

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Omaveloxolon (Friedreich-Ataxie, ≥ 16 Jahre)

Vom 19. September 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. September 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Omaveloxolon wie folgt ergänzt:**

Omaveloxolon

Beschluss vom: 19. September 2024
In Kraft getreten am: 19. September 2024
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Februar 2024):

Skyclarys wird angewendet zur Behandlung der Friedreich-Ataxie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. September 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Omaveloxolon 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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Omaveloxolon:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie MOXle (Teil 2):

- randomisierte kontrollierte doppelblinde Phase-II-Studie
- Omaveloxolon vs. Placebo

Mortalität

Endpunkt	Omaveloxolon		Placebo		Omaveloxolon vs. Placebo
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Gesamt mortalität^a					
Es traten keine Todesfälle auf.					

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 17. Juni 2024) und dem Amendement zur Dossierbewertung vom 7. August 2024, sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Omaveloxolon			Placebo			Omaveloxolon vs. Placebo
	N ^b	Baseline MW (SD)	Änderung Woche 48 zu Baseline LS Mean (SE)	N ^b	Baseline MW (SD)	Änderung Woche 48 zu Baseline LS Mean (SE)	LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert <i>Hedges' g [95%-KI]</i>
Körperliche Funktionsfähigkeit - modifizierte Friedreich Ataxia Rating Scale (93-Punkte-mFARS)^c							
	51 ^d	40,7 (10,2)	-1,01 (0,64)	52 ^d	37,8 (10,8)	0,82 (0,60)	-1,82 [-3,59; -0,06]; 0,043 <i>-0,42 [-0,84, -0,01]</i>
Endpunkt	Omaveloxolon			Placebo			Omaveloxolon vs. Placebo
	N ^b	Personen mit Ereignis n (%)		N ^b	Personen mit Ereignis n (%)		RR [95%-KI]; p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Patient Global Impression of Change (PGI-C)							
Verbesserung ^f zu Woche 48	44	19 (43,2)		51	13 (25,5)		1,69 [0,95; 3,01]; 0,08
Verschlechterung ^g zu Woche 48	44	13 (29,5)		51	23 (45,1)		0,66 [0,38; 1,14]; 0,13
Endpunkt	Omaveloxolon			Placebo			Omaveloxolon vs. Placebo
	N ^b	Baseline MW (SD)	Änderung Woche 48 zu Baseline LS Mean (SE)	N ^b	Baseline MW (SD)	Änderung Woche 48 zu Baseline LS Mean (SE)	LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert
Aktivitäten des täglichen Lebens - Activities of Daily Living (ADL)^h							
	51 ⁱ	11,0 (4,5)	0,28 (0,42)	52 ⁱ	9,9 (4,7)	1,05 (0,39)	-0,78 [-1,93; 0,38]; 0,19

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Omaveloxolon		Placebo		Omaveloxolon vs. Placebo
	N ^b	Personen mit Ereignis n (%)	N ^b	Personen mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Short Form (36)-Gesundheitsfragebogen (SF-36)					
<i>Psychischer Summencore (MCS)^j</i>					
Verschlechterung ^k zu Woche 48	44	3 (6,8)	51	3 (5,9)	1,16 [0,25; 5,42]; 0,85
<i>Körperlicher Summencore (PCS)^j</i>					
Verschlechterung ^k zu Woche 48	44	3 (6,8)	51	4 (7,8)	0,89 [0,21; 3,71]; 0,87

Nebenwirkungen

Endpunkt	Omaveloxolon		Placebo		Omaveloxolon vs. Placebo
	N ^l	Personen mit Ereignis n (%)	N ^l	Personen mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	51 ^m	51 (100)	52 ^m	52 (100)	-
Schwere unerwünschte Ereignisseⁿ					
	51 ^m	5 (9,8)	52 ^m	0 (0)	11,21 [0,64; 197,67]; 0,10
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^o					
	51 ^m	5 (9,8)	52 ^m	3 (5,8)	1,70 [0,43; 6,74]; 0,45
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	51 ^m	4 (7,8)	52 ^m	2 (3,8)	2,04 [0,39; 10,65]; 0,40
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Schwere UE traten in keiner SOC und PT bei ≥ 5 % der Personen in einem Studienarm auf.					
SUEs nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Im SOC „Herzerkrankungen“ traten im Omaveloxolon-Arm bei 3 Patientinnen und Patienten (5,9 %) SUE auf, im Placebo-Arm bei 1 Patientin bzw. Patient (1,9 %). Effektschätzer liegen nicht vor.					

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)

Es waren keine UE von besonderem Interesse präspezifiziert.

- a. Todesfälle wurden über die Sicherheit erhoben.
- b. ITT-Population (umfasst alle randomisierten Patientinnen und Patienten)
- c. Skala von 0 bis 93 Punkten; höhere Werte korrespondieren mit stärkeren körperlichen Beeinträchtigungen.
- d. Anzahl Personen zu Woche 48: N = 42 im Omaveloxolon-Arm und N = 50 im Placebo-Arm. Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der Veränderung von Baseline zu Woche 48 eingingen.
- e. Anzahl Personen zu Woche 48: N = 34 im Omaveloxolon-Arm und N = 41 im Placebo-Arm. Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der Veränderung von Baseline zu Woche 48 eingingen.
- f. Verbesserung ist definiert als < 4 Punkte (jegliche Verbesserung) im PGI-C.
- g. Verschlechterung ist definiert als > 4 Punkte (jegliche Verschlechterung) im PGI-C.
- h. Skala von 0 bis 36 Punkten; höhere Werte korrespondieren mit stärker ausgeprägter Einschränkung in den Alltagsaktivitäten.
- i. Anzahl Personen zu Woche 48: N = 44 im Omaveloxolon-Arm und N = 51 im Placebo-Arm. Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der Veränderung von Baseline zu Woche 48 eingingen.
- j. Höhere Werte korrespondieren mit höherer Lebensqualität.
- k. Eine Verschlechterung wurde als Veränderung von Baseline zu Woche 48 um $\leq -9,4$ Punkte in der PCS und $\leq -9,6$ Punkte in der MCS definiert. Dies entspricht 15 % der Skalenspannweite.
- l. Sicherheitspopulation (umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten haben)
- m. 6 Personen (11,8 %) im Omaveloxolon-Arm und 1 Person (1,9 %) im Placebo-Arm brachen die Studie vorzeitig ab.
- n. Symptome, die zur Unfähigkeit führen, übliche soziale und funktionelle Aktivitäten durchzuführen
- o. erfüllt eines der folgenden Kriterien: Tod, lebensbedrohlich, bedurfte einer Hospitalisierung oder der Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung, führt zu anhaltender oder signifikanter Behinderung oder erheblichen Beeinträchtigungen, normale Lebensfunktionen auszuüben, kongenitale Anomalie/Geburtsfehler, wichtiges medizinisches Ereignis

Abkürzungen: ADL = Activities of Daily Living; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; MCS = Mental Component Summary; MW = Mittelwert; PCS = Physical Component Summary; PGI-C = Patient Global Impression of Change; RR = Relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36 = Short-Form-36 Health Survey; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie

ca. 970 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Skyclarys (Wirkstoff: Omaveloxolon) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. August 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/syclarys-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Omaveloxolon sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Friedreich-Ataxie erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Omaveloxolon	326 441,32 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. August 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. September 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. September 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken