil der Personen mit Verbesserung der Sehschärfe $\geq 0,2$ logMAR
- Beste Verbesserung der Sehschärfe
- Veränderung im besten Auge zu Baseline zum besten Auge zur entsprechenden Studiervisite

Veränderungen wurden zu Studienbeginn und zu Nadir, dem tiefsten erfassten Sehschärfemesspunkt, betrachtet.

Bewertung

Die Operationalisierung der Studie PAROS wird als unzureichend bewertet. Da die Erhebungen im Rahmen der klinischen Regelversorgung stattfanden, kann nicht von einer ausreichend ähnlichen Testsituation ausgegangen werden. Die Ergebnisse werden daher für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Die Operationalisierung der Studien RHODOS und LEROS ist nachvollziehbar. Unklar ist, welcher Rationale der Wechsel von logMAR-Einheiten auf die Anzahl von Buchstaben in der CRW folgte. Da die gewählte Anzahl von 10 Buchstaben jedoch 0,2 logMAR entspricht, ist die Definition vergleichbar zur CRR 0,2.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Die Sehschärfe wird als unmittelbar patientenrelevant angesehen. Dabei erlauben Auswertungen auf Ebene der Patientinnen und Patientinnen gegenüber Auswertungen auf Ebene von Augen stärkere Rückschlüsse auf patientenrelevante Effekte. Entsprechende kontinuierliche Analysen (beidäugiges Sehen) und Responderanalysen (Response im beidäugigen Sehen) liegen jedoch nicht vor. Der Argumentation des pU, dass der zeitlich versetzte Beginn der Erkrankung in den Augen eine getrennte Betrachtung erfordert, wird für die Nutzenbewertung nicht gefolgt. Es werden lediglich Auswertungen berücksichtigt, in denen jede Person einmal (mit einem Auge) eingehen konnte. Daher wird die Auswertung der Veränderung der Sehschärfe beider Augen nicht dargestellt. Ebenso wird auf eine Darstellung von Veränderungen zu Nadir aufgrund der erschwerten Interpretierbarkeit und des fehlenden Bezugs zu Studienbeginn verzichtet.

Die gewählten Schwellenwerte von 0,2 logMAR und 0,3 logMAR bzw. 10 und 15 Buchstaben sowie von off-chart zu on-chart und umgekehrt werden als angemessen erachtet. Für eine ausgewogene Darstellung wäre eine Auswertung von CRW analog zur CRR 0,3 bzw. 15 Buchstaben wünschenswert gewesen.

Unzureichend begründet hingegen ist der Schwellenwert von 1,0 logMAR, der einerseits in den Kategorien zur Einstufung der Sehbeeinträchtigung und andererseits in der Responderdefinition der CRS (und CRB) Anwendung findet. Aufgrund mangelnder Argumente für eine Relevanz werden die Endpunkte CSR und CRB lediglich im Anhang dargestellt.

Validität

Die Erhebung der Sehschärfe anhand der ETDRS-Sehtafel ist ein etabliertes Verfahren.

Aus verschiedenen Untersuchungen liegen Angaben zur Reliabilität vor. Dabei zeigte sich bei Menschen mit verschiedenen Augenerkrankungen, dass bei Wiederholungsmessungen Unterschiede (Test-Retest-Variabilität) bis zu 5–10 Buchstaben auftreten können, die als Messungenauigkeiten bzw. Ausdruck von individuellen Tagesschwankungen der Sehschärfe interpretiert werden können und zufällige Fehler darstellen [2,3,21,23]. Dabei ist die Test-Retest-Variabilität abhängig von der Sehschärfe [3]. Es wird davon ausgegangen, dass mit der ETDRS-Sehtafel Veränderungen ab 10 Buchstaben reliabel gemessen werden können [16].

Die zusammengesetzten Endpunkte CRR, CRB und CRW sowie der Endpunkt CRS bilden patientenrelevante Dimensionen ab und werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Definition der CRR 0,2 entspricht der Definition für eine klinische relevante Veränderung der amerikanischen, Konsensus-basierten Leitlinie [4]. Auswertungen von Personen mit Verschlechterungen um mindestens 0,2 logMAR und Verbesserungen bzw. Verschlechterungen 0,3 logMAR als Teilkomponenten von CRW und CRR 0,3 liegen nicht vor.

Gesichtsfeldbestimmung

Der Endpunkt Gesichtsfeldbestimmung der Studie PAROS wird in der Nutzenbewertung aufgrund der unzureichenden Operationalisierung nicht berücksichtigt. In der Studie RHODOS lagen keine ausreichend reliablen Daten aufgrund von Schwierigkeiten in der Erhebung vor. Auf eine Darstellung der Operationalisierung wurde daher verzichtet.

Der Endpunkt wurde in der Studie LEROS nicht erhoben.

Operationalisierung

Beschreibung

PAROS:

Für die Erhebung des Gesichtsfelds war die im Rahmen der Routineversorgung vorhandene Ausstattung vorgesehen. Angaben zur verwendeten Perimetrie finden sich nicht.

Bewertung

Die Operationalisierung der Studie PAROS wird als unzureichend bewertet. Da die Erhebungen im Rahmen der klinischen Regelversorgung stattfanden, kann nicht von einer ausreichend ähnlichen Testsituation ausgegangen werden. Die Ergebnisse werden daher für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Die Messung des Gesichtsfeldes wird als patientenrelevant angesehen, allerdings ist auf Grund der künstlichen Messsituation die Patientenrelevanz unklar.

Validität

Aufgrund der unzureichenden Operationalisierung kann die Validität des Endpunkts nicht beurteilt werden.

Farbkontrastempfindlichkeit

Der Endpunkt Farbkontrastempfindlichkeit der Studie RHODOS wird in der Nutzenbewertung aufgrund von Einschränkungen in der Patientenrelevanz, Validität und der Methodik der statistischen Analyse (siehe Kapitel 2.4) nicht berücksichtigt. Für die Studie PAROS wird der Endpunkt aufgrund der unzureichenden Operationalisierung nicht berücksichtigt. Der Endpunkt wurde in der Studie LEROS nicht erhoben.

Operationalisierung

Beschreibung

RHODOS:

An entsprechend ausgestatteten Standorten wurden die Studienteilnehmenden mit einem computergestützten Test nach Arden [1] auf ihre Farbkontrastempfindlichkeit getestet. Lediglich das Münchner Studienzentrum verfügte über diese Ausstattung. Die Testperson saß 1 Meter vor einem 21-Zoll-Farbmonitor, auf dem isoluminante farbige Optotypen auf weißem Hintergrund erzeugt wurden. Der Farbunterschied zwischen den Optotypen und dem weißen Hintergrund wurde so lange verändert, bis der Schwellenwert für die Sichtbarkeit erreicht war. Für alle Patientinnen und Patienten wurde im Vorfeld eine Anpassung der relativen Leuchtdichte der roten und grünen sowie der grünen und blauen Leuchtstoffe vorgenommen, um die gleiche Leuchtdichte von Stimuli und Hintergrund sicherzustellen.

Die Testergebnisse werden als Prozentsatz der maximal möglichen Farbmodulation entlang der gewählten Farbverwechslungslinie ausgedrückt. Laut Modul 4 waren normale Level der Farbwahrnehmung definiert als 6 % für Protan (rot-grün) und 8 % für Tritan (blau-gelb). Dort findet sich ebenfalls die Information, dass das Farbkontrastsehen nur für Patientinnen und Patienten mit validen Sehschärfedaten bestimmt wurde.

Die Auswertung erfolgte für alle Augen, nicht auf Ebene der Patientinnen und Patienten.

PAROS:

Für die Erhebung der Farbsensitivität war die im Rahmen der Routineversorgung vorhandene Ausstattung vorgesehen. Angaben zum verwendeten Testverfahren finden sich nicht.

Bewertung

Die Operationalisierung der Studie RHODOS kann nachvollzogen werden.

Die Operationalisierung der Studie PAROS wird als unzureichend bewertet. Da die Erhebungen im Rahmen der klinischen Regelversorgung stattfanden, kann nicht von einer ausreichend ähnlichen Testsituation ausgegangen werden. Die Ergebnisse werden daher für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Die Erhebung der Farbkontrastempfindlichkeit bei Patientinnen und Patienten mit LHON wird als patientenrelevant eingeschätzt. Die Auswertung der Augen im Gegensatz zu einer Auswertung von Patientinnen und Patienten erschwert jedoch die Ergebnisinterpretation und erlaubt nur eingeschränkt Aussagen zu patientenrelevanten Effekten.

Validität

Das eingesetzte Testverfahren in der Studie RHODOS wurde für Patientinnen und Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration entwickelt. Angaben zur Validität bei LHON-Erkrankten wurden nicht identifiziert. Grundsätzlich erscheint die Anwendung in diesem Anwendungsgebiet jedoch plausibel.

Die monozentrische Erhebung führt jedoch zu Einschränkungen in der Validität: Da Zentrum keinen Stratifizierungsfaktor der Randomisierung bildete, ist es unklar, inwiefern die Studienarme vollumfänglich vergleichbar waren. Die damit einhergehende Abweichung von der ITT-Population führt zu zusätzlichen Einschränkungen.

Das Aufgrund fehlender Angaben zum eingesetzten Testverfahren kann die Validität der Erhebung in der Studie PAROS nicht beurteilt werden.

2.3.3 Lebensqualität

Visual Function Index (VF-14)

Der Endpunkt VF-14 wird in der Nutzenbewertung aufgrund der eingeschränkten Nachvollziehbarkeit der Operationalisierung und nicht nachgewiesener Validität nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde in der Studie RHODOS anhand des VF-14 zu jeder Studienvsiste durch Selbstbeurteilung der Studienteilnehmenden gemessen. Weitere Angaben zum konkreten Einsatz des Fragebogens in der Studie wurden nicht identifiziert.

Der Fragebogen enthält 18 Fragen, wodurch 14 sehschärfeabhängige Aktivitäten des alltäglichen Lebens abgebildet werden. Eine Antwort kann folgende Werte annehmen: 0 (= die Person ist nicht in der Lage, die Aktivität auszuführen) bis 4 (= die Person hat keine Probleme bei der Ausführung der Aktivität). Der durchschnittliche Wert aller beantworteten Fragen wird mit 25 multipliziert, wodurch am Ende eine Skala mit einem minimalen Wert von 0 (= schlechteste Sehschärfe) bis zu 100 (= beste Sehschärfe) resultiert. Die Fragen beziehen sich auf den aktuellen Zustand.

Bewertung

Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar. Es fehlen Angaben zur konkreten Erhebung. So ist denkbar, dass die Studienteilnehmenden mit starken Seheinschränkungen Schwierigkeiten im Ausfüllen des Fragebogens hatten. Ob und welche Unterstützung diese Personen erhielten, ist unklar.

Patientenrelevanz

Die Erhebung der Lebensqualität durch den VF-14 ist ein patientenrelevanter Endpunkt.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Der VF-14 ist ein Index für die Sehfunktion, der für die Beurteilung von Menschen entwickelt wurde, die sich einer Kataraktoperation unterziehen [22]. Es liegen Validierungsstudien vor [5,6,14,24], die aufgrund der geringen Anteile an Personen im niedrigen Visusbereich jedoch

keine Aussagen über die psychometrische Güte im vorliegenden Anwendungsgebiet zulassen. Die Ergebnisse werden daher nicht berücksichtigt.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) wurde in den Studien RHODOS, PAROS und LEROS definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einer Testperson, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde und das nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Dies umfasst jede schädliche, pathologische oder unbeabsichtigte Veränderung der anatomischen, physiologischen oder metabolischen Funktionen, die durch körperliche Anzeichen und Symptome während der Studie angezeigt wird, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit Idebenon angenommen wird oder nicht. Alle UE wurden nach der Systematic des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) erfasst. Es finden sich keine Angaben zur Version.

Das Auftreten von UE sollte durch offenes Befragen der Testperson bzw. der Betreuungsperson bei jeder Visite während der Studie erfasst werden. Zusätzlich waren die Studienteilnehmenden angehalten, beim Auftreten möglicherweise schwerwiegender Symptome das ärztliche Personal sofort zu kontaktieren. Die Art jedes festgestellten Ereignisses sollte bis zu seiner Auflösung oder bis zur letzten Studienvisite verfolgt werden. Nach diesem Zeitraum sollten nur schwerwiegende, mit Idebenon zusammenhängende UE gemeldet werden. Ausgewertet wurden UE, die nach der ersten Gabe von Idebenon innerhalb der Studie auftraten.

Zur Einstufung der Schwere von UE wurden folgende Kriterien angewandt:

- **Mild:** Unerwünschtes Ereignis, das Beschwerden verursacht, aber die normalen täglichen Aktivitäten nicht beeinträchtigt, oder zu klinisch bedeutsamen, aber leichten Anomalien von Labor- und/oder Messparametern führt. Es ist vorübergehend und erholt sich mit oder ohne Behandlung.
- **Moderat:** Unerwünschtes Ereignis verursacht erhebliche Beschwerden, stört die normalen täglichen Aktivitäten oder führt zu klinisch bedeutsamen und ausgeprägten Anomalien von Labor- und/oder Messparametern. Es erfordert eine Behandlung.
- **Schwer:** Unerwünschtes Ereignis verursacht schwere Beschwerden, verhindert alltägliche Aktivitäten oder führt zu klinisch gefährlichen Anomalien von Labor- und/oder Messparametern. Das Ereignis kann behandlungsresistent sein oder das Absetzen von Idebenon erfordern.

Als schwerwiegende UE galten UE, die:

- zum Tod führten,
- lebensbedrohlich waren,
- zu anhaltender oder erheblicher Behinderung/Invalidität führten,
- einen stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erforderten,
- eine angeborene Anomalie/einen Geburtsfehler darstellt,

- vom ärztlichen Personal als wichtiges medizinisches Ereignis eingestuft wurde, welches die Testperson gefährdete oder eine Intervention erforderte, um eines der anderen oben genannten Ergebnisse zu verhindern.

Folgende UE von besonderem Interesse wurden für die Studie PAROS a priori definiert:

- Abnorme Leberfunktionstests und Hepatitis (Lebererkrankung),
- Veränderungen im Blutbild (wie Agranulozytose, Anämie, Leukozytopenie oder Thrombozytopenie), Wolff-Parkinson-White-Syndrom,
- Jedes UE bei Personen, die gleichzeitig IKr-modulierende Arzneimittel einnahmen,
- Vorhofflimmern (mit Amendment 2 im April 2017 eingeführt).

In der Studie LEROS galten folgende Ereignisse als UE von besonderem Interesse:

- Abnorme Leberfunktionstests und Hepatitis (Lebererkrankung),
- Veränderungen im Blutbild (wie Agranulozytose, Anämie, Leukozytopenie oder Thrombozytopenie).

In der Studie RHODOS wurden hingegen keine UE von besonderem Interesse definiert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist insgesamt nachvollziehbar. Es wurde eine einheitliche, studienindividuelle Schweregradeinteilung verwendet, deren Operationalisierung ebenfalls nachvollziehbar ist. Hinsichtlich der Ereignisse von besonderem Interesse konnte jedoch keine a priori festgelegte Zuordnung von SOC und PT identifiziert werden.

Patientenrelevanz:

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist jedoch unklar.

Validität:

Der Endpunkt wird als valide bewertet. Unklar ist, wie die Auswahl der UE von besonderem Interesse erfolgte und warum sich diese in den Studien unterschied.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in den Tabellen 8 und 9.

Die Erhebungen in der Studie PAROS fanden im Rahmen der klinischen Regelversorgung ohne feste Studienvisiten statt.

Tabelle 8: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie RHODOS

Studienvisite Endpunkt	Screening	Baseline	Woche 4	Woche 12	Woche 24	Vorzeitiger Abbruch ¹⁾
Mortalität ²⁾	x	x	x	x	x	x
Sehschärfe	x	x	x	x	x	x
Unerwünschte Ereignisse ¹⁾	x	x	x	x	x	x

¹⁾ 28-35 Tage nach der letzten Dosisaufnahme.

²⁾ Im Rahmen der Sicherheit erhoben.

Tabelle 9: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie LEROS

Studienvisite Endpunkt	Base- line	Monat 1	Monat 3	Monat 6	Monat 9	Monat 12	Monat 18	Monat 24	Follow- Up ¹⁾
Mortalität ²⁾	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Sehschärfe	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Unerwünschte Ereignisse	x	x	x	x	x	x	x	x	x

¹⁾ 28-35 Tage nach der letzten Dosisaufnahme.

²⁾ Im Rahmen der Sicherheit erhoben.

2.4 Statistische Methoden

Hinsichtlich der Beschreibungen zur statistischen Methodik der Studie RHODOS wird auf die Nutzenbewertung aus dem Jahr 2016 [10] verwiesen. Lediglich die Bewertung der statistischen Methoden in der Auswertung der Farbkontrastsensitivität wird eingehender diskutiert.

Der statistische Analyseplan (SAP) der Studie PAROS ist in seiner finalen Version 1.0 auf den 30. Juni 2021 datiert. Das Datum des Datenschnitts ist mit 16. April 2021 angegeben, sodass die im SAP beschriebenen Analysen nicht als a priori geplant zu betrachten sind.

Das Datum des Datenschnitts der Studie LEROS ist im Studienbericht nicht berichtet. Die Zusatzanalysen für das Modul 4 geben das Datum des Datenschnitts mit 8. Juni 2021 an. Damit wurde der finale SAP in Version 1 vom 7. Juni 2021 vor dem Datenschnitt dieser Analysen erstellt.

Analysepopulationen:

Die Analysepopulationen wurden wie folgt festgelegt:

- ITT-Population (nur Studie LEROS): Alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden mit mindestens einer Messung nach Baseline,
- mITT-Population (nur Studie LEROS): Alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden:
 - mit Mutationstyp (G11778A, G3460A und T14484C),
 - die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten,
 - mit mindestens einer Messung der Sehschärfe nach Baseline.
- Sicherheits-Population (Studien PAROS und LEROS): Alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten.

Datenschnitte

Für die Studien PAROS und LEROS wurden keine Interimsanalysen vorgesehen. Datenschnitte wurden jedoch jährlich für die Zulassungsbehörde hinsichtlich Studienstatus und Sicherheit durchgeführt.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Die Auswertungen der Sicherheit wurden in der Studie PAROS deskriptiv vorgesehen.

In der Studie LEROS wurden deskriptive Wirksamkeitsanalysen getrennt nach Symptombeginn vorgesehen (≤ 1 Jahr nach Symptombeginn, > 1 Jahr nach Symptombeginn). Der Vergleich zur historischen Kontrolle sollte für den Endpunkt CRR 0,2 analog zur primären Analyse mittels logistischer Regressionsanalyse (Behandlungsgruppe, Geschlecht und Mutationstyp als fixe Faktoren) durchgeführt werden. Im Modul 4 stellt der pU Ergebnisse für die mITT-Population dar.

Kontinuierliche post hoc-Auswertungen wurden mit einem gemischten Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) durchgeführt. Die Auswahl der dabei berücksichtigten Faktoren (Behandlungsgruppe, Geschlecht, Sehschärfe zu Studienbeginn und Mutation) entsprechen dabei weder denen des logischen Regressionsmodells des primären Endpunkts noch denen des MMRM, welches für Auswertungen der Studie RHODOS angewandt wurde (dort: Sehschärfe zu Studienbeginn als Kovariate, Behandlungsgruppe, Mutation, Zeit seit Erkrankungsbeginn, Visite sowie die Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren). Die Variablenselektion wurde nicht begründet.

Auswertung der Farbsensitivität in Studie RHODOS

Gruppenunterschiede in der Farbsensitivität aller Augen wurden mittels MMRM ausgewertet. Als feste Faktoren gingen Behandlungsgruppe, Zeit seit Symptombeginn, Mutationstyp, Visite sowie Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe ein. Baselinewerte wurden als Kovariaten in das Modell aufgenommen. Auf Grundlage der vorhandenen Angaben zum Modellaufbau scheint die Korrelation der Augen einer Person nicht berücksichtigt zu werden.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Es wurden für die Studien PAROS und LEROS keine Datenimputationen für fehlende Werte in den dargestellten Auswertungen vorgesehen.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Für die Auswertungen der Studien PAROS und LEROS wurden a priori lediglich deskriptive Darstellungen vorgesehen. Die Variablenselektion für die post hoc-Auswertungen mittels MMRM wurde nicht begründet. Eine ergebnisgesteuerte Auswahl kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Die Auswertung der Farbsensitivität in der Studie RHODOS wird aufgrund der mangelnden Berücksichtigung von miteinander korrelierten Augen als nicht adäquat bewertet.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Aufgrund des einarmigen Studiendesign wird das Verzerrungspotenzial der Studien PAROS und LEROS mit hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial der Studie RHODOS wurde erneut überprüft. Das Ergebnis ist in Tabelle 10 abgebildet.

Tabelle 10: Verzerrungspotential der Studie RHODOS

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
RHODOS	Ja	Ja	Ja	Ja	Unklar ¹⁾	Unklar ²⁾	Niedrig

¹⁾ Der statistische Analyseplan wurde nach Fertigstellung der Studie finalisiert. Neben modifizierten Patientenpopulationen wurden u.a. Auswertungsmethoden nachträglich verändert.

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

Abkürzungen: ITT: Intention to treat.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie RHODOS

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Morbidität					
Beste Verbesserung der Sehschärfe	Ja	Ja ¹⁾	Unklar ²⁾	Nein ³⁾	Unklar
Veränderung der besten Sehschärfe	Ja	Ja ¹⁾	Unklar ²⁾	Nein	Unklar
Veränderung der Sehschärfe des besten Auges	Ja	Ja ¹⁾	Unklar ²⁾	Nein	Unklar
Anteil der Personen mit Verbesserung $\geq 0,2$ logMAR	Ja	Ja ¹⁾	Unklar ⁴⁾	Nein	Unklar
Anteil der Personen mit CRR	Ja	Nein ³⁾	Unklar ⁴⁾	Unklar ⁵⁾	Hoch
Anteil der Personen mit CRW	Ja	Nein ³⁾	Unklar ⁴⁾	Unklar ⁵⁾	Hoch
Anteil der Personen mit Veränderung "Off-Chart" zu „On-Chart“	Ja	Nein ³⁾⁶⁾	Unklar ⁴⁾	Unklar ⁵⁾	Hoch
Sicherheit					
Anteil der Personen mit UE	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Anteil der Personen mit SUE	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Therapieabbrüche aufgrund von UE	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

¹⁾ Die ITT-Population war definiert als alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen jedoch für drei Personen (Idebenon: 2, Placebo: 1) zu Baseline oder zu Woche 24 keine ausreichenden Sehschärfedaten vor. Diese Personen wurden bei den Primäranalysen zu den Sehschärfe-Endpunkten ausgeschlossen. Zusätzlich liegen Analysen der mITT-Population vor, in der eine Person mit Spontanheilung in der Placebo-Gruppen ausgeschlossen wurde. Für die Nutzenbewertung werden primär Auswertungen für alle randomisierten Patientinnen und Patienten berücksichtigt, sofern vorhanden.

²⁾ Der statistische Analyseplan wurde nach Fertigstellung der Studie finalisiert. Neben modifizierten Patientenpopulationen wurden u.a. Auswertungsmethoden nachträglich verändert. Es konnten jedoch keine konkreten Änderungen an diesen Analysen festgestellt werden.

³⁾ Diese Auswertung liegt nur für die mITT-Population vor und nicht für alle randomisierten Personen.

⁴⁾ Laut SAP war ein stratifizierter Mantel-Haenszel-Test präspezifiziert. Stattdessen wurde ein exakter Test nach Fisher ohne Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren durchgeführt.

⁵⁾ Der Endpunkt wurde post hoc ausgewertet.

⁶⁾ Diese Auswertung konnte lediglich in der Subgruppe der Personen durchgeführt werden, die zu Studienbeginn bereit Off-Chart waren.

Abkürzungen: CRR: klinisch relevante Verbesserung; CRW: klinisch relevante Verschlechterung; (m)ITT: (modified) Intention to treat; logMAR: Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Angaben zu Studiencharakteristika und Studienmedikation der Studie RHODOS sind der Nutzenbewertung aus dem Jahr 2016 zu entnehmen [10].

Allgemeinen Angaben zur Studie PAROS sind in Tabelle 12 dargestellt. Insgesamt wurden 228 Personen in die Studie eingeschlossen. 224 Personen erhielten mind. eine Dosis Idebenon und bilden die Sicherheitspopulation. 185 Personen wurden bereits vor Studienbeginn mit Idebenon therapiert. Die mediane Behandlungsdauer mit Idebenon innerhalb der Studie PAROS beträgt 680,5 Tage. Die mediane Beobachtungsdauer ist nicht berichtet.

Tabelle 12: Allgemeine Angaben; Studie PAROS

Studie PAROS Allgemeine Angaben	Idebenon n (%)
Eingeschlossen ¹⁾	228 (100)
Sicherheitspopulation ²⁾	224 (98,2)
Vorbehandelt mit Idebenon	185 (81,1)
Nicht vorbehandelt mit Idebenon	39 (17,1)
Personen in der Studie	
≥ 6 Monate	222 (97,4)
≥ 12 Monate	221 (96,7)
≥ 18 Monate	189 (86,8)
≥ 24 Monate	159 (69,7)
≥ 30 Monate	132 (57,9)
≥ 36 Monate	103 (45,2)
Abbruch der Studie ³⁾	22 (9,6) ⁴⁾
Aufgrund von:	
Einschlusskriterien nicht erfüllt	1 (0,4)
Lost to Follow-up	9 (3,9)
Tod	1 (0,4)
Entzug der Einverständniserklärung	5 (2,2)
Andere	6 (2,6)
Mediane Behandlungsdauer, Tage (min; max)	680,5 (6; 1586)
Mediane Beobachtungsdauer, Tage (min; max)	Keine Angabe

¹⁾ Einschließlich einer Person, die an 2 deutschen Standorten doppelt eingeschlossen wurde und ausgenommen einer Person, die die Löschung aller Daten wünschte.

²⁾ Alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten.

³⁾ Angaben zum Abbruch der Studienmedikation wurden nicht identifiziert.

⁴⁾ Laut Studienbericht brachen insgesamt 23 Patientinnen und Patienten die Studie ab. Darin enthalten ist jedoch eine Person, die lediglich die Behandlung abbrach, jedoch fälschlicherweise als Studienabbruch gewertet wurde. Die tatsächliche Zahl der Studienabbrüche beträgt daher 22.

Abkürzungen: max: Maximum; min: Minimum

In Tabelle 13 sind allgemeine Angaben zur Studie LEROS zusammengefasst. Insgesamt 199 Patientinnen und Patienten wurden in die Studie aufgenommen. 196 Personen erfüllten die Kriterien der ITT-Population (mindestens einer Messung nach Baseline) und 198 Personen wurden mit Idebenon behandelt und bilden damit die Sicherheitspopulation. Die mediane Behandlungsdauer beträgt 721,0 Tage. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer wurden nicht identifiziert.

Tabelle 13: Allgemeine Angaben; Studie LEROS

Studie LEROS Allgemeinen Angaben	Idebenon n (%)
Eingeschlossen	199 (100)
ITT-Population ¹⁾	196 (98,5)
mITT-Population ²⁾ Baseline	181 (91,0)
mITT-Population ²⁾ Monat 6	166 (83,4)
mITT-Population ²⁾ Monat 12	147 (73,9)
mITT-Population ²⁾ Monat 24	122 (61,3)
Sicherheitspopulation ³⁾	198 (99,5)
Personen in der Studie	
≥ 6 Monate	179 (90,4)
≥ 12 Monate	160 (80,8)
≥ 18 Monate	148 (74,7)
≥ 24 Monate	147 (72,2)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	Keine Angabe ⁴⁾
Aufgrund von:	
UE	10 (5,1)
Mediane Behandlungsdauer Tage (min; max)	721,0 (1; 806) ⁵⁾
Mediane Beobachtungsdauer Tage/Wochen/Monate (min; max)	Keine Angabe

¹⁾ Alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden mit mindestens einer Messung nach Baseline.

²⁾ Alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden mit Mutationstyp (G11778A, G3460A und T14484C), die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten und mit mindestens einer Messung der Sehschärfe nach Baseline.

³⁾ Alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten.

⁴⁾ Es werden bis Monat 24 insgesamt 245 Abbrüche der Studienmedikation berichtet. Da dies die Anzahl der Studienteilnehmenden überschreitet, scheint es sich zumindest teilweise um zeitliche begrenzte Abbrüche mit Wiederaufnahme der Therapie zu handeln. Weitere Angaben (wie Regeln für Therapieabbrüche und -wiederaufnahmen) wurden nicht identifiziert. In den Ergebnissen zur Sicherheit findet sich die Angabe, dass bei 10 Personen ein unerwünschtes Ereignis zu einem dauerhaften Therapieabbruch führte.

⁵⁾ Bezogen auf die Sicherheitspopulation.

Abkürzungen: max: Maximum; min: Minimum; (m)ITT: (modified) Intention to treat; UE: Unerwünschtes Ereignis.

In Tabelle 14 sind Charakteristika der PAROS-Studienpopulation dargestellt. Im Median waren die Patientinnen und Patienten 32,2 Jahre alt. Mit 77,7 % war die Mehrheit männlich. Hinsichtlich der Angaben zur genetischen Abstammung ist der hohe Anteil fehlender Werte (25,4 %) auffällig. Angaben zu den Gründen für fehlende Werte wurden nicht identifiziert. Auch die Einstufung in Kategorien „vietnamesisch“ und „andere, asiatisch“ erscheint ungewöhnlich. Erwähnenswert ist ebenfalls die starke Diskrepanz von 36,9 bzw. 36,7 Monaten zwischen Mittelwert und Median sowohl in der Zeit seit erstmaligem Symptombeginn als auch in der Zeit seit letztmaligem Symptombeginn.

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie PAROS

Studie PAROS Charakterisierung der Studienpopulation	Idebenon N = 224
Alter (Jahre)	
Mittelwert (SD)	36,8 (17,4)
Median (min; max)	32,2 (11,8; 82,2)

Studie PAROS Charakterisierung der Studienpopulation	Idebenon N = 224
<i>Geschlecht, n (%)</i>	
männlich	174 (77,7)
weiblich	50 (22,3)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>	N = 167
Kaukasisch/weiß	157 (70,1)
Vietnamesisch	1 (0,4)
Andere, asiatisch	3 (1,3)
Andere	6 (2,7)
<i>Mutation, n (%)</i>	
G11778A	117 (52,2)
T14484C	40 (17,9)
G3460A	32 (14,3)
Andere	27 (12,1)
Unbekannt	8 (3,6)
<i>Anzahl symptomatischer Augen zu Baseline, n (%)</i>	
1	15 (6,7)
2	209 (93,3)
<i>Monate seit erstmaligem Symptombeginn, n (%)</i>	
Mittelwert (SD)	67,4 (97,8)
Median (min; max)	30,5 (0,4; 591,8)
<i>Monate seit letztmaligem Symptombeginn, n (%)</i>	
Mittelwert (SD)	64,8 (97,8)
Median (min; max)	28,1 (0,2; 591,8)
<i>Off-chart zu Baseline</i>	n = 203
Ja	42 (20,7)
Nein	161 (79,3)
Medizinische Vorgeschichte nach Systemorganklasse¹⁾ > 20 %	
Personen mit mind. einer Diagnose	166 (74,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	63 (28,1)
Gefäßerkrankungen	47 (21,0)

¹⁾ Kein Preferred Term > 20 %.

Abkürzungen: max: Maximum; min: Minimum; SD: Standardabweichung.

Die Studienpopulation der Studie LEROS (siehe Tabelle 15) erscheint grundsätzlich vergleichbar mit der Studie PAROS hinsichtlich Alter, Geschlecht und Mutationstyp. Unterschiede bestehen jedoch hinsichtlich der Zeit seit Symptombeginn, die mit im Median 12,3 Monaten seit erstmaligem Symptombeginn und 9,6 Monaten seit letztmaligem Symptombeginn deutlich kürzer ist im Vergleich zu PAROS. Auch in der Studie LEROS zeigen sich in diesen Variablen Diskrepanzen zwischen Mittelwert und Median, jedoch im geringeren Ausmaß in Vergleich zur Studie PAROS. Unklar ist auch hier, warum eine Unterscheidung der Kategorien „Chinesisch“, „Asiatisch-Indisch“ „Philippinisch“ vorgenommen wurde. Auffällig ist der hohe Anteil an Menschen mit genetischer Abstammung der Kategorie „Andere“.

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie LEROS

Studie LEROS Charakterisierung der Studienpopulation	Idebenon N = 196
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	34,1 (15,2) 31,9 (12,1; 79,2)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	144 (73,5) 52 (26,5)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> Kaukasisch/weiß Andere Schwarz oder afroamerikanisch Indigene Völker Nordamerikas/Alaskas Chinesisch Asiatisch-Indisch Philippinisch	54 (27,6) 129 (65,8) 8 (4,1) 2 (1,0) 1 (0,5) 1 (0,5) 1 (0,5)
<i>Mutation, n (%)</i> G11778A T14484C G3460A Andere Negativ	112 (57,1) 34 (17,3) 35 (17,9) 5 (2,6) 10 (5,1)
<i>Anzahl symptomatischer Augen zu Baseline, n (%)</i> 1 2	11 (5,6) 185 (94,4)
<i>Monate seit erstmaligem Symptombeginn, n (%)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	18,37 (15,8) 12,3 (0,3; 58,3)
<i>Monate seit letztmaligem Symptombeginn, n (%)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	16,4 (15,8) 9,6 (0,1; 58,0)
<i>Off-chart zu Baseline</i> Ja Nein	44 (22,4) 152 (77,6)
Medizinische Vorgeschichte nach Systemorganklasse > 20 %¹⁾²⁾	
Personen mit mind. einer Diagnose	142 (71,7)
Psychiatrische Erkrankungen	48 (24,2)

¹⁾ Kein Preferred Term > 20 %.

²⁾ Basierend auf der Sicherheitspopulation (N = 198).

Abkürzungen: max: Maximum; min: Minimum; SD: Standardabweichung.

Exposition mit der Studienmedikation

Mit 900 mg/Tag entspricht die mittlere Idebenon-Dosis in der Studie PAROS den Angaben der Fachinformation (siehe Tabelle 16). Für die Studie LEROS wurden keine entsprechenden Informationen identifiziert (siehe Tabelle 17). Für beide Studien fehlen zudem vollumfängliche Angaben zu Dosisanpassungen.

Tabelle 16: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie PAROS

Studie PAROS Exposition mit der Studienmedikation	Idebenon N = 224
Dosisanpassungen, n (%)	
Unterbrechung	9 (4,0) ¹⁾
Erhöhung	Keine Angabe
Reduktion	Keine Angabe
Durchschnittliche Dosis (g/Tag)	
Mittelwert (SD)	0,9 (0,0)
Median (min; max)	0,9 (0,7; 0,9)

¹⁾ Es werden lediglich Dosisunterbrechungen aufgrund von unerwünschten Ereignissen berichtet.

Abkürzungen: g: Gramm; max: Maximum; min: Minimum; SD: Standardabweichung.

Tabelle 17: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie LEROS

Studie LEROS Exposition mit der Studienmedikation	Idebenon N = 198
Dosisanpassungen, n (%)	
Unterbrechung	21 (10,6) ¹⁾
Erhöhung	Keine Angabe
Reduktion	Keine Angabe
Durchschnittliche Dosis (g/Tag)	
Mittelwert (SD)	Keine Angabe
Median (min; max)	Keine Angabe

¹⁾ Es werden lediglich Dosisunterbrechungen aufgrund von unerwünschten Ereignissen berichtet.

Abkürzungen: g: Gramm; max: Maximum; min: Minimum; SD: Standardabweichung.

Begleitmedikation

Begleitmedikationen im Studienverlauf sind für die Studie PAROS in Tabelle 18 und für die Studie LEROS in Tabelle 19 präsentiert. In der Studie PAROS ist mit 62,1 % bei weniger Patientinnen und Patienten die Einnahme von Begleitmedikation im Vergleich zur Studie LEROS mit 85,4 % dokumentiert.

Tabelle 18: Begleitmedikation > 20 %; Studie PAROS

Studie PAROS Begleitmedikation > 20 %	Idebenon N = 224
ATC-Level 1 ATC-Level 2	n (%)
Anzahl der Personen mit Begleitmedikationen	139 (62,1)
Alimentäres System und Stoffwechsel Vitamine	75 (33,5) 50 (22,3)
Blut und blutbildende Organe	56 (25,0)
Kardiovaskuläres System	48 (21,4)
Sinnesorgane	46 (20,5)

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation.

Tabelle 19: Begleitmedikation > 20 %; Studie LEROS

Studie LEROS Begleitmedikation > 20 %	Idebenon N = 198
ATC-Level 1 ATC-Level 2	n (%)
Anzahl der Personen mit Begleitmedikationen, n (%)	169 (85,4)
Alimentäres System und Stoffwechsel, n (%)	102 (51,5)
Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	41 (20,7)
Vitamine	56 (28,3)
Antiinfektiva zur systemischen Anwendung, n (%)	54 (27,3)
Antibiotika zur systemischen Anwendung	44 (22,2)
Kardiovaskuläres System, n (%)	60 (30,3)
Muskel- und Skelettsystem, n (%)	46 (23,2)
Nervensystem, n (%)	99 (50,0)
Analgetika	66 (33,3)
Psychoanaleptika	40 (20,2)
Respirationstrakt, n (%)	61 (30,8)

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation.

3.2 Mortalität

In der Studie RHODOS wurden keine Todesfälle beobachtet. Im Verlauf der Studien PAROS und LEROS trat jeweils ein Todesfall auf.

3.3 Morbidität

Sehschärfe

Die Ergebnisse zur Sehschärfe aus der Studie RHODOS sind ausführlich in der erstmaligen Nutzenbewertung aus dem Jahr 2016 [10] und zusammenfassend in Tabelle 28 am Ende dieser Nutzenbewertung präsentiert.

Die Ergebnisse der Responderanalysen zur Sehschärfe mit den Response-Kriterien CRR 0,2, CRR 0,3 sowie CRW aus der Studie LEROS sind in Tabelle 20 dargestellt. Ebenfalls präsentiert sind die zugehörigen Komponenten dieser zusammengesetzten Endpunkte.

Dabei wertete der pU ausschließlich Ergebnisse für Personen mit vorhandenen Werten in der mITT-Population aus. Für die hier präsentierte Darstellung wurden für die Endpunkte CRR 0,2 und CRR 0,3 Responderanteile im Verhältnis zur ITT-Population gesetzt. Angaben zu der Teilkomponenten Verbesserung $\geq 0,3$ logMAR, Verschlechterung um ≥ 10 Buchstaben und Verschlechterung $< 1,6$ logMAR zu off-chart konnten für keinen Auswertungszeitpunkt identifiziert werden. Angaben für das Responsekriterium CRW konnten im Vergleich zu CRR nur für einen geringeren Anteil der Studienpopulation identifiziert werden (Monat 6: N = 128; Monat 12: N = 118, Monat 24: N = 101). Da Personen, die bereits zu Baseline eine Sehschärfe im Off-Chart-Bereich aufwiesen, keine Möglichkeit einer weiteren Verschlechterung hatten, ist es möglich, dass diese Personen von der Analysepopulation abgezogen wurden. Entsprechende Angaben wurden jedoch nicht identifiziert. Die Ergebnisse werden trotz der hohen Anteile fehlender Werte präsentiert. In der Auswertung zu Monat 24 liegt jedoch auch

bei CRR der Anteil fehlender Werte bei 37,8 %, sodass diese Ergebnisse nicht präsentiert werden.

Im Anhang sind zudem die Ergebnisse zu den Responderanalysen CRS und CRB (siehe Tabelle 31) präsentiert.

Tabelle 20: Responderanalysen zur Sehschärfe; Studie LEROS, ITT-Population¹⁾

Studie LEROS Responderanalysen zur Sehschärfe		Idebenon N = 196	
		Personen mit Ereignis n (%)	Fehlende Werte ²⁾ n (%)
Monat 6			
CRR 0,2 (Komponenten 1 und 2)		41 (20,9)	30 (15,3)
	Komponente 1: Verbesserung $\geq 0,2$ logMAR	37 (18,9)	
	Komponente 2: Off-chart zu $< 1,6$ logMAR	14 (7,1)	
CRR 0,3 (Komponenten 2 und 3) ³⁾	Komponente 3: Verbesserung $\geq 0,3$ logMAR	Keine Angabe	29 (14,8)
CRW (Komponenten 4 und 5)		33 (16,8)	68 (34,7) ⁴⁾
	Komponente 4: Verschlechterung um ≥ 10 Buchstaben	Keine Angabe	
	Komponente 5: $< 1,6$ logMAR zu off-chart	Keine Angabe	
Monat 12			
CRR 0,2 (Komponenten 1 und 2)		58 (29,6)	49 (25,0)
	Komponente 1: Verbesserung $\geq 0,2$ logMAR	Keine Angabe	
	Komponente 2: Off-chart zu $< 1,6$ logMAR	18 (9,2)	
CRR 0,3 (Komponenten 2 und 3) ³⁾	Komponente 3: Verbesserung $\geq 0,3$ logMAR	Keine Angabe	45 (23,0)
CRW (Komponenten 4 und 5)		26 (13,3)	78 (39,8) ⁴⁾
	Komponente 4: Verschlechterung um ≥ 10 Buchstaben	Keine Angabe	
	Komponente 5: $< 1,6$ logMAR zu off-chart	Keine Angabe	

Studie LEROS Responderanalysen zur Sehschärfe		Idebenon N = 196	
		Personen mit Ereignis n (%)	Fehlende Werte ²⁾ n (%)
Monat 18			
CRR 0,2 (Komponenten 1 und 2)		Keine Angabe	55 (28,1)
	Komponente 1: Verbesserung $\geq 0,2$ logMAR	Keine Angabe	
	Komponente 2: Off-chart zu $< 1,6$ logMAR	20 (10,2)	
CRR 0,3 (Komponenten 2 und 3) ³⁾	Komponente 3: Verbesserung $\geq 0,3$ logMAR	Keine Angabe	
		Keine Angabe	
CRW (Komponenten 4 und 5)		Keine Angabe	Keine Angabe
	Komponente 4: Verschlechterung um ≥ 10 Buchstaben	Keine Angabe	
	Komponente 5: $< 1,6$ logMAR zu off-chart	Keine Angabe	
Monat 24			
CRR 0,2 (Komponenten 1 und 2)		.. ⁵⁾	74 (37,8)
	Komponente 1: Verbesserung $\geq 0,2$ logMAR	.. ⁵⁾	
	Komponente 2: Off-chart zu $< 1,6$ logMAR	.. ⁵⁾	
CRR 0,3 (Komponenten 2 und 3) ³⁾	Komponente 3: Verbesserung $\geq 0,3$ logMAR	.. ⁵⁾	
		.. ⁵⁾	
CRW (Komponenten 4 und 5)		.. ⁵⁾	95 (48,5) ⁴⁾
	Komponente 4: Verschlechterung um ≥ 10 Buchstaben	.. ⁵⁾	
	Komponente 5: $< 1,6$ logMAR zu off-chart	.. ⁵⁾	

¹⁾ Alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden mit mindestens einer Messung nach Baseline.

²⁾ Berechnet als Differenz der Analysepopulation zur ITT-Population.

³⁾ Post hoc ausgewertet.

⁴⁾ Der höhere Anteil fehlender Werte im Vergleich zu CRR könnte durch den Ausschluss von Personen, die zu Baseline bereits off-chart lagen und damit keine Möglichkeit zur Verschlechterung hatten, begründet sein. Angaben dazu konnten jedoch nicht identifiziert werden.

⁵⁾ Anteil vorhandener Werte zu gering im Vergleich zu ITT.

Abkürzungen: CRR: klinisch relevante Verbesserung; CRW: klinisch relevante Verschlechterung; ITT: Intention to treat; logMAR: Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels.

Neben den Responderanalysen präsentiert der pU im Modul 4 ebenfalls post hoc durchgeführte, kontinuierliche Auswertungen analog zu Endpunkten der Studie RHODOS. In

Tabelle 21 sind Veränderungen der Sehschärfe im besten Auge (beste Sehschärfe) dargestellt. In dieser Auswertung ist ein Wechsel des ausgewerteten Auges möglich. Es zeigt sich bis Monat 18 eine numerisch kontinuierlich zunehmende Abnahme des logMAR, d.h. eine kontinuierliche Zunahme der Sehschärfe. Ebenfalls kontinuierlich abnehmend ist jedoch gleichzeitig der Anteil der Studienpopulation mit vorhandenen Messwerten. Ergebnisse zu Monat 24 werden daher nicht mehr berichtet.

Tabelle 21: Veränderung der besten Sehschärfe; Studie LEROS, ITT-Population¹⁾ (post hoc)

Studie LEROS Veränderung der besten Sehschärfe	Idebenon N = 198
<i>Sehschärfe im besten Auge zu Baseline (logMAR)</i>	
n (%)	196 (98,9)
Mittelwert (SD)	1,15 (0,60)
Median (min; max)	1,32 (-0,14; 1,80)
<i>Sehschärfe im besten Auge zu Monat 6 (logMAR)</i>	
n (%)	171 (86,4)
Mittelwert (SD)	1,17 (0,62)
Median (min; max)	1,38 (-0,20; 1,80)
<i>Veränderung von Monat 6 zu Baseline (logMAR)</i>	
n (%)	171 (86,4)
Mittelwert (SD)	0,00 (0,42)
Median (min; max)	0,00 (-1,20; 1,70)
<i>Sehschärfe im besten Auge zu Monat 12 (logMAR)</i>	
n (%)	151 (76,2)
Mittelwert (SD)	1,11 (0,61)
Median (min; max)	1,28 (-0,20; 1,80)
<i>Veränderung von Monat 12 zu Baseline (logMAR)</i>	
n (%)	151 (76,2)
Mittelwert (SD)	-0,06 (0,52)
Median (min; max)	-0,06 (-1,74; 1,90)
<i>Sehschärfe im besten Auge zu Monat 18 (logMAR)</i>	
n (%)	141 (71,2)
Mittelwert (SD)	1,05 (0,62)
Median (min; max)	1,22 (-0,16; 1,80)
<i>Veränderung von Monat 18 zu Baseline (logMAR)</i>	
n (%)	141 (71,2)
Mittelwert (SD)	-0,12 (0,51)
Median (min; max)	-0,08 (-1,78; 1,84)
<i>Sehschärfe im besten Auge zu Monat 24 (logMAR)</i>	
n (%)	125 (63,1)
Mittelwert (SD)	... ²⁾
Median (min; max)	... ²⁾

¹⁾ Alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden mit mindestens einer Messung nach Baseline.

²⁾ Anteil vorhandener Werte zu gering im Vergleich zu ITT.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; logMAR: Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels; max: Maximum; min: Minimum; SD: Standardabweichung.

In der in Tabelle 22 präsentierten Auswertung zur Veränderung des besten Baseline-Auges ist im Gegensatz zur Auswertung zuvor kein Wechsel des analysierten Auges möglich. Stattdessen wird in diesem Endpunkt das beste Auge zu Baseline im Studienverlauf betrachtet. Zusätzlich

ist zu beachten, dass diese post hoc-Auswertung lediglich in der mITT-Population mit Einschränkung auf bekannte LHON-Mutationen vorliegt. Angaben zur Sehschärfe im besten Auge zu Baseline wurden für diese Population nicht identifiziert. Ergebnisse zu Monat 24 werden aufgrund des niedrigen Anteils vorhandener Werte nicht berichtet.

Tabelle 22: Veränderung der Sehschärfe innerhalb des besten Baseline-Auges; Studie LEROS, mITT-Population¹⁾ (post hoc)

Studie LEROS Veränderung innerhalb des besten Baseline-Auges	Idebenon N = 181
<i>Sehschärfe im besten Auge zu Baseline (logMAR)</i> n (%) Mittelwert (SD) Median (min; max)	Keine Angabe
<i>Sehschärfe im besten Baseline-Auge zu Monat 6 (logMAR)</i> n (%) Mittelwert (SD) Median (min; max)	166 (91,7) 1,26 (0,54) 1,41 (-0,12; 1,80)
<i>Veränderung von Baseline zu Monat 6 (logMAR)</i> n (%) LS Mean (95% CI) ²⁾ p-Wert ²⁾	166 (91,7) -0,07 [-0,13; -0,01] 0,0287
<i>Sehschärfe im besten Baseline-Auge zu Monat 12 (logMAR)</i> n (%) Mittelwert (SD) Median (min; max)	147 (81,2) 1,27 (0,52) 1,42 (-0,12; 1,80)
<i>Veränderung von Baseline zu Monat 12 (logMAR)</i> n (%) LS Mean (95% CI) ²⁾ p-Wert ²⁾	147 (81,2) -0,17 (-0,25; -0,09) < 0,0001
<i>Sehschärfe im besten Baseline-Auge zu Monat 18 (logMAR)</i> n (%) Mittelwert (SD) Median (min; max)	Keine Angabe
<i>Veränderung von Baseline zu Monat 18 (logMAR)</i> n (%) LS Mean (95% CI) ²⁾ p-Wert ²⁾	Keine Angabe
<i>Sehschärfe im besten Baseline-Auge zu Monat 24 (logMAR)</i> n (%) Mittelwert (SD) Median (min; max)	122 (67,4) _3) _3)

¹⁾ Alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden mit Mutationstyp (G11778A, G3460A und T14484C), die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten und mit mindestens einer Messung der Sehschärfe nach Baseline.

²⁾ Angaben zum MMRM (mit Behandlungsgruppe, Geschlecht, Sehschärfe zu Studienbeginn und Mutation als Faktoren) aus dem Modul 4. Dort wurde die Mittelwertdifferenz im Vergleich zur historischen Kontrolle geschätzt.

³⁾ Anteil vorhandener Werte zu gering im Vergleich zu mITT.

Abkürzungen: logMAR: Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels; max: Maximum; min: Minimum; mITT: modified Intention to treat; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; SD: Standardabweichung.

Farbkontrastempfindlichkeit

Die Ergebnisse zur Farbkontrastempfindlichkeit konnten für diese Nutzenbewertung weder aus der Studie RHODOS noch aus der Studie PAROS berücksichtigt werden (siehe Kapitel 2.3.2 Morbidität). In der Studie LEROS wurde die Farbkontrastempfindlichkeit nicht erhoben.

3.4 Lebensqualität

Ergebnisse des VF-14 aus der Studie RHODOS wurden nicht berücksichtigt (siehe Kapitel 2.3.3 Lebensqualität). In den Studien PAROS und LEROS wurde Lebensqualität nicht erhoben.

3.5 Sicherheit

Im folgenden Kapitel werden Ergebnisse zur Sicherheit aus den Studien PAROS und LEROS dargestellt. Für Ergebnisse der Studie RHODOS wird auf die Nutzenbewertung aus dem Jahr 2016 verwiesen [10]. Eine zusammenfassende Darstellung findet sich in der Tabelle 28.

Die medianen Behandlungszeiten betragen in der Studie PAROS 680,5 Tage und in der Studie LEROS 721,0 Tage. Insgesamt traten in der Studie PAROS numerisch weniger UE als in der Studie LEROS auf (siehe Tabelle 23 und Tabelle 24). Die Anzahl der von schweren und schwerwiegenden UE betroffenen Personen ist in beiden Studien vergleichbar. In der Studie PAROS führten numerisch mehr UE zum Abbruch der Studienmedikation im Vergleich zur Studie LEROS.

Tabelle 23: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der Personen mit UE der Studie PAROS, Sicherheitspopulation¹⁾

Studie PAROS Zusammenfassung der UE (Personen mit ≥ 1 Ereignis)	Idebenon N = 224 n (%)
UE	130 (58,0)
Schwere UE ²⁾	12 (5,4)
SUE ²⁾	26 (11,6)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	34 (15,2)

¹⁾ Alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten.

²⁾ Angaben aus Modul 4. Die Angaben im Studienbericht umfassen keine Todesfälle. Dies entspricht nicht der a priori festgelegten Operationalisierung (siehe Kapitel 2.3.4 Sicherheit). Im Verlauf der Studie PAROS trat ein Todesfall auf (siehe Kapitel 2.3.1 Mortalität), sodass die Angaben aus Modul 4 eine Person mehr umfassen als die Angaben aus dem Studienbericht.

Abkürzungen: (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 24: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der Personen mit UE der Studie LEROS, Sicherheitspopulation¹⁾

Studie LEROS Zusammenfassung der UE (Personen mit ≥ 1 Ereignis)	Idebenon N = 198 n (%)
UE	154 (77,8)
Schwere UE	13 (6,6)
SUE ²⁾	27 (13,6)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	10 (5,1)

- ¹⁾ Alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten.
- ²⁾ Diese Angabe aus dem Studienbericht umfasst keine Todesfälle. Dies entspricht nicht der a priori festgelegten Operationalisierung (siehe Kapitel 2.3.4 Sicherheit). Im Verlauf der Studie LEROS trat ein Todesfall auf (siehe Kapitel 2.3.1 Mortalität). Im Modul 4 sind die Angaben für schwere UE und SUE im Vergleich zu den hier präsentierten Angaben (aus dem Studienbericht) vertauscht: dort werden schwere UE für n = 27 und SUE für n = 13 berichtet.

Abkürzungen: (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz $\geq 10\%$ nach SOC und PT

Eine Zusammenfassung häufiger UE in den Studien PAROS und LEROS gegen die Tabelle 25 und Tabelle 26.

Tabelle 25: Personen mit UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in der Studie PAROS, Sicherheitspopulation¹⁾

Studie PAROS UE mit Inzidenz $\geq 10\%$	Idebenon N = 224
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	34 (15,2)
Arzneimittel unwirksam	27 (12,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	36 (16,1)
Untersuchungen	29 (12,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24 (10,7)

- ¹⁾ Alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 26: Personen mit UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in der Studie LEROS, Sicherheitspopulation¹⁾

Studie LEROS UE mit Inzidenz $\geq 10\%$	Idebenon N = 198
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	72 (36,4)
Nasopharyngitis	33 (16,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	65 (32,8)
Erkrankungen des Nervensystems	53 (26,8)
Kopfschmerzen	37 (18,7)
Untersuchungen	53 (26,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	32 (16,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	29 (14,6)
Psychiatrische Erkrankungen	29 (14,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	25 (12,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	20 (10,1)

- ¹⁾ Alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

12 Personen erlebten im Verlauf der Studie PAROS ein schweres UE. Es wurden keine Angaben identifiziert, auf welche SOC und PT sich diese Ereignisse verteilten.

In der Studie LEROS waren 13 Personen von einem schweren UE betroffen. In den Studienunterlagen wird lediglich eine Zuordnung der Ereignisse zu PT und SOC präsentiert, nicht jedoch für die Anzahl der betroffenen Personen. Von den insgesamt 25 schweren UE entfielen maximal 8 Ereignisse auf eine SOC. Daher können nicht mindestens 5 % der Studienteilnehmenden schwere Ereignisse innerhalb einer SOC erlebt haben.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bei 26 Personen wurden während der Studie PAROS schwerwiegende UE festgestellt. Kein Ereignis trat bei mindestens 5 % der Personen innerhalb eines SOC auf.

In der Studie LEROS trat bei 27 Personen ein SUE auf, welches nicht zum Tod führte. Auch hier trat kein Ereignis bei mindestens 5 % der Personen innerhalb eines SOC auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Folgende UE von besonderem Interesse wurden für die Studie PAROS a priori definiert:

- Abnorme Leberfunktionstests und Hepatitis (Lebererkrankung),
- Veränderungen im Blutbild (wie Agranulozytose, Anämie, Leukozytopenie oder Thrombozytopenie), Wolff-Parkinson-White-Syndrom,
- Jedes UE bei Personen, die gleichzeitig IKr-modulierende Arzneimittel einnahmen,
- Vorhofflimmern.

Eine Zuordnung dieser UE zu SOC und PT fand nicht statt. In Tabelle 27 sind die Ergebnisse der UE von besonderem Interesse präsentiert. Nach Angaben im Studienbericht traten keine Ereignisse im Zusammenhang mit dem Wolff-Parkinson-White-Syndrom oder und kein Ereignis von Vorhofflimmern auf. Da keine Person modulierende Arzneimittel einnahm, konnte die vorgesehene Auswertung zudem nicht durchgeführt werden.

Tabelle 27: Personen mit UE von besonderem Interesse in der Studie PAROS, Sicherheitspopulation¹⁾

Studie PAROS UE von besonderem Interesse	Idebenon N = 224
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	n (%)
Untersuchungen	21 (9,4)²⁾
Alaninaminotransferase erhöht	15 (6,7)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	15 (6,7)
Aspartataminotransferase erhöht	9 (4,0)
Leberfunktionstest anomal	1 (0,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (3,6)
Makrozytäre Anämie	2 (0,9)
Makrozytose	2 (0,9)
Anämie	1 (0,4)
Leukopenie	1 (0,4)

Studie PAROS UE von besonderem Interesse	Idebenon N = 224
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	<i>n (%)</i>
Neutropenie	1 (0,4)
Neutrophilie	1 (0,4)
Thrombozytopenie	1 (0,4)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,4)
Chronische myeloische Leukämie	1 (0,4)

¹⁾ Alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten.

²⁾ Weniger Ereignisse im Vergleich zu Tabelle 25 könnten sich aus der unterschiedlichen Berücksichtigung von relevanten PT ergeben. Angaben hierzu konnten jedoch nicht identifiziert werden.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

In der Studie LEROS galten folgende Ereignisse als UE von besonderem Interesse:

- Abnorme Leberfunktionstests und Hepatitis (Lebererkrankung),
- Veränderungen im Blutbild (wie Agranulozytose, Anämie, Leukozytopenie oder Thrombozytopenie).

Es sind bei 36 Personen UE von besonderem Interesse in der Studie LEROS aufgetreten. Im Studienbericht finden sich Fallnarrative dieser Ereignisse, jedoch keine tabellarische Darstellung von SOC und PT.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Idebenon

Gemäß Fachinformation [9] ist Idebenon (Raxone®) zugelassen zur Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Leberscher Hereditärer Optikusneuropathie (LHON). Die Therapie sieht die tägliche orale Einnahme von 900 mg Idebenon vor. Aus der Fachinformation sind keine Empfehlungen zum Zeitpunkt des Therapiebeginns und der Therapiedauer zu entnehmen.

Es handelt sich bei der vorliegenden Nutzenbewertung um eine Neubewertung nach Fristablauf [11]. Die Zulassung von Idebenon wurde 2015 auf Basis des RCT RHODOS erteilt. Als Auflagen der Zulassung wurde die Durchführung einer historisch kontrollierten, offenen Interventionsstudie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Langzeitbehandlung mit Idebenon (Studie LEROS) sowie die Durchführung einer Sicherheitsstudie nach der Zulassung (PASS) zur Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Idebenon (Studie PAROS) formuliert. Vor diesem Hintergrund wurde der Beschluss zum Zusatznutzen von Idebenon befristet. In dieser Nutzenbewertung werden daher die Ergebnisse der Studien RHODOS, LEROS und PAROS betrachtet.

Die Studie RHODOS rekrutierte LHON- Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 14 und 64 Jahren mit einer der drei primären mtDNA-Mutationen (Mutation G11778A, G3460A oder T14484C) und einer Krankheitsdauer von maximal fünf Jahren. In der Studie LEROS wurden Personen ab einem Alter von 12 Jahren und ebenfalls einer bestehenden Krankheitsdauer von maximal fünf Jahren eingeschlossen. Einschränkungen hinsichtlich des Mutationstyps wurden lediglich in der mITT-Populationen angewandt. Die Studie PAROS legte keine Beschränkungen der Studienpopulation fest. Damit scheinen die Studien im Wesentlichen die Zulassungspopulation abzubilden. Lediglich die Einschränkung auf bekannte LHON-Mutationen in der Studie RHODOS und der mITT-Population der Studie LEROS könnte eine relevante Abweichung von der Zulassungspopulation darstellen.

Hinsichtlich der Studie PAROS wird zudem einschränkend angemerkt werden, dass 81 % der Studienteilnehmenden bereits vor der Teilnahme an der Studie PAROS mit Idebenon behandelt wurden. Daher erlaubt diese Studie primär Aussagen zu einer bestehenden Behandlung mit Idebenon und nur in sehr begrenztem Umfang Aussagen zu einer beginnenden Behandlung.

An allen berücksichtigten Studien nahmen auch Studienzentren in Deutschland teil. Die Ergebnisse erscheinen daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.2 Zusammenfassung zur Neubewertung der Studie RHODOS

Die erstmalige Nutzenbewertung von Idebenon erfolgte 2016 auf Grundlage der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie RHODOS. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die gesamte Evidenz zu Idebenon im Anwendungsgebiet betrachtet und die Studie RHODOS einer Neubewertung unterzogen. Im Folgenden werden die wesentlichen Ergebnisse dieser Bewertung zusammenfassend dargestellt.

In der Studie RHODOS wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von 900 mg/ Tag Idebenon im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von 24 Wochen untersucht. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 und war stratifiziert nach Symptombeginn (</> 1 Jahr) und Mutationstyp (G11778A, G3460A und T14484C). Als primärer Endpunkt war die beste Verbesserung der Sehschärfe zwischen Studienbeginn und Woche 24 festgelegt.

Die Studie wurde im Verlauf durch mehrere Protokolländerungen modifiziert. Diese umfassten u.a. Änderungen der Ein- und Ausschlusskriterien, Änderungen des Randomisierungsverhältnisses und der Fallzahlberechnung und die Einführung von Endpunkten. Auch der statistische Analyseplan wurde erst nach Fertigstellung der Studie finalisiert. Neben modifizierten Analysepopulationen wurden im Vergleich zum originalen SAP auch Auswertungsmethoden nachträglich verändert. In diesem Kontext wird auf eine 2014 durchgeführte Überarbeitung des originalen Studienberichts aus dem Jahr 2011 hingewiesen. Für den Studienbericht aus dem Jahr 2014 wurde nachträglich eine modifizierte ITT-Population (mITT) definiert und als primäre Analysepopulation festgelegt. In dieser Analysepopulation wurde eine Person aus dem Placeboarm ausgeschlossen, welche bereits zu Studienbeginn eine spontane und im weiteren Studienverlauf eine anhaltende Erholung der Sehkraft zeigte. Ursprünglich war die primäre Analysepopulation der Wirksamkeit nach dem ITT-Prinzip geplant. Es wurden 55 Personen in den Idebenon-Arm und 30 Patienten in den Placebo-Arm randomisiert. Es lagen jedoch für drei Studienteilnehmende (Idebenon: 2, Placebo: 1) zu Baseline oder zu Woche 24 keine ausreichenden Sehschärfedaten vor. Diese randomisierten Personen wurden aus den Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen. Somit liegt eine Abweichung vom ITT-Prinzip vor. Zur Einschätzung, inwiefern der Ausschluss dieser Personen einen ergebnisverzerrenden Einfluss gehabt haben könnte, wurden vom pU ergänzende Sensitivitätsanalysen zu einzelnen Endpunkten unter Berücksichtigung der Daten dieser drei ausgeschlossenen Patientinnen und Patienten durchgeführt. Insgesamt zeigten sich vergleichbare Ergebnisse. Mit dem Ausschluss der Person mit Spontanheilung liegt eine weitere Abweichung vom ITT-Prinzip vor, welche als ergebnisgesteuert zu bewerten ist. Für die Nutzenbewertung werden daher primär die Ergebnisse aus den Auswertungen aller randomisierten Studienteilnehmenden (ursprünglich eine Sensitivitätsanalyse) oder der ITT-Population betrachtet. Jedoch liegen nicht alle Auswertungen für diese entsprechenden Populationen vor.

Das Verzerrungspotenzial der Studie RHODOS wird in der Gesamtschau als niedrig bewertet.

Neben der grundsätzlichen methodischen Kritik hinsichtlich der Wahl der Analysepopulation sind weitere Punkte zu beachten. Auswertungen in der mITT-Population brachten zwar in den meisten Endpunkten ähnliche Ergebnisse hervor wie in der ITT-Population, jedoch zeigte sich ein statistisch signifikant zur ITT -Population abweichendes Ergebnis zugunsten von Idebenon in einem sekundären Endpunkt. Der starke Einfluss des Ein- oder Ausschlusses von einer Person auf die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse stellt einen Hinweis für das Ausmaß dar, in dem ein solcher Störfaktor (wie Spontanregression) offensichtlich die Ergebnisse beeinflussen kann.

Hinsichtlich der Ergebnisse zur Sehschärfe wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte „Beste Verbesserung der Sehschärfe“, „Veränderung der besten Sehschärfe“, „Veränderung der Sehschärfe des besten Auges“ und „Anteil der Personen mit Verbesserung $\geq 0,2$ logMAR“ mit unklar bewertet. Diese Endpunkte wurden entweder für alle randomisierten Studienteilnehmenden oder in der ITT-Population ausgewertet. Für die Analysen konnten mit Ausnahme des Endpunkts „Anteil der Personen mit Verbesserung $\geq 0,2$ logMAR“ zudem keine konkreten Änderungen im modifizierten SAP identifiziert werden. Für diese Responderanalyse war jedoch ein stratifizierter Mantel-Haenszel Test präspezifiziert, wohingegen ein exakter Test nach Fischer ohne Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren durchgeführt wurde. Insgesamt konnte in keinem dieser Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Idebenon und Placebo gezeigt werden.

Zusätzlich vorgelegt wurden die erst mit dem überarbeiteten Studienbericht 2014 ausgewerteten Responderanalysen mit den Kriterien CRR, CRW und „off-chart zu on-chart“.

Nicht nachvollziehbar ist die Abweichung vom durchgeführten Testverfahren (exakter Test nach Fischer) im Vergleich zum bereits post hoc überarbeiteten SAP (stratifizierter Mantel-Haenszel-Test). Da diese Endpunkte lediglich in der mITT-Population ausgewertet wurden, wurde ein hohes Verzerrungspotenzial festgestellt. Vor diesem Hintergrund zeigte sich lediglich für den kombinierten Endpunkt CRR ein statistisch signifikanter Vorteil für Idebenon im Vergleich zu Placebo. In den Komponenten von CRR (Verbesserung $\geq 0,2$ logMAR oder off-chart zu on-chart) und im Endpunkt CRW zeigten sich hingegen keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede.

Ergebnisse zur Veränderung der Farbsensitivität wurden für diese Nutzenbewertung im Gegensatz zur erstmaligen Nutzenbewertung nicht herangezogen. Dieser patientenrelevante Endpunkt wurde lediglich in einem Studienzentrum (München) erhoben. Da Studienzentrum kein Stratifizierungsfaktor der Randomisierung war, ist unklar, ob die resultierenden Studienarme vollumfänglich vergleichbar waren. Darüber hinaus wurden Ergebnisse lediglich auf Basis aller Augen, nicht auf Ebene der Patientinnen und Patienten dargestellt. Diese Darstellung erschwert einerseits die Interpretation der Ergebnisse. Andererseits bringt diese Ergebnispräsentation methodische Schwierigkeiten mit sich, da die Messungen von Augen einer Person nicht als unabhängig zu betrachten sind. Da diese Korrelation in den statistischen Auswertungen scheinbar nicht berücksichtigt wurde, wird die Analyse als nicht adäquat eingeschätzt. In der Gesamtschau werden die Ergebnisse zur Farbsensitivität daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Ebenso können die Ergebnisse des VF-14 nicht herangezogen werden, welcher zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt wurde. Die Operationalisierung der Erhebung wurde als eingeschränkt nachvollziehbar eingeschätzt, da Angaben zur konkreten Anwendung fehlen. Ob und welche Unterstützung Personen mit starken Seheinschränkungen beim Ausfüllen des Fragebogens erhielten, ist unklar. Da in den vorliegenden Validierungsstudien nur sehr geringe Anteile von Menschen im niedrigen Visusbereich identifiziert und untersucht wurden, ist eine Validität im Anwendungsgebiet nicht nachgewiesen.

Hinsichtlich der Ergebnisse zur Sicherheit zeigten sich bei niedrigem Verzerrungspotenzial keine statistisch signifikanten Unterschiede im Auftreten von SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE.

4.3 Design und Methodik der Studien PAROS und LEROS

PAROS

Bei der Studie PAROS handelt es sich um eine prospektive, registerbasierte, nicht kontrollierte Unbedenklichkeitsstudie, die als Zulassungsaufgabe der EMA durchgeführt wurde. Ziel war die Erfassung von Daten zur Langzeitsicherheit und –wirksamkeit von Idebenon bei Menschen mit LHON. Idebenon wurde im Rahmen der Routineversorgung in Dosis und Dauer nach Ermessen des klinischen Personals administriert. Mit einer medianen verabreichten Dosis von 900 mg/Tag entsprach dies für die Mehrheit der Studienteilnehmenden der empfohlenen Dosis der Fachinformation.

Patientinnen und Patienten, die aufgrund ihrer LHON-Erkrankung vorstellig wurden, wurden fortlaufend und prospektiv von teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten rekrutiert. 81 % der Studienteilnehmenden wurden bereits vor der Teilnahme an der Studie PAROS mit Idebenon behandelt. Dadurch erlaubt diese Studie primär Aussagen zu einer bestehenden Behandlung. Gleichzeitig sind Selektionseffekte denkbar: Personen, die eine Idebenon-Behandlung vor

dem Beginn der Studie PAROS abgebrochen hatten, wurden nicht rekrutiert. Daher ist es plausibel, dass diese Studie tendenziell eher Personen mit einer bestehenden Verträglichkeit von Idebenon abbildet. Angaben zur medianen Behandlungsdauer mit Idebenon vor Aufnahme in die Studie PAROS wurden nicht identifiziert. Daher ist eine Einschätzung zum potenziellen Ausmaß eines solchen Selektionseffektes nicht möglich.

Daten wurden im Rahmen der medizinischen Routineversorgung erfasst. Da damit einhergehend keine Standardisierung von Messungen erfolgen konnte, konnten die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie PAROS nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Dies betrifft die Erhebungen zur Sehschärfe, zur Gesichtsfeldbestimmung und zur Farbkontrastempfindlichkeit. Durch die Verwendung des MedDRA-Systems war jedoch eine standardisierte Erhebung von Sicherheitsereignissen gesichert, sodass die Ergebnisse zur Sicherheit herangezogen werden. Die Auswertung war deskriptiv geplant. Der SAP wurde jedoch erst nach dem Datum des Datenschnitts finalisiert. Insgesamt erscheint die deskriptive Auswertung der Sicherheit dennoch nicht ungewöhnlich und daher nachvollziehbar. Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial der Studie mit hoch bewertet.

Insgesamt 224 Personen erhielten in der Studie PAROS mind. eine Dosis Idebenon und gingen damit in die Sicherheitspopulation ein. Die mediane Behandlungsdauer mit Idebenon innerhalb der Studie PAROS beträgt 681 Tage. Im Median waren die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn 32 Jahre alt. Mit 78 % war die Mehrheit männlich. Hinsichtlich der Angaben zur genetischen Abstammung ist der hohe Anteil fehlender Werte (25 %) auffällig. Auch die Einstufung in Kategorien „vietnamesisch“ und „andere, asiatisch“ erscheint hier ungewöhnlich. Erwähnenswert ist ebenfalls die starke Diskrepanz von 37 Monaten zwischen Mittelwert und Median sowohl in der Zeit seit erstmaligem Symptombeginn als auch in der Zeit seit letztem Symptombeginn. Mit 93 % war die Mehrheit der Studienteilnehmenden in beiden Augen von LHON-Symptomen betroffen. Bei 21 % lag die beste Sehschärfe zu Studienbeginn außerhalb der Sehtafel (Off-chart).

LEROS

Bei der Studie LEROS handelt es sich um eine prospektive, nicht kontrollierte Interventionsstudie, die als Zulassungsaufgabe der EMA durchgeführt wurde. Ziel war die Erfassung von Daten zur Langzeitsicherheit und –wirksamkeit von Idebenon bei Menschen mit LHON. Prospektiv wurde als historischer Kontrollarm ein zusammengelegter Datensatz aus den Fallberichtsstudien SNT-IR-006 und SNR-CRS-002 für einen indirekten Vergleich geplant. Dieser wird für die Nutzenbewertung jedoch nicht herangezogen (siehe unten). Die Behandlung mit Idebenon erfolgte in der Studie LEROS zulassungskonform.

Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte war getrennt vorgesehen für Patientinnen und Patienten, die Idebenon ≤ 1 Jahr nach Symptombeginn erhielten und Patientinnen und Patienten, die Idebenon > 1 Jahr nach Symptombeginn erhielten. Da das Anwendungsgebiet jedoch keine Einschränkungen zum Zeitpunkt des Therapiebeginns vorsieht, führte der pU für das Modul 4 zusätzliche Analysen in der Gesamtpopulation unabhängig des Symptombeginns durch. Dabei entsprechen die dafür eingesetzten statistischen Methoden denen des SAP. Inwiefern dies jedoch als a priori geplante Methodik zu verstehen ist, ist aufgrund von fehlenden Angaben zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht beurteilbar.

Als primäre Analysepopulation wurde eine ITT-Population bestimmt, die alle Patientinnen und Patienten der Studie LEROS mit mind. einer Messung nach Baseline enthielt. Für Sensitivitätsanalysen wurde zudem eine mITT-Population bestimmt, die zusätzlich auf Personen mit erhaltener Idebenon-Dosis und mit relevanter Mutation einschränkte. Für diese

Nutzenbewertung werden die Analysen der ITT-Population aufgrund geringer Abweichung vom ITT-Prinzip als adäquat eingeschätzt. Die mITT-Population wird jedoch aufgrund größerer Abweichungen vom ITT-Prinzip als kritisch bewertet. Dies ist von Relevanz, da nicht alle Auswertungen in der ITT-Population vorliegen (siehe unten). Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieser Studie mit hoch bewertet.

Insgesamt wurden 199 Personen in die Studie LEROS aufgenommen, von denen 196 Personen in die ITT-Population und 198 Personen in die Sicherheitspopulation gingen. Im Vergleich zur Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmenden bilden 91 % die mITT-Population zu Baseline. Im Studienverlauf nimmt dieser Anteil kontinuierlich auf 61 % zu Monat 24 ab.

Die Studienpopulation war zu Studienbeginn im Median 32 Jahre alt und zu 74 % männlich. Auch hinsichtlich Mutationstyp, der Anzahl der betroffenen Augen und der Augen im off-chart-Bereich zeigen sich grundsätzlich vergleichbare Verteilungen zur Studie PAROS. Unterschiede bestehen jedoch hinsichtlich der Zeit seit Symptombeginn, die mit im Median 12 Monaten seit erstmaligem Symptombeginn und 10 Monaten seit letztmaligem Symptombeginn deutlich kürzer ist im Vergleich zu PAROS. Dies könnte im hohen Anteil an bereits vorbehandelten Personen in der Studie PAROS begründet liegen. Auch in der Studie LEROS zeigen sich in diesen Variablen Diskrepanzen zwischen Mittelwert und Median, jedoch im geringeren Ausmaß in Vergleich zur Studie PAROS.

Indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator

Zur Studie LEROS legt der pU einen prospektiv geplanten indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator vor. Als historischer Kontrollarm wurde dafür ein kombinierter Datensatz aus den retrospektiven Fallberichtsstudien SNT-CRS-002 und SNT-IR-006 gebildet. Für die Auswertungen der Sehschärfe werden aus diesen Fallserien Personen ausgewählt, die den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie LEROS entsprechen. Die Endpunktauswertung findet anschließend auf Ebene der Augen statt, sodass eine Person jeweils mit linkem und rechtem Auge in die Analyse eingehen konnte. Dabei wurden aus der historischen Kontrolle auf Basis eines Algorithmus möglichst ähnliche Augen zu LEROS ausgewählt. Als Variable wurde dabei ausschließlich die Zeit seit Symptombeginn berücksichtigt. Dies wird vom pU als Matching bezeichnet, zielt jedoch allein auf die Auswahl der Analysepopulation ab. Die für diese Nutzenbewertung relevanten Analysen aus dem Modul 4 verwendeten dabei eine Strategie, bei der ein Auge mit wiederholten Erhebungen mehrfach in die Analyse eingehen konnte. Die Korrelationen von Erhebungen innerhalb eines Auges wurden dabei nicht berücksichtigt. Darüber hinaus bestehen weitere Kritikpunkte, die ausführlich im Kapitel 2.2 diskutiert werden.

In der Gesamtschau werden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator aufgrund a) der mangelnden Datenqualität aufgrund der retrospektiven Datenerhebung, b) der ausschließlichen Berücksichtigung der Variable „Zeit seit Symptombeginn“ in der Matching-Strategie, c) der nicht angemessenen Darstellung von verbundenen Daten als Individualdaten in der sekundären Matching-Strategie und d) des fehlenden Nachweises der Vergleichbarkeit der Analysepopulationen in bekannten prognostischen Faktoren im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

4.4 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Erhebung von Sicherheitsendpunkten erfasst. In der Studie RHODOS wurden keine Todesfälle beobachtet. In den Studien PAROS und LEROS trat jeweils ein Todesfall auf.

4.5 Morbidität

Für die vorliegende Nutzenbewertung können lediglich Ergebnisse zur Sehschärfe berücksichtigt werden. Zum zentralen Symptom der LHON, den Einschränkungen im Gesichtsfeld, konnten für die Nutzenbewertung keine Ergebnisse berücksichtigt werden. Durch die Erhebung im Rahmen der Routineversorgung war dieser Endpunkt in der Studie nicht standardisiert erhoben. In der Studie RHODOS lagen keine ausreichend reliablen Daten aufgrund von Schwierigkeiten in der Erhebung vor. In der Studie LEROS wurde der Endpunkt wiederum nicht erhoben. Ergebnisse zur Farbsensitivität aus den Studien PAROS und RHODOS konnten ebenfalls keine Berücksichtigung finden.

Sehschärfe

Hinsichtlich der Erhebungen zur Sehschärfe wird übergreifend darauf hingewiesen, dass der primär relevante Endpunkt, dem beidäugigen Sehen, nicht erhoben wurde. Stattdessen wurde die Sehschärfe der Augen stets getrennt erfasst. Der pU bildete aus diesen Erhebungen zahlreiche Endpunkte, die konzeptionell nicht immer gut voneinander trennbar sind. Für diese Nutzenbewertung werden diese Endpunkte als Annäherung zum eigentlich relevanten Endpunkt, dem beidäugigen Sehen, herangezogen (sofern sie auf Ebene der Patientinnen und Patienten [nicht der Augen] und Veränderungen im Vergleich zu Baseline [nicht Nadir] ausgewertet wurden).

Die gewählten Responsekriterien der Sehschärfe bedürfen darüber hinaus folgender Kritikpunkte: Als Komponenten für zahlreiche zusammengesetzte Endpunkte wählte der pU die als patientenrelevant betrachteten Responsekriterien „Verbesserung $\geq 0,2$ logMAR“ bzw. „Verbesserung $\geq 0,3$ logMAR“ und „Verbesserung von off-chart zu on-chart“. Diese werden in den zusammengesetzten Endpunkten CRR 0,2 und CRR 0,3 zusammengeführt. Nicht ausreichend nachvollziehbar begründet wurde hingegen der Schwellenwert von 1,0 logMAR im Responsekriterium der CRS, sodass zugehörige Ergebnisse lediglich im Anhang dargestellt werden. Gleiches gilt für die CRB, in welche CRS als Komponente eingeht. Die mehrfache Verschachtelung von Komponenten erschwert in der Gesamtschau die Übersichtlichkeit der Responderanalysen und in der Konsequenz auch die Ergebnisinterpretation. Erschwerend wirkt in diesem Zusammenhang zudem, dass Angaben zu Ergebnissen der Komponenten häufig fehlten und lediglich für die zusammengesetzten Endpunkte verfügbar waren.

Der pU bildete analog zu CRR 0,2 ebenfalls Verschlechterungen im zusammengesetzten Endpunkt CRW ab, bestehend aus „Verschlechterung um ≥ 10 Buchstaben“ oder „Verschlechterung von on-chart zu off-chart“. Personen, die zu Studienbeginn bereits off-chart lagen und demzufolge keine weitere Verschlechterung erreichen konnten, wurden in diesem Responsekriterium folglich nicht betrachtet. Für die Nutzenbewertung wäre daher die Auswertung einer Komponente „Off-chart zu Studienbeginn und keine Verbesserung auf on-chart“ für eine vollumfängliche Betrachtung wünschenswert gewesen. Grundsätzlich wären für alle Responderanalysen Sensitivitätsanalysen zur Response in beiden Augen hilfreich gewesen, da in den dargestellten Analysen eine Response in einem Auge vorliegen musste.

Vor diesem Hintergrund zeigten sich in den vorhandenen Responderanalysen der Verbesserung in der Studie LEROS numerisch zunehmende Anteile von Monat 6 auf Monat 12 und in den vorhandenen Responderanalysen der Verschlechterung im gleichen Zeitraum eine numerische Abnahme. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass die Auswertung lediglich in der mITT-Population durchgeführt wurde. Der Anteil fehlender Werte ist im Vergleich zur ITT-Population hoch und im Zeitverlauf ebenfalls zunehmend. Dies schränkt die Aussagekraft, unabhängig vom fehlenden Kontrollarm, zusätzlich ein. Im Vergleich zu den Ergebnissen zu Woche 24 im Idebenon-Arm der Studie RHODOS lagen die Responderanteile in der Studie

LEROS zu Monat 6 hinsichtlich einer Verbesserung numerisch niedriger und hinsichtlich einer Verschlechterung höher.

Neben den Responderanalysen präsentiert der pU im Modul 4 ebenfalls post hoc durchgeführte kontinuierliche Auswertungen analog zu Endpunkten der Studie RHODOS.

Die deskriptive Auswertung der Veränderung der Sehschärfe im besten Auge zeigt bis Monat 18 eine numerisch kontinuierlich steigende Abnahme des logMAR, d.h. eine kontinuierliche Zunahme der Sehschärfe. In dieser Auswertung ist ein Wechsel des ausgewerteten Auges möglich. Ebenfalls kontinuierlich abnehmend ist jedoch gleichzeitig der Anteil der Studienpopulation mit vorhandenen Messwerten. In der Studie RHODOS zeigte sich zu Woche 24 eine leichte mittlere Verbesserung der Sehschärfe im Idebenon-Arm, wobei das Konfidenzintervall auch einen gegenteiligen Effekt umfasste. In der Studie LEROS zeigte sich zu Monat 6 im Mittelwert und Median keine numerische Veränderung des logMAR.

Ebenfalls vorliegend ist eine Auswertung der Veränderung des besten Baseline-Auges, in der im Gegensatz zur Auswertung zuvor kein Wechsel des analysierten Auges möglich ist. Stattdessen wird in diesem Endpunkt das beste Auge zu Baseline im Studienverlauf betrachtet. Diese Auswertung wurde lediglich in der mITT-Population mit Einschränkung auf bekannte LHON-Mutationen durchgeführt. Die statistische Analyse ergab eine statistisch signifikante Abnahme des logMAR zu Monat 6 und Monat 12, d.h. eine Zunahme der Sehschärfe. Die Variablenselektion des verwendeten statistischen Modells ist nicht begründet. Im Vergleich zur Veränderung zu Woche 24 in der Studie RHODOS zeigte sich die Veränderung zu Monat 6 in der Studie LEROS in einem vergleichbaren numerischen Bereich. Die Konfidenzintervalle der geschätzten Veränderungen überlappen sich.

Inwiefern sich die Zunahme der Sehschärfe in der Studie LEROS in beiden kontinuierlichen Auswertungen allein daraus erklären lassen könnte, dass Personen mit Verbesserungen tendenziell eher in der Studie verblieben und somit allein aufgrund einer Verzerrung durch fehlende Werte zustande kommen könnte, ist offen. Eine ähnliche Diskussion zu einem solchen Verzerrungspotenzial findet sich im Studienbericht der Fallserie SNT-IR-006, welche im indirekten Vergleich Eingang fand.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Es liegen lediglich Ergebnisse zur Sehschärfe vor. In der Studie RHODOS wurde bei hohem Verzerrungspotenzial lediglich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied im Responsekriterium CRR 0,2 zugunsten von Idebenon im Vergleich zu Placebo festgestellt.

In den vorhandenen Responderanalysen der Studie LEROS zur Verbesserung zeigten sich numerisch zunehmende Anteile und in den vorhandenen Responderanalysen der Verschlechterung eine numerische Abnahme. In der deskriptiven Auswertung der Veränderung der Sehschärfe im besten Auge wurde eine numerische Verbesserung der Sehschärfe beobachtet. Die Auswertung der Veränderung des besten Baseline-Auges zeigte eine statistisch signifikante Zunahme der Sehschärfe. Dabei muss der hohe Anteil fehlender Werte beachtet werden. Aufgrund eines fehlenden validen Vergleichs ist in Anbetracht des heterogenen Erkrankungsbilds und vor dem Hintergrund möglicher Spontanregressionen keine Aussagen aus der Studie LEROS zum Ausmaß der Wirksamkeit von Idebenon möglich.

4.6 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in den Studien LEROS und PAROS nicht erhoben. Aufgrund der nicht nachgewiesenen Validität im Anwendungsgebiet wurden die Ergebnisse der Erhebung des

VF-14 aus der Studie RHODOS in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. In der Kategorie der Lebensqualität liegen daher keine validen Ergebnisse vor.

4.7 Sicherheit

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde in den Studien PAROS und LEROS zu jeder Studienvsitate erhoben und deskriptiv zusammengefasst. Ausgewertet wurden UE, die nach der ersten Gabe von Idebenon innerhalb der Studien auftraten. Die mediane Behandlungszeit mit Idebenon lag in der Studie PAROS mit 681 Tagen im Vergleich zur Studie LEROS mit 721 Tagen um wenige Tage kürzer.

Insgesamt traten in der Studie PAROS numerisch weniger UE als in der Studie LEROS auf. Die Anzahl der von schweren und schwerwiegenden UE betroffenen Personen ist in beiden Studien vergleichbar. In der Studie PAROS führten numerisch mehr UE zum Abbruch der Studienmedikation im Vergleich zur Studie LEROS. Dies ist auffällig, da in der Studie PAROS im Gegensatz zur Studie LEROS ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten bereits vorbehandelt mit Idebenon war. Woher dieser numerische Unterschied auch in Anbetracht der zudem leicht kürzeren Behandlungsdauer innerhalb der Studie PAROS rührt, ist unklar.

Häufige UE ($\geq 10\%$) jedweden Schweregrades traten in den beiden Studien in den SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Untersuchungen“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ auf. In der Studie LEROS entfielen häufige UE zusätzlich auf sechs weitere SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Psychiatrische Erkrankungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“, „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“). Es können keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der betroffenen SOC zwischen den Studien PAROS und LEROS im Vergleich zur Studie RHODOS festgestellt werden.

In der Studie LEROS galten folgende Ereignisse als UE von besonderem Interesse: Abnorme Leberfunktionstests und Hepatitis (Lebererkrankung) sowie Veränderungen im Blutbild (wie Agranulozytose, Anämie, Leukozytopenie oder Thrombozytopenie). In der Studie PAROS wurden zusätzlich folgende Ereignisse definiert: Wolff-Parkinson-White-Syndrom, jedes UE bei Personen, die gleichzeitig IKr-modulierende Arzneimittel einnahmen und Vorhofflimmern. Die (unterschiedliche) Auswahl wurde nicht begründet. Eine a priori-Zuordnung von SOC und PT zu diesen Ereignissen konnte nicht identifiziert werden.

Am häufigsten traten in der Studie PAROS UE von besonderem Interesse im SOC „Untersuchungen“ (21 Personen bzw. 9%), gefolgt von „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (8 Personen bzw. 4%) und mit einer betroffenen Person im SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ auf. Laut Fließtext des Studienberichts traten keine Ereignisse im Zusammenhang mit dem Wolff-Parkinson-White-Syndrom oder und kein Ereignis von Vorhofflimmern auf. Da keine Person modulierende Arzneimittel einnahm, konnte die vorgesehene Auswertung zudem nicht durchgeführt werden.

In der Studie LEROS traten bei 36 Personen UE von besonderem Interesse auf. Im Studienbericht finden sich Fallnarrative dieser Ereignisse, jedoch keine tabellarische Darstellung von SOC und PT. Eine abschließende Einschätzung zum Auftreten zu UE von besonderem Interesse ist für die Studie LEROS daher nicht möglich.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Insgesamt wurden in der Studie RHODOS nur geringe Unterschiede im Auftreten von UE zwischen den Studienarmen festgestellt, die numerisch zuungunsten von Idebenon auftraten. Das Verzerrungspotential wurde in der Gesamtschau mit niedrig eingestuft. Es wurden nur wenige schwere UE und SUE beobachtet.

Insgesamt stellt die kurze Studiendauer von 24 Wochen eine grundsätzliche Limitation der RHODOS-Studie dar. Vor dem Hintergrund des fehlenden validen Vergleichs kann jedoch auch auf Basis der Studien LEROS und PAROS keine abschließende Einschätzung zur Sicherheit von Idebenon getroffen werden.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Idebenon ist zugelassen für die Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Leberscher Hereditärer Optikusneuropathie (LHON). Die Nutzenbewertung von Idebenon basiert auf der zulassungsbegründenden Studie RHODOS. Es handelt sich bei der Studie RHODOS um eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Studie der Phase 2. Zusätzlich herangezogen werden die einarmigen Studien LEROS und PAROS (nur Sicherheit).

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studien werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Idebenon ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden Zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 28: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie RHODOS

Studie RHODOS Darstellung der Ergebnisse	Idebenon N = 55			Placebo N = 30			Idebenon vs. Placebo	Effekt
Mortalität								
	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)		N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)		Effektschätzer	
Todesfälle	55	0 (0,0)		30	0 (0,0)		₋₂₎	₋₂₎
Morbidität								
Sehschärfe (logMAR) – kontinuierlich	N ³⁾	Baseline MW (SD)	Geschätzte Änderung Woche 24 zu Baseline [95%-KI]	N ³⁾	Baseline MW (SD)	Geschätzte Änderung Woche 24 zu Baseline [95%-KI]	Geschätzte Differenz [95%-KI]; p- Wert ⁴⁾	
Beste Verbesserung der Sehschärfe ⁵⁾	55	k. A. ⁶⁾	-0,15 [-0,23; -0,07]	30	k. A. ⁶⁾	-0,09 [-0,19; 0,02]	-0,06 [-0,18; 0,06]; 0,34	\leftrightarrow
Veränderung der besten Sehschärfe	55	k. A. ⁶⁾	-0,04 [-0,13; 0,05]	30	k. A. ⁶⁾	0,06 [-0,06; 0,17]	-0,10 [-0,23; 0,03]; 0,14	\leftrightarrow
Veränderung der Sehschärfe im besten Auge	55	k. A. ⁶⁾	-0,04 [-0,13; 0,06]	30	k. A. ⁶⁾	0,07 [-0,05; 0,19]	-0,11 [-0,24; 0,03]; 0,12	\leftrightarrow
Sehschärfe (logMAR) – Responder- analysen	N	Personen mit Ereignis, n (%)		N	Personen mit Ereignis, n (%)		RR [95%-KI]; p- Wert	
CRR 0,2 ⁷⁾⁸⁾	53 ⁹⁾	16 (30,2)		28 ⁹⁾	2 (7,1)		4,23 [1,05; 17,08]; 0,023 ¹⁰⁾	\uparrow

Studie RHODOS Darstellung der Ergebnisse	Idebenon N = 55		Placebo N = 30		Idebenon vs. Placebo	Effekt
„off-chart“ zu „on-chart“ ⁸⁾	53 ⁹⁾	7 (28,0)	28 ⁹⁾	0 (0,0)	8,08 [0,50; 131,24]; 0,07 ¹⁰⁾	↔
≥ 0,2 logMAR in „Beste Verbesserung der Sehschärfe“	53 ¹¹⁾	20 (37,7)	29 ¹¹⁾	7 (24,1)	1,56 [0,75; 3,25]; 0,23 ¹²⁾	↔
≥ 0,2 logMAR in „Beste Sehschärfe“	53 ¹¹⁾	14 (26,4)	29 ¹¹⁾	5 (17,2)	1,53 [0,61; 3,83]; 0,42 ¹²⁾	↔
CRW ¹³⁾	53 ⁹⁾	2 (3,8)	28 ⁹⁾	2 (7,1)	Keine Angabe	-
Sicherheit						
UE	<i>N</i> ¹⁾	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>N</i> ¹⁾	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]; p-Wert⁸⁾</i>	
Schwere UE	55	2 (3,6)	30	0 (0,0)	2,77 [0,14, 55,84]; 0,54 ¹⁰⁾	↔
Schwerwiegende UE	55	1 (1,8)	30	1 (3,3)	0,55 [0,04, 8,41]; 1,00 ¹⁰⁾	↔
UE mit Therapieabbruch	55	1 (1,8)	30	0 (0,0)	1,66 [0,07, 39,55]; 1,00 ¹⁰⁾	↔

¹⁾ Die Sicherheitspopulation umfasst alle randomisierten Patientinnen und Patienten.

²⁾ Keine Einschätzung aufgrund fehlender Ereignisse möglich.

³⁾ Analyse auf Basis aller randomisierten Personen. Zu Woche 24 lagen Werte im Idebenon-Arm von n = 52 und im Placebo-Arm von n = 27 vor.

⁴⁾ MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate und Behandlungsgruppe, Krankheitsgeschichte, Mutationstyp, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren.

⁵⁾ Primärer Endpunkt.

⁶⁾ Angabe lediglich verfügbar für ITT-Population mit Ausschluss von drei Patientinnen und Patienten mit fehlerhaften oder fehlenden Werten.

⁷⁾ Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart (mindestens 1,6 logMAR) oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR (innerhalb von on-chart). Es ist unklar, ob dabei als Komponenten die Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR in „Beste Verbesserung der Sehschärfe“ oder in „Beste Sehschärfe“ verwendet wurde.

⁸⁾ Post hoc berechnet.

⁹⁾ Auswertung lediglich verfügbar für mITT-Population, die im Vergleich zur ITT-Population eine weitere Person aus dem Placebo-Arm mit Spontanheilung ausschließt.

¹⁰⁾ Exakter Test nach Fisher.

¹¹⁾ Auswertung auf Basis der ITT-Population (Ausschluss dreier Personen aufgrund von unzureichenden Sehschärfedaten zu Baseline oder Woche 24).

¹²⁾ Exakter Test nach Fisher. A priori vorgesehen war ein stratifizierter Cochran–Mantel–Haenszel-Test.

¹³⁾ Verschlechterung um ≥ 10 Buchstaben oder zu off-chart.

Abkürzungen: CRR: klinisch relevante Verbesserung; CRW: klinisch relevante Verschlechterung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels; (m)ITT: (modified) Intention to treat; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 29: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie LEROS

Studie LEROS Darstellung der Ergebnisse	Idebenon N = 196	
Mortalität		
Todesfälle	<i>N</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
Anzahl	196	1 (0,5)
Morbidität		
Sehschärfe im besten Auge (logMAR)¹⁾	<i>N</i>	<i>MW (SD)</i>
Baseline	196	1,15 (0,60)
Monat 6 Veränderung zu Baseline	171 ²⁾	0,00 (0,42)
Monat 12 Veränderung zu Baseline	151 ²⁾	-0,06 (0,52)
Monat 18 Veränderung zu Baseline	141 ²⁾	-0,12 (0,51)
Sehschärfe innerhalb des besten Auges zu Baseline (logMAR)¹⁾	<i>N</i>	<i>LS Mean (95% KI); p-Wert³⁾</i>
Baseline	181 ⁴⁾	Keine Angabe ⁵⁾
Monat 6 Veränderung zu Baseline	166 ⁴⁾	-0,07 [-0,13; -0,01]; 0,0287
Monat 12 Veränderung zu Baseline	147 ⁴⁾	-0,17 (-0,25; -0,09) < 0,0001
Sehschärfe (logMAR) – Responderanalysen⁶⁾	<i>N</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
Monat 6		
CRR 0,2 ⁷⁾	166 ⁴⁾	41 (20,9)
CRR 0,3 ⁷⁾	166 ⁴⁾	29 (14,8)
Verbesserung ≥ 0,2 logMAR	166 ⁴⁾	37 (18,9)
Off-chart zu on-chart	166 ⁴⁾	14 (7,1)
CRW ⁸⁾	128 ⁹⁾	33 (16,8)
Monat 12		
CRR 0,2 ⁷⁾	147 ⁴⁾	58 (29,6)
CRR 0,3 ⁷⁾	147 ⁴⁾	45 (23,0)
Off-chart zu on-chart	147 ⁴⁾	18 (9,2)
CRW ⁸⁾	118 ⁹⁾	26 (13,3)
Monat 18		
Off-chart zu on-chart	141 ⁴⁾	20 (10,2)
Sicherheit	<i>N</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
Schwere UE	196	13 (6,6)
SUE ¹⁰⁾	196	27 (13,6)
UE mit Therapieabbruch	196	10 (5,1)

¹⁾ Post hoc ausgewertet.

- 2) Auswertung in der ITT-Population
- 3) Angaben zum MMRM (mit Behandlungsgruppe, Geschlecht, Sehschärfe zu Studienbeginn und Mutation als Faktoren) aus dem Modul 4. Dort wurde die Mittelwertdifferenz im Vergleich zur historischen Kontrolle geschätzt.
- 4) Auswertung in der mITT-Population.
- 5) Angabe nur verfügbar für ITT-Population, nicht für mITT-Population.
- 6) Nur vorhandene Angaben dargestellt (vgl. Tabelle 20).
- 7) Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart (mindestens 1,6 logMAR) oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR bzw. 0,3 logMAR (innerhalb von on-chart).
- 8) Verschlechterung um ≥ 10 Buchstaben oder zu off-chart.
- 9) Der höhere Anteil fehlender Werte im Vergleich zu CRR könnte durch den Ausschluss von Personen, die zu Baseline bereits off-chart lagen und damit keine Möglichkeit zur Verschlechterung hatten, begründet sein. Angaben dazu konnten jedoch nicht identifiziert werden.
- 10) Diese Angabe aus dem Studienbericht umfasst keine Todesfälle. Dies entspricht nicht der a priori festgelegten Operationalisierung. Im Verlauf der Studie LEROS trat ein Todesfall auf. Im Modul 4 sind die Angaben für schwere UE und SUE im Vergleich zu den hier präsentierten Angaben (aus dem Studienbericht) vertauscht: dort werden schwere UE für $n = 27$ und SUE für $n = 13$ berichtet.

Abkürzungen: CRR: klinisch relevante Verbesserung; CRW: klinisch relevante Verschlechterung; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels; LS: Least Squares; (m)ITT: (modified) Intention to treat; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 30: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie PAROS

Studie PAROS Darstellung der Ergebnisse	Idebenon N = 224	
	N	Personen mit Ereignis, n (%)
Mortalität		
Todesfälle	224	1 (0,4)
Sicherheit		
Schwere UE	224	12 (5,4)
SUE ¹⁾	224	26 (11,6)
UE mit Therapieabbruch	224	34 (15,2)

¹⁾ Angaben aus Modul 4. Die Angaben im Studienbericht umfassen keine Todesfälle. Dies entspricht nicht der a priori festgelegten Operationalisierung. Im Verlauf der Studie PAROS trat ein Todesfall auf, sodass die Angaben aus Modul 4 eine Person mehr umfassen als die Angaben aus dem Studienbericht.

Abkürzungen: (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Arden GB, Wolf JE.** Colour vision testing as an aid to diagnosis and management of age related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 2004;88(9):1180-1185.
2. **Beck RW, Moke PS, Turpin AH, Ferris FL, SanGiovanni JP, Johnson CA, et al.** A computerized method of visual acuity testing: adaptation of the early treatment of diabetic retinopathy study testing protocol. *Am J Ophthalmol* 2003;135(2):194-205.
3. **Blackhurst DW, Maguire MG.** Reproducibility of refraction and visual acuity measurement under a standard protocol. The Macular Photocoagulation Study Group. *Retina* 1989;9(3):163-169.
4. **Carelli V, Carbonelli M, de Coo IF, Kawasaki A, Klopstock T, Lagreze WA, et al.** International consensus statement on the clinical and therapeutic management of leber hereditary optic neuropath. *J Neuroophthalmol* 2017;37(4):371-381.
5. **Cassard SD, Patrick DL, Damiano AM, Legro MW, Tielsch JM, Diener-West M, et al.** Reproducibility and responsiveness of the VF-14. An index of functional impairment in patients with cataracts. *Arch Ophthalmol* 1995;113(12):1508-1513.
6. **Chiang PP, Fenwick E, Marella M, Finger R, Lamoureux E.** Validation and reliability of the VF-14 questionnaire in a German population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(12):8919-8926.
7. **Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA).** Stellungnahme zum Beratungsverfahren nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6; Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Leberscher Hereditärer Optikusneuropathie (LHON) [unveröffentlicht]. 13.04.2021.
8. **European Medicines Agency (EMA).** Raxone (idebenone): European public assessment report EMEA/H/C/003834/0000 [online]. 29.10.2015. Amsterdam (NED): EMA; 2015. [Zugriff: 05.04.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/raxone-epar-public-assessment-report_en.pdf.
9. **European Medicines Agency (EMA).** Raxone: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR Product information) [online]. 02.09.2021. Amsterdam (NED): EMA; 2015. [Zugriff: 05.04.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/raxone-epar-product-information_de.pdf.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo; Wirkstoff: Idebenon [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 10.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1158/2015-12-21_Idebenon_Nutzenbewertung-G-BA.pdf.
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. März 2016 / 22. November 2019 - Idebenon [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 01.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-192/2019-11-22_Geltende-Fassung_Idebenon_D-191.pdf.

12. **Ginsburg AP, Hendee WR.** Quantification of visual capability. In: Hendee WR, Wells PNT (Eds). The perception of visual information. New York: Springer; 1997. S. 57-86.
13. **Ishikawa H, Masuda Y, Ishikawa H, Shikishima K, Goseki T, Kezuka T, et al.** Characteristics of Japanese patients with Leber's hereditary optic neuropathy and idebenone trial: a prospective, interventional, non-comparative study. *Jpn J Ophthalmol* 2021;65(1):133-142.
14. **Linder M, Chang TS, Scott IU, Hay D, Chambers K, Sibley LM, et al.** Validity of the visual function index (VF-14) in patients with retinal disease. *Arch Ophthalmol* 1999;117(12):1611-1616.
15. **McGraw P, Winn B, Whitaker D.** Reliability of the Snellen chart. *BMJ* 1995;310(6993):1481-1482.
16. **Rosser DA, Cousens SN, Murdoch IE, Fitzke FW, Laidlaw DA.** How sensitive to clinical change are ETDRS logMAR visual acuity measurements? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(8):3278-3281.
17. **Santhera Pharmaceuticals.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Idebenon (Raxone®), Behandlung von Sehstörungen bei Jugendlichen und Erwachsenen mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie (LHON); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 30.03.2022.
18. **Santhera Pharmaceuticals.** 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; clinical study report SNT-II-003 (RHODOS), version 2.0 [unveröffentlicht]. 28.02.2014.
19. **Santhera Pharmaceuticals.** 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); clinical study report SNT-IV-005 (LEROS) [unveröffentlicht]. 29.03.2021.
20. **Santhera Pharmaceuticals.** A non-interventional study of clinical experience in patients prescribed Raxone® for the treatment of Leber's hereditary optic neuropathy (LHON); clinical study report SNT-IV-003 (PAROS) [unveröffentlicht]. 20.12.2021.
21. **Shah N, Laidlaw DA, Rashid S, Hysi P.** Validation of printed and computerised crowded Kay picture logMAR tests against gold standard ETDRS acuity test chart measurements in adult and amblyopic paediatric subjects. *Eye (Lond)* 2012;26(4):593-600.
22. **Steinberg EP, Tielsch JM, Schein OD, Javitt JC, Sharkey P, Cassard SD, et al.** The VF-14. An index of functional impairment in patients with cataract. *Arch Ophthalmol* 1994;112(5):630-638.
23. **Told R, Baratsits M, Garhofer G, Schmetterer L.** ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)-Visus. *Ophthalmologe* 2013;110(10):960-965.
24. **Wan Y, Zhao L, Huang C, Xu Y, Sun M, Yang Y, et al.** Validation and comparison of the National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) and the Visual Function Index-14 (VF-14) in patients with cataracts: a multicentre study. *Acta Ophthalmol* 2021;99(4):e480-e488.
25. **Yu HJ, Kaiser PK, Zamora D, Bocanegra M, Cone C, Brown DM, et al.** Visual acuity variability: comparing discrepancies between Snellen and ETDRS measurements among subjects entering prospective trials. *Ophthalmol Retina* 2021;5(3):224-233.

Anhang

Tabelle 31: Responderanalysen zur Sehschärfe; Studie LEROS, ITT-Population¹⁾.

Studie LEROS Responderanalysen zur Sehschärfe		Idebenon N = 196	
		Personen mit Ereignis n (%)	Fehlende Werte ²⁾ n (%)
Monat 6			
CRB 0,2 (Komponenten 1 und 2)		68 (34,7)	30 (15,3)
	Komponente 1: CRR 0,2 ³⁾	41 (20,9)	
	Komponente 2: CRS ⁴⁾	40 (20,4)	
CRB 0,3 (Komponenten 2 und 3 ⁵⁾)	Komponente 3: CRR 0,3 ³⁾⁵⁾	29 (14,8)	
		62 (31,6)	
Monat 12			
CRB 0,2 (Komponenten 1 und 2)		75 (38,3)	49 (25,0)
	Komponente 1: CRR 0,2 ³⁾	58 (30,0)	
	Komponente 2: CRS ⁴⁾	35 (17,9)	
CRB 0,3 (Komponenten 2 und 3 ⁵⁾)	Komponente 3: CRR 0,3 ³⁾⁵⁾	45 (23,0)	
		69 (35,2)	
Monat 18			
CRB 0,2 (Komponenten 1 und 2)		Keine Angabe	55 (28,1)
	Komponente 1: CRR 0,2 ³⁾	Keine Angabe	
	Komponente 2: CRS ⁴⁾	Keine Angabe	
CRB 0,3 (Komponenten 2 und 3 ⁵⁾)	Komponente 3: CRR 0,3 ³⁾⁵⁾	Keine Angabe	
		Keine Angabe	
Monat 24			
CRB 0,2 (Komponenten 1 und 2)		– ⁶⁾	74 (37,8)
	Komponente 1: CRR 0,2 ³⁾	– ⁶⁾	
	Komponente 2: CRS ⁴⁾	– ⁶⁾	
CRB 0,3 (Komponenten 2 und 3 ⁵⁾)	Komponente 3: CRR 0,3 ³⁾⁵⁾	– ⁶⁾	
		– ⁶⁾	

¹⁾ Alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden mit mindestens einer Messung nach Baseline.

²⁾ Berechnet als Differenz der Analysepopulation zur ITT-Population.

³⁾ Verbesserung der Sehschärfe von off-chart zu on-chart (mindestens 1,6 logMAR) oder mit Verbesserung um mindestens 0,2 logMAR (innerhalb von on-chart).

⁴⁾ Aufrechterhaltung einer Sehschärfe < 1,0 logMAR bei < 1,0 logMAR zu Baseline.

⁵⁾ Post hoc ausgewertet.

⁶⁾ Anteil vorhandener Werte zu gering im Vergleich zu ITT.

Abkürzungen: CRB: Klinisch relevanter Nutzen; CRR: Klinisch relevante Verbesserung; CRS: Klinisch relevante Stabilisierung; ITT: Intention to treat; logMAR: Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels.