

Tragende Gründe

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Omaveloxolon (Skyclarys) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	8
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.4	Therapiekosten	9
2.5	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	11
3.	Bürokratiekostenermittlung	14
4.	Verfahrensablauf	14

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der 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 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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 Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Omaveloxolon am 15. März 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 15. März 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Omaveloxolon zur Behandlung der Friedreich-Ataxie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Juni 2024 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G24-06) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Omaveloxolon nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Omaveloxolon (Skyclarys) gemäß Fachinformation

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Omaveloxolon wie folgt bewertet:

Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie

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

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der Phase-II-Studie MOXle vor.

Beim Teil 2 der MOXle-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Studienphase zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Omaveloxolon im Vergleich zu Placebo.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 16 und ≤ 40 Jahren mit genetisch bestätigter Friedreich-Ataxie und einem „modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS)“-Score von ≥ 20 und ≤ 80 .

Es erfolgte eine 1:1-Randomisierung auf eine Behandlung mit 150 mg Omaveloxolon oder mit Placebo, stratifiziert nach Vorliegen einer Fußfehlstellung in Form eines Pes cavus. Die Behandlung wurde über einen Zeitraum von 48 Wochen verabreicht, gefolgt von einer 4-wöchigen Nachbeobachtung der Sicherheit.

Als für die Nutzenbewertung relevant werden die sich auf die gesamte Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten (= ITT-Population) in Teil 2 der MOXle-Studie bezogenen Auswertungen erachtet: Insgesamt wurden 51 Patientinnen und Patienten dem Omaveloxolon-Arm und 52 Patientinnen und Patienten dem Placebo-Arm zugeordnet.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier zusätzlich supportive Auswertungen zu einem indirekten Vergleich von Omaveloxolon und „Best Supportive Care“ (ohne Brückenkomparator) anhand von Daten der Open-Label-Extensionsphase der MOXle-Studie und einer natürlichen Verlaufskohorte aus der Friedreich Ataxia Clinical Outcome Measures Study (FA-COMS).

Aufgrund von methodischen Limitationen bezüglich der Confounder-Identifikation und einer unklaren Strukturgleichheit zwischen den jeweiligen Studienpopulationen sowie vor dem Hintergrund eines potentiellen Selektionsbias durch den hohen Anteil von Studienabbrechern in Teil 2 der MOXle-Studie werden die auf dem indirekten Vergleich basierenden Auswertungen vorliegend nicht berücksichtigt.

Mortalität

Die Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Körperliche Funktionsfähigkeit mittels modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS)

Die modifizierte Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS) dient der Erfassung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei Patientinnen und Patienten mit Friedreich-Ataxie und umfasst vier Domänen (bulbäre Funktion, Koordination der oberen Extremitäten, Koordination der unteren Extremitäten und aufrechte Stabilität). Eine höhere Punktzahl indiziert eine stärkere körperliche Beeinträchtigung.

Für die Nutzenbewertung werden die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen zur validierten 93-Punkte-Version des mFARS als relevant erachtet. Hinsichtlich der 99-Punkte-Version liegen keine hinreichenden Angaben zur Validität vor.

Überdies wurden im Dossier neben den Auswertungen zur mittleren Veränderung auch Daten zu Responderanalysen, basierend auf der Definition einer klinischen Verbesserung bzw. Verschlechterung durch eine Abnahme um $\leq 1,9$ bzw. eine Zunahme um $\geq 1,9$ Punkte auf der mFARS, vorgelegt. Die gewählte Relevanzschwelle kann anhand der Literatur nicht nachvollzogen werden und entspricht zudem nicht der für die Nutzenbewertung als sachgerecht erachteten Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite.

Bezüglich der Auswertungen zur mittleren Veränderung des mFARS zu Woche 48 im Vergleich zur Baseline zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Omaveloxolon im Vergleich zu Placebo. Das 95 %-Konfidenzintervall des Effektmaßes Hedges' g liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von - 0,2 bis 0,2, sodass sich nicht ableiten lässt, dass der Effekt klinisch relevant ist.

Allgemeiner Gesundheitszustand mittels Patient Global Impression of Change (PGI-C)

Der PGI-C wird zur patientenberichteten Erfassung der Veränderung des Gesundheitszustandes im Vergleich zum Behandlungsbeginn eingesetzt. Die Frage zur Änderung des Gesundheitszustandes seit Behandlungsbeginn wird anhand einer 7-Punkte-Skala von „sehr verbessert“ (= 1), „stark verbessert“ (= 2), „ein wenig verbessert“ (= 3), „unverändert“ (= 4), „wenig schlechter“ (= 5), „viel schlechter“ (= 6) und „sehr viel schlechter“ (= 7) beantwortet.

Es liegen Auswertungen zu Responderanalysen auf Basis der Definition einer Verbesserung (< 4 Punkte) bzw. Verschlechterung (> 4 Punkte) im PGI-C vor.

Sowohl für die Verschlechterung als auch für die Verbesserung zu Woche 48 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für Omaveloxolon im Vergleich zu Placebo.

Klinischer Gesamteindruck mittels Clinical Global Impression of Change (CGI-C)

Der CGI-C ist eine Fremdbeurteilungsskala zur Erfassung von Veränderungen des klinischen Gesamteindruckes im Vergleich zum Behandlungsbeginn durch das Prüfpersonal. Die Frage zur Änderung des klinischen Gesamteindruckes seit Behandlungsbeginn wird anhand einer 7-Punkte-Skala von „sehr verbessert“ (= 1), „stark verbessert“ (= 2), „ein wenig verbessert“ (= 3), „unverändert“ (= 4), „wenig schlechter“ (= 5), „viel schlechter“ (= 6) und „sehr viel schlechter“ (= 7) beantwortet.

Die prüfärztliche Einschätzung zur Veränderung des Gesundheitszustandes wird als nicht patientenrelevant erachtet. Grundsätzlich wird im Rahmen der Nutzenbewertung die Selbsteinschätzung der betroffenen Person zu ihrem Gesundheitszustand im Vergleich zu einer Fremdeinschätzung bevorzugt.

Aktivitäten des täglichen Lebens mittels Activities of Daily Living (ADL)

Zur Erhebung von Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten wurde in der Studie der patientenberichtete Fragebogen „Activities of Daily Living (ADL)“ verwendet.

Anhand von 9 krankheitsspezifischen Items, die auf einer Skala von 0 (keine Einschränkung) bis 4 Punkten (Durchführung der Tätigkeit/Aktivität nicht möglich) machen Patientinnen und Patienten Angaben zu Einschränkungen bei Tätigkeiten, Funktionen und Aktivitäten im täglichen Leben (Sprache, Schlucken, Essen schneiden und Handhabung von Utensilien, Ankleiden, persönliche Hygiene, Stürze, Gehen, Qualität der Sitzposition und Blasenfunktion). Der Gesamtscore ergibt sich aus der Summe der Itemwerte und kann Werte von 0 bis 36 Punkte annehmen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen zu Responderanalysen mit Definition einer klinisch relevanten Verbesserung durch eine Änderung von $\leq 0,4$ Punkten pro Jahr sowie Analysen zur Veränderung zu Woche 48 im Vergleich zur Baseline vor.

Die für die Responderanalysen gewählte Relevanzschwelle kann anhand der Literatur nicht nachvollzogen werden und entspricht nicht der für die Nutzenbewertung als sachgerecht erachteten Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite. Vorliegend werden daher die Auswertungen zur Veränderung zu Woche 48 im Vergleich zur Baseline berücksichtigt.

In diesen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Feinmotorik der oberen Extremitäten mittels 9-Hole Peg Test (9-HPT)

Der 9-Hole Peg Test (9-HPT) dient der Erfassung der feinmotorischen Funktionsfähigkeit der Arme und Hände. Es wird die Zeit gemessen, die eine Patientin bzw. ein Patient benötigt, um 9 Stifte jeweils einzeln aus einem Behälter zu nehmen, in Löcher eines Brettes zu stecken und wieder in den Behälter zurückzulegen. Längere Testzeiten spiegeln eine stärkere Beeinträchtigung der Funktion der oberen Extremitäten wider.

Die feinmotorische Funktionsfähigkeit ist grundsätzlich patientenrelevant im vorliegenden Anwendungsgebiet. Im Dossier werden Daten zur Ausführungszeit (reziproker Wert = Pegs/Sekunde) dargestellt. Auswertungen zur für die Bewältigung der Aufgabe benötigten Dauer in Sekunden, die zur Beurteilung der Veränderung der Feinmotorik der oberen Gliedmaßen als relevant für eine inhaltlich sinnvolle und verständliche Interpretation angesehen werden, liegen nicht vor.

Funktionsfähigkeit der unteren Extremitäten mittels Timed 25 Foot Walk Test (T25-FWT)

Der Timed 25 Foot Walk Test (T25-FWT) dient der Erfassung der Gehfähigkeit. Es wird die Zeit gemessen, die eine Patientin bzw. ein Patient benötigt, um eine Strecke von 25 Fuß (7,6 m) zu bewältigen. Längere Testzeiten spiegeln eine stärkere Beeinträchtigung der Gehfähigkeit wider.

Die Gehfähigkeit ist grundsätzlich patientenrelevant im vorliegenden Anwendungsgebiet. Im Dossier werden Daten zur Gehgeschwindigkeit dargestellt. Auswertungen zur für die Bewältigung der Aufgabe benötigten Dauer in Sekunden, die zur Beurteilung der Veränderung der Gehfähigkeit als relevant für eine inhaltlich sinnvolle und verständliche Interpretation angesehen werden, liegen nicht vor.

Lebensqualität

Short Form (36)-Gesundheitsfragebogen (SF-36)

Beim SF-36 handelt es sich um ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus acht Domänen und insgesamt 36 Fragen. Zusätzlich werden die 8 Domänen zu einem körperlichen Summenscore (PCS) sowie einem psychischen Summenscore (MCS) zusammengefasst. Für die Domänen- und Summenscores bedeuten höhere Werte eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Für die Nutzenbewertung werden Auswertungen zu Responderanalysen mit Definition einer Verschlechterung als Veränderung von Baseline zu Woche 48 um $\leq -9,4$ Punkte im körperlichen Summenscore bzw. $\leq -9,6$ Punkte im psychischen Summenscore (entspricht jeweils 15 % der Skalenspannweite) vorgelegt.

Für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36 zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Nebenwirkungen

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse (UE), die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation auftraten, berücksichtigt. Die Schweregradeinteilung erfolgte in Abhängigkeit von durch unerwünschte Ereignisse bedingte Beeinträchtigungen bzw. Komplikationen.

Für die Gesamtraten der schweren unerwünschten Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) sowie der unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren nicht präspezifiziert.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Omaveloxolon zur Behandlung der Friedreich-Ataxie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren liegen Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden Studie MOXle Teil 2 vor, in der Omaveloxolon gegenüber Placebo verglichen wurde.

Im Rahmen der Studie traten in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Omaveloxolon im Vergleich zu Placebo im Endpunkt körperliche Funktionsfähigkeit. Auf Basis von Hedges' g lässt sich diesbezüglich nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist.

Für die Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand und Aktivitäten des täglichen Lebens zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied.

Hinsichtlich der Lebensqualität ergeben sich anhand der vorliegenden Daten weder im körperlichen noch im psychischen Summenscore des SF-36 statistisch signifikante Unterschiede.

Auch im Bereich der Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Gesamtraten der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren nicht präspezifiziert.

Zusammenfassend lassen sich auf Basis der vorliegenden Daten keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stuft der G-BA daher das Ausmaß des Zusatznutzens von Omaveloxolon zur Behandlung der Friedreich-Ataxie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 AM-NutzenV als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die der Nutzenbewertung zugrundeliegende Studie MOXle Teil 2 weist ein hohes Verzerrungspotential auf. Dies ist durch eine Ungleichverteilung der Baseline-Charakteristika sowie Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Anzahl von vorzeitigen Studienabbrüchen begründet. Auch kann eine unbeabsichtigte Einschränkung der Verblindung aus dem häufigen Auftreten spezifischer unerwünschter Ereignisse im Omaveloxolon-Arm resultieren.

In der Gesamtbetrachtung wird die Aussagekraft der Nachweise als Anhaltspunkt eingestuft.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Vorliegend handelt es sich um die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Omaveloxolon, der zur Behandlung der Friedreich-Ataxie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren zugelassen ist.

Für die Nutzenbewertung liegen Ergebnisse der doppelblinden randomisierten Studie MOXle Teil 2 vor, in der Omaveloxolon gegenüber Placebo über einen Behandlungszeitraum von 48 Wochen verglichen wurde.

Bezüglich der Endpunktkategorie Mortalität traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Omaveloxolon im Endpunkt körperliche Funktionsfähigkeit, jedoch lässt sich auf Basis von Hedges'g nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist. Keine statistisch signifikanten Unterschiede ergeben sich für die Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand und Aktivitäten des täglichen Lebens.

Hinsichtlich der Lebensqualität liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36 vor.

Auch im Bereich der Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Endpunkte schwere bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen vor.

Aufgrund der Ungleichverteilung in den Baseline-Charakteristika und den Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen in der Anzahl von vorzeitigen Studienabbrüchen sowie vor dem Hintergrund der potentiell eingeschränkten Verblindung durch das häufige Auftreten spezifischer Nebenwirkungen im Omaveloxolon-Arm wird das Verzerrungspotential der Studie MOXle Teil 2 als hoch eingeschätzt.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Omaveloxolon zur Behandlung der Friedreich-Ataxie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab

16 Jahren festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die im Dossier vorgelegten Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Diese basieren u.a. auf der Ermittlung von Bundesland-spezifischen Prävalenzraten anhand einer Publikation², die Daten von anonymisierten Patientenlisten der Selbsthilfeorganisation Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft e. V. (DHAG) berücksichtigt, sowie auf Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand zur Ermittlung des Anteiles von Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 16 Jahren.

Limitationen dieser Herangehensweise resultieren aus Unsicherheiten bezüglich der den Prävalenzraten zugrundeliegenden Datenbasis in Hinblick auf die unklare Vollständigkeit der Patientenlisten sowie die begrenzte Aktualität. Weitere Einschränkungen ergeben sich durch die fehlende Berücksichtigung einer Spanne und durch die auf der Gesamtbevölkerung basierende Annahme des Anteils von Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 16 Jahren.

Insgesamt sind die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Unsicherheiten behaftet.

2.3 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2024).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche

² Vankan P. Prevalence gradients of Friedreich's Ataxia and R1b haplotype in Europe co-localize, suggesting a common Palaeolithic origin in the Franco-Cantabrian ice age refuge. J Neurochem 2013; 126: 11-20. <https://doi.org/10.1111/jnc.12215>

Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Omaveloxolon	1 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Omaveloxolon	150 mg	150 mg	3 x 50 mg	365,0	1095 x 50 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	
Zu bewertendes Arzneimittel						
Omaveloxolon	270	HKP	85 366,38 €	2,00 €	4 872,00 €	80 492,38 €
<u>Abkürzungen:</u> HKP = Hartkapseln						

Stand Lauer-Steuer: 1. August 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

2.5 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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie

aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut

Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene und Jugendlichen 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.

Referenzen:

Fachinformation zu Omaveloxolon (Skyclarys); Skyclarys™ 50 mg; Stand: Februar 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 15. März 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Omaveloxolon beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 17. Juni 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. Juli 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Juli 2024 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 7. August 2024 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten

Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. August 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. September 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2024	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	17. Juli 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juli 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	31. Juli 2024 14. August 2024	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. August 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. September 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 19. September 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken