



Zusammenfassende Dokumentation

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

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	16
4.	Verfahrensablauf	16
5.	Beschluss	18
2.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	25
B.	Bewertungsverfahren.....	26
1.	Bewertungsgrundlagen	26
2.	Bewertungsentscheidung	26
2.1	Nutzenbewertung	26
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	27
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	28
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	32
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	33
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	33
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	34
5.1	Stellungnahme der Biogen GmbH	34
5.1.1	Nachreichung: Biogen GmbH	70
5.2	Stellungnahme: PD Dr. med. Simone Zittel, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.....	75
5.3	Stellungnahme: Dr. Wolfgang Nachbauer, Medizinische Universität Innsbruck.....	79

5.4	Stellungnahme: Univ.-Prof. Dr. med. Jörg B. Schulz, RWTH Aachen.....	82
5.5	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	87
5.6	Stellungnahme: Prof. Andreas Hahn, Universitätsklinikum Gießen und Marburg.....	90
D.	Anlagen	95
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	95

A. Tragende Gründe und Beschluss

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.

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

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.

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 Brückenkompator) 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.

2.1.4 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).

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>

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche 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)	Behandlungstagen/ 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	Jahresdurchschnitts- verbrauch 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 €
Abkürzungen: 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 Unternehmen. 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

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)::

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 19. September 2024 (BAnz AT 08.11.2024 B4) 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 27.11.2024 B2

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:³

Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

¹⁾ Endpunktkategorie	²⁾ Effektrichtung/ ³⁾ Verzerrungspotential	⁴⁾ Zusammenfassung
⁵⁾ Mortalität	⁶⁾ ↔	⁷⁾ Es traten keine Todesfälle auf.
⁸⁾ Morbidität	⁹⁾ ↔	⁰⁾ Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
¹⁾ Gesundheitsbezogene Lebensqualität	²⁾ ↔	³⁾ Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
⁴⁾ Nebenwirkungen	⁵⁾ ↔	⁶⁾ Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
⁷⁾ Erläuterungen: ⁸⁾ ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ⁹⁾ ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ⁰⁾ ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ¹⁾ ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ²⁾ ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ³⁾ ∅: Es liegen keine Daten vor. ⁴⁾ 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
Gesamtmortalität^a					
Es traten keine Todesfälle auf.					

³ 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</i> [95%-KI]
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 -0,42 [-0,84; -0,01]
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)							
Verbesserungf zu Woche 48	44	19 (43,2)	51	13 (25,5)	1,69 [0,95; 3,01]; 0,08		
Verschlechterungg 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 „Herzkrankungen“ 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/skyclarys-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 Unternehmern. 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

2. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 27.11.2024 B2

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. März 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Omaveloxolon eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 17. Juni 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 7. August 2024 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Omaveloxolon (Friedreich-Ataxie, ≥ 16 Jahre) - Gemeinsamer Bundesausschuss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Omaveloxolon (Friedreich-Ataxie, ≥ 16 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Omaveloxolon
- **Handelsname:** Skyclarys
- **Therapeutisches Gebiet:** Friedreich-Ataxie (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Biogen GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.03.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.06.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 08.07.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang September 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-03-15-D-1049)

Modul 1

(PDF 516,68 kB)

Modul 2

(PDF 414,53 kB)

Modul 3

(PDF 964,17 kB)

Modul 4

(PDF 12,75 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1067/>

17.06.2024 - Seite 1 von 4

Die Nutzenbewertung wurde am 17.06.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 973,27 kB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 324,38 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 243,10 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 08.07.2024
 - Mündliche Anhörung: 22.07.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.07.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **08.07.2024** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Omaveloxolon - 2024-03-15-D-1049*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 22.07.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.07.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang September 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22. Juli 2024 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Omaveloxolon**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Biogen GmbH	08.07.2024
PD Dr. med. Simone Zittel, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	04.07.2024
Dr. Wolfgang Nachbauer, PhD Tirol Kliniken/Medizinische Universität Innsbruck, Österreich	05.07.2024
Univ.-Prof. Dr. med. Jörg B. Schulz Direktor der Klinik für Neurologie Universitätsklinikum RWTH Aachen	08.07.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	08.07.2024
Prof. Andreas Hahn, Klinik für Pädiatrische Neurologie, Muskelerkrankungen und Sozialpädiatrie	15.07.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Biogen GmbH						
Fr. Dr. Röseler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Henning	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Bielen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Hoffmann	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Wolfgang Nachbauer, PhD Tirol Kliniken/Medizinische Universität Innsbruck, Österreich						
Hr. Dr. Nachbauer	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Univ.-Prof. Dr. med. Jörg B. Schulz, Direktor der Klinik für Neurologie Universitätsklinikum RWTH Aachen						
Hr. Prof. Dr. Schulz	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Andreas Hahn, Klinik für Pädiatrische Neurologie, Muskelerkrankungen und Sozialpädiatrie						
Hr. Prof. Hahn	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Biogen GmbH

Datum	08.07.2024
Stellungnahme zu	Omaveloxolon/Skyclarys™
Stellungnahme von	Biogen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 17. Juni 2024 ist im Rahmen der Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für den Wirkstoff Omaveloxolon (Handelsname: Skyclarys™) veröffentlicht worden.</p> <p>Omaveloxolon ist die erste zugelassene Therapie zur Behandlung der Friedreich-Ataxie (FA) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren [1].</p> <p>Die FA ist eine seltene, erbliche, progredient-neurodegenerative Form der Ataxie, welche primär durch einen fortschreitenden Verlust von motorischen und koordinativen Fähigkeiten, eine beeinträchtigte Lebensqualität und eine teils erheblich verkürzte Lebenserwartung gekennzeichnet ist. Derzeit stehen außer Omaveloxolon keine zugelassenen und wirksamen Optionen zur Behandlung der FA zur Verfügung. Die Therapie der betroffenen Patient*innen zielte daher bislang auf ein bestmögliches Management der auftretenden Symptome der Erkrankung ab.</p> <p>Mit Omaveloxolon ist die erste, krankheitsspezifische Therapie für FA verfügbar, die eine klinisch bedeutsame Verlangsamung der Krankheitsprogression bewirkt. Somit ermöglicht Omaveloxolon Patient*innen mit FA ihre Mobilität und Eigenständigkeit länger zu erhalten.</p> <p>Bezüglich der am 17. Juni 2024 veröffentlichten Nutzenbewertung möchte Biogen sich zu folgenden Punkten äußern:</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ol style="list-style-type: none">1. Der primäre Endpunkt Modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS) zur Erhebung der Krankheitsschwere zeigt eine klare Operationalisierung und ist valide für die Ableitung eines Zusatznutzens. Die nachgereichten Analysen (93-Punkteskala) sind gleichgerichtet und signifikant zugunsten von Omaveloxolon und bestätigen die im Dossier gezeigten Analysen (99-Punkteskala).2. Eine Veränderung von 1,9 Punkten auf der mFARS ist klinisch relevant und anzuerkennen, da diese den durchschnittlichen Progress der FA aus der historischen FA Clinical Outcome Measures Study (FA-COMS) Studie widerspiegelt.3. Die Ergebnisse der FAS-Population sind gleichgerichtet mit den Ergebnissen der ITT ohne Pes cavus und signifikant. Es handelt sich um eine methodisch-medizinisch relevante Patientenpopulation.4. Die Patientenpopulationen mit einer Guanin-Guanin-Adenin-(GAA1)-Repeat-Länge ≥ 675 mit oder ohne Pes cavus sind anzuerkennen; sie sind mit der ITT- und FAS-Population gleichgerichtet und signifikant zugunsten von Omaveloxolon. Es handelt sich um eine medizinisch distinkte Patientenpopulation mit schnellerer Progressionsrate.5. Die Vergleichbarkeit der Studienpopulation zwischen den Behandlungsarmen ist gegeben	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">a. Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zeigen keinen Einfluss dieser Faktoren auf die positiven Effekte von Omaveloxolon und die Ergebnissicherheitb. Vergleichbarkeit in Bezug auf Studienabbrüche ist gegeben <p>6. Angaben zum verwendeten statistischen Modell bzw. den Testverfahren und Adjustierungsvariablen in Bezug auf die Sicherheitsdaten werden mit dieser Stellungnahme vorgelegt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 12, Z. 24-25 & S. 14, Z. 7-8	<p>1. Der primäre Endpunkt Modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS) zur Erhebung der Krankheitsschwere zeigt eine klare Operationalisierung und ist valide für die Ableitung eines Zusatznutzens. Die nachgereichten Analysen (93-Punkteskala) sind gleichgerichtet und signifikant zugunsten von Omaveloxolon und bestätigen die im Dossier gezeigten Analysen (99-Punkteskala).</p> <p>Der G-BA stellt in seiner Nutzenbewertung fest, dass die mittels des krankheitsspezifischen Fragebogens mFARS erhobenen körperlichen Funktionen patientenrelevant sind, dieser allerdings „aufgrund nicht nachvollziehbarer Operationalisierung und unklarer Validität nicht berücksichtigt“ wird.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die mFARS ist ein Instrument, welches die zentralen körperlichen Funktionen der FA erhebt und entsprechend ihrer Schwere einem Score zuordnet. Diese wurde im Laufe der Zeit durch den Einsatz in der klinischen Praxis weiterentwickelt [2-4]. Die FARS-Skala liegt daher in verschiedenen Formen vor. Alle Formen sind spezifisch für die FA entwickelt worden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Studie MOXle Teil 2 wurde die 99-Punkteskala genutzt. Diese unterscheidet sich von der validierten 93-Punkteskala lediglich durch zwei Items - „Facial atrophy“ (A1) und „Tongue atrophy“ (A2). Die beiden Items korrelieren nur schwach mit anderen Items der bulbären und anderen Domänen des Fragebogens und sind für die Beurteilung der klinischen Symptomatik der FA-Patient*innen nicht spezifisch [4; 5].</p> <p>Für die Stellungnahme reicht Biogen Sensitivitätsanalysen basierend auf der 93-Punkte-mFARS zu den Analysen im Dossier nach. In Tabelle 5 werden die Ergebnisse der 99-Punkte-Version der mFARS deren 93-Punkte-Version gegenübergestellt, um auch aus statistischer Sicht aufzuzeigen, dass sich gleichgerichtete, signifikante Effekte anhand beider Skalenspannweiten in den Patientenpopulationen ergeben. Exemplarisch kann dies im Vergleich anhand der Patientenpopulation Full Analysis Set (FAS) in der 99-Punkte-mFARS vs. 93-Punkte-mFARS beobachtet werden (p-Wert: 0,0141 vs. 0,0197; Tabelle 5 Zeile 2). Weiterhin werden in Tabelle 7 Responderanalysen (Verschlechterung um ≥ 1.9 Punkte) anhand der 99- und 93-Punkteskala gegenübergestellt. Zwischen den beiden Skalenspannweiten (93 und 99 Punkte) ergeben sich keine Unterschiede.</p> <p>Es ergeben sich somit gleichgerichtete, signifikante Effekte in allen Patientenpopulationen. Es liegen Ergebnisse anhand der 93-</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Punkte-mFARS vor, welche die in Modul 4 präsentierten Ergebnisse der 99-Punkte-mFARS vollumfänglich stützen und anhand dieser Sensitivitätsanalyse bestätigen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die mFARS ist als Endpunkt anzuerkennen und für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>	
S. 14, Z. 2-5	<p>2. Eine Veränderung von 1,9 Punkten auf der mFARS ist klinisch relevant und anzuerkennen, da diese den durchschnittlichen Progress der FA aus der historischen FA Clinical Outcome Measures Study (FA-COMS) Studie widerspiegelt.</p> <p>Der G-BA stellt fest, dass „die erstmals im Studienbericht genannte MID anhand der Referenzpublikation nicht nachvollzogen werden“ kann und dass für die „vorliegende Nutzenbewertung eine Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite als adäquat angesehen“ wird.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Basierend auf der für seltene Erkrankungen großen, historischen FA-Kohorte FA-COMS wurde eine natürliche Jahresprogredienz von 1,9 Punkten auf der mFARS ermittelt. Dieser Wert leitet sich aus den Registerdaten zur durchschnittlichen FA-Progression über</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Im Dossier wurden 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.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einen Zeitraum von 5 Jahren ab, die in Patel et al. 2016 (vergleiche dort: Tabelle 6) publiziert wurden [6].</p> <p>Der vom G-BA geforderte 15 %-Schwellenwert entspricht auf der 99- bzw. 93-Punkte-mFARS 14-15 Punkten. Eine Extrapolation der durchschnittlichen Verschlechterung von 1,9 Punkten in der mFARS pro Jahr führt insgesamt erst bei einer Beobachtungsdauer von fast 8 Jahren zu einem klinisch relevanten Progress von über 15 % des Gesamtscores der mFARS. Es ist demnach medizinisch nicht begründbar im Rahmen einer klinischen Studie einen derartig langen Beobachtungszeitraum zu ermöglichen. Die Responderanalyse der mFARS anhand des Schwellenwertes von 1,9 Punkten ist durch die Literatur gestützt und bewertungsrelevant [7]. Die Unterschreitung dieses Wertes – also eine Zunahme des mFARS-Gesamtscores unterhalb der Schwelle von 1,9 Punkten – kommt einer Verlangsamung der Krankheitsprogression gleich und ist ein bedeutsames Therapieziel in einer Indikation, für die es noch keine wirksame Behandlung gibt.</p> <p>Die Responderanalyse in der MOXle-Studie basierend auf der natürlichen jährlichen Progression von 1,9 Punkten zeigte bereits nach 48 Wochen in der Intention-to-treat (ITT)-Population einen numerischen und in der FAS-Population (per Definition ohne Pes cavus) einen signifikanten Vorteil für Omaveloxolon (dargestellt in Modul 4 Tabelle 4-23, Relatives Risiko [RR]: 0,68 [ITT] bzw. 0,47</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>[FAS]). Das natürliche jährliche Fortschreiten der Erkrankung wird signifikant und klinisch relevant verlangsamt.</p> <p>Weiterhin werden in Tabelle 7 Responderanalysen mit imputierten Werten zu Woche 48 den Responderanalysen ohne Imputation gegenübergestellt. Auch bei einer Imputation der fehlenden Patient*innen als Responder mit Verschlechterung bleibt der Vorteil für Omaveloxolon erhalten (Tabelle 7 Zeile 5-8).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die 1,9 Punkte Unterschied des mFARS-Score – beruhend auf dem natürlichen Krankheitsverlauf – stellen einen geeigneten klinisch bedeutsamen Unterschied dar. Die Responderanalysen sind damit anzuerkennen.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 35, Z. 43- 44	<p>3. Die Ergebnisse der FAS-Population sind gleichgerichtet mit den Ergebnissen der ITT ohne Pes cavus und signifikant. Es handelt sich um eine methodisch-medizinisch relevante Patientenpopulation.</p> <p>Der G-BA schreibt auf Seite 35 Z. 43-44: <i>„Die FAS-Population ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da die gesamte ITT-Population herangezogen wird.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Pes cavus ist ein klinischer Phänotyp der FA. Die Fußdeformität Pes cavus wird als ein übermäßig stark ausgeprägtes, hohes Längsgewölbe des Fußes charakterisiert. Von Pes cavus Betroffene weisen eine signifikante Verringerung ihrer Fuß-Belastungsfläche und einen erhöhten Druck im Bereich des Vorderfußes auf. Dementsprechend kann die Mobilität bei Patient*innen mit Pes cavus durch den anatomisch-bedingten Nachteil einer reduzierten oder veränderten Auflagefläche beeinträchtigt werden [8; 9].</p> <p>In der vorgelegten Studie wurden Patient*innen mit schwerem Pes Cavus randomisiert, um eine Balanciertheit in den Behandlungsrmen zu gewährleisten (10 Patient*innen pro Behandlungsarm). Ein schwerer Pes Cavus wurde definiert über das</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Durchscheinen einer Taschenlampe von medialer Seite und Betrachtung von lateraler Seite [10]. Es ist anzunehmen, dass auch in der Population ohne schweren Pes cavus, verschiedene mildere Stadien einer krankheitsspezifischen Fußdeformität vorliegen. Die Population ohne schweren Pes cavus (im Folgenden bezeichnet als „ohne Pes cavus“) entspricht somit der Versorgungsrealität, da dieser als Leitsymptom der FA in einem großen Patientenanteil beobachtet wird und nicht-schwerer Pes cavus vertreten ist; außerdem macht der Ausschluss stark betroffener Patient*innen in der Messung der mFARS eine Bewertung ohne Verzerrung möglich, da eine Verschlechterung nun nicht auf die Fußverformung, sondern lediglich auf die neurologische Komponente zurückzuführen ist.</p> <p>Die Erhebung des Instruments mFARS stützt sich stark auf die axiale Funktion, das Gleichgewicht und das Gehen. Bei gehfähigen Patient*innen wird über alle Gruppen hinweg – unabhängig vom Alter des Krankheitsbeginns – die Verschlechterung des mFARS-Scores primär angetrieben durch die Subskalen „Upright Stability“ und „Lower Limb Coordination“ [11]. Speziell die Erhebung dieser Subskalen der mFARS erfordert eine gewisse grundlegende Balance und Standfestigkeit, was bei Patient*innen mit Pes cavus zu methodischen Problemen bei der Durchführung des Tests führen und das Ergebnis verzerren kann.</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Demnach kann ein bereits vorliegender Pes cavus die Aussagekraft der Ergebnisse der mFARS insgesamt beeinträchtigen. Für eine unverzerrte Einschätzung des Behandlungseffekts werden für den Endpunkt mFARS zusätzlich zur ITT-Population auch die Ergebnisse der FAS-Population, d. h. unter Ausschluss der Patient*innen mit Pes cavus, herangezogen und als bewertungsrelevant angesehen.</p> <p>Die <i>a priori</i> definierte FAS-Population in der MOXle-Studie umfasst alle Patient*innen ohne die Fußdeformität Pes cavus (20/103 Patient*innen der ITT leiden an Pes cavus, 83/103 Patient*innen leiden nicht an Pes cavus), für die mindestens ein Post-Baseline-Wert vorliegt, kategorisiert nach der jeweiligen randomisierten Behandlungsgruppe (Placebo: 42 [80,8 %] vs. Omaveloxolon 40 [78,4 %]).</p> <p>Die Populationen waren wie folgt definiert:</p> <p><i>Definition Full Analysis Set (FAS) gemäß Clinical Study Report (CSR):</i> Alle Personen <u>ohne Pes cavus</u>, für die <u>mindestens ein Post-Baseline-Wert</u> vorliegt, kategorisiert nach der jeweiligen randomisierten Behandlungszuweisung (unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten haben oder nicht).</p> <p><i>Definition ITT-Population gemäß CSR:</i> umfasst <u>alle randomisierten Personen</u>, kategorisiert nach ihrer randomisierten Behandlungszuweisung (unabhängig davon, ob sie das</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
	<p>Studienmedikament erhalten haben oder nicht). In den originalen Studiendokumenten wird diese Population als „All Randomized Population (ARP)“ bezeichnet und war für deskriptive Analysen der Wirksamkeit vorgesehen.</p> <p>Gegenüber der ITT-Population ohne Pes cavus wurde in der FAS-Population ein Patient ausgeschlossen, da für diesen nur ein Wert zu Baseline und keine Post-Baseline-Werte für die mFARS vorlagen. Dieser Patient hat jedoch keinen Einfluss auf die Datenintegrität.</p> <p>Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die relevanten Patientenpopulationen.</p> <p>Tabelle 1: Übersicht der Patientenpopulationen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Alle Patient*innen (N = 103)</th> <th colspan="2">Mit Pes cavus (N = 20)</th> <th colspan="2">Ohne Pes cavus (N = 83)</th> </tr> <tr> <th>Placebo (N = 52)</th> <th>Omav (N = 51)</th> <th>Placebo (N = 10)</th> <th>Omav (N = 10)</th> <th>Placebo (N = 42)</th> <th>Omav (N = 41)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ITT</td> <td>52</td> <td>51</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>42</td> <td>41</td> </tr> <tr> <td>FAS</td> <td>42</td> <td>40</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>42</td> <td>40</td> </tr> </tbody> </table> <p>N: Anzahl der Patient*innen in der jeweiligen Patientenpopulation Quelle: CSR-Tabelle 7 [5]</p> <p>Bei der Gegenüberstellung der FAS-Population mit der ITT-Patientenpopulation ohne Pes cavus zeigt sich, dass die Ergebnisse</p>		Alle Patient*innen (N = 103)		Mit Pes cavus (N = 20)		Ohne Pes cavus (N = 83)		Placebo (N = 52)	Omav (N = 51)	Placebo (N = 10)	Omav (N = 10)	Placebo (N = 42)	Omav (N = 41)	ITT	52	51	10	10	42	41	FAS	42	40	0	0	42	40	
	Alle Patient*innen (N = 103)		Mit Pes cavus (N = 20)		Ohne Pes cavus (N = 83)																								
	Placebo (N = 52)	Omav (N = 51)	Placebo (N = 10)	Omav (N = 10)	Placebo (N = 42)	Omav (N = 41)																							
ITT	52	51	10	10	42	41																							
FAS	42	40	0	0	42	40																							

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für den Endpunkt mFARS sich lediglich marginal numerisch und nicht in ihrer Signifikanz oder Effektrichtung unterscheiden (siehe Tabelle 5 Zeile 2 und 5, p-Wert: 0,0141 bzw. 0,0085). Es ergeben sich gleichgerichtete, signifikante Effekte. Der Vergleich der Responderanalysen der Verschlechterung in der mFARS um $\geq 1,9$ Punkte zwischen FAS und ITT ohne Pes cavus zeigt identische Ergebnisse (Tabelle 7 Zeile 2 und 4, p-Wert: 0,0161 bzw. 0,0161).</p> <p>Die medizinisch-methodisch begründete Patientenpopulation ohne Pes cavus zeigt somit in beiden Populationen (ITT, FAS; sowohl für die 93- als auch die 99-Punkte-mFARS) signifikante Ergebnisse zum Vorteil von Omaveloxolon. Dies bestätigt, dass trotz des Ausschlusses eines Patienten aufgrund fehlender Post-Baseline-Werte die Datenintegrität in der <i>a priori</i> definierten FAS-Population erhalten bleibt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In der Gesamtheit der vorgelegten Daten liegt für die Behandlung der FA bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren im Endpunkt Krankheitsschwere (mFARS) für die Gesamtpopulation ein Hinweis für einen mindestens geringen Zusatznutzen vor.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 30, Z. 32- 33	<p>4. Die Patientenpopulationen mit einer Guanin-Guanin-Adenin-(GAA1)-Repeat-Länge \geq 675 mit oder ohne Pes cavus sind anzuerkennen; sie sind mit der ITT- und FAS-Population gleichgerichtet und signifikant zugunsten von Omaveloxolon. Es handelt sich um eine medizinisch distinkte Patientenpopulation mit schnellerer Progressionsrate.</p> <p>Der G-BA schreibt auf Seite 30, Z. 32 – 33: <i>„Da kein Interaktionstest für die Subgruppenanalyse sowie keine Angaben zu fehlenden Werten vorliegen, sind die Ergebnisse nicht bewertbar.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> In einer Auswertung der natürlichen Verlaufsstudie FA-COMS mit 812 eingeschlossenen Patient*innen konnte gezeigt werden, dass die Schwere der Erkrankung auf Basis der GAA1-Repeat-Länge ein Maß für die Krankheitsprogression ist [6; 11; 12]. Patient*innen mit längeren GAA1-Repeats weisen durchschnittlich eine schnellere Progression auf. Da sich der Median der GAA1-Repeat-Länge in dieser unabhängig durchgeführten Studie auf 675 belief, wurde dieser in der Studie MOXle Teil 2 als Grenzwert zur Unterscheidung einer längeren oder kürzeren GAA1-Repeat-Länge gewählt [6].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In einer Publikation von Rodden et al. aus dem Jahr 2022, die ebenfalls auf der FA-COMS basiert (1 000 eingeschlossene FA-Patient*innen für diese Analyse), wurde die medizinisch-prognostische Bedeutung der GAA1-Repeat-Länge weiter beleuchtet [13]. Hier wird die Empfehlung ausgesprochen, in präklinischen und klinischen Studien anhand eines Grenzwertes von 700 Repeats zu stratifizieren, da über diesem Wert (GAA1-Repeat-Länge > 700) eine homogenere Ausprägung der Krankheit beobachtet werden kann. Die Publikation verweist darauf, dass die Ergebnisse der MOXle-Studie die Beobachtungen der FA-COMS stützen. In der Patientenpopulation ≥ 675 wird ein besseres Ansprechen auf Omaveloxolon und eine geringere interindividuelle Variabilität beobachtet als in der Patientenpopulation < 675.</p> <p>Der klinische Phänotyp ist somit zwischen GAA1-Patientenpopulationen mit längeren bzw. kürzeren Repeat-Längen als unterschiedlich anzusehen.</p> <p>Durch eine schnellere Progression der Patient*innen mit höherer GAA1-Repeat-Länge kann der Wirksamkeitseffekt in der MOXle-Studie anhand dieser Population bereits im Rahmen der Studiendauer von 48 Wochen verdeutlicht werden. Bei Patient*innen mit kürzerer GAA1-Repeat-Länge ist ein gleichgerichteter Effekt zu beobachten, der sich jedoch aufgrund</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																														
	<p>der langsameren natürlichen Progression dieser Patient*innen noch nicht als statistisch signifikant zeigen konnte.</p> <p>In Tabelle 2 werden alle Patient*innen dargestellt, bei denen die Information zur GAA1-Repeat-Länge vorliegt. Diese werden in den Kategorien < 675 und ≥ 675 für die FAS- sowie ITT-Population pro Arm dargestellt.</p> <p>Tabelle 2: Übersicht der Patientenpopulationen nach GAA1-Repeat-Länge</p> <table border="1" data-bbox="288 852 1173 1366"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Alle Patient*innen (N = 84)</th> <th colspan="2">Mit Pes cavus (N = 16)</th> <th colspan="2">Ohne Pes cavus (N = 68)</th> </tr> <tr> <th>Placebo (N = 43)</th> <th>Omav (N = 41)</th> <th>Placebo (N = 7)</th> <th>Omav (N = 9)</th> <th>Placebo (N = 36)</th> <th>Omav (N = 32)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">≥ 675</td> </tr> <tr> <td>ITT</td> <td>21</td> <td>26</td> <td>3</td> <td>5</td> <td>18</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>FAS</td> <td>18</td> <td>21</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>18</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td colspan="7">< 675</td> </tr> <tr> <td>ITT</td> <td>22</td> <td>15</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>18</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>FAS</td> <td>18</td> <td>10</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>18</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td colspan="7">N: Anzahl der Patient*innen in der jeweiligen Patientenpopulation</td> </tr> </tbody> </table>		Alle Patient*innen (N = 84)		Mit Pes cavus (N = 16)		Ohne Pes cavus (N = 68)		Placebo (N = 43)	Omav (N = 41)	Placebo (N = 7)	Omav (N = 9)	Placebo (N = 36)	Omav (N = 32)	≥ 675							ITT	21	26	3	5	18	21	FAS	18	21	0	0	18	21	< 675							ITT	22	15	4	4	18	11	FAS	18	10	0	0	18	10	N: Anzahl der Patient*innen in der jeweiligen Patientenpopulation							
	Alle Patient*innen (N = 84)		Mit Pes cavus (N = 16)		Ohne Pes cavus (N = 68)																																																											
	Placebo (N = 43)	Omav (N = 41)	Placebo (N = 7)	Omav (N = 9)	Placebo (N = 36)	Omav (N = 32)																																																										
≥ 675																																																																
ITT	21	26	3	5	18	21																																																										
FAS	18	21	0	0	18	21																																																										
< 675																																																																
ITT	22	15	4	4	18	11																																																										
FAS	18	10	0	0	18	10																																																										
N: Anzahl der Patient*innen in der jeweiligen Patientenpopulation																																																																

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>Für die Teilnahme an der Studie musste eine genetisch bestätigte Diagnose der FA vorliegen. Das Vorliegen von Informationen über die Länge der GAA1-Repeats ist auf die jeweilige Methode und Dokumentation in der Krankenakte beschränkt.</p> <p>Quelle: Addendum Tabelle 1 [14]</p> <p>In der nachfolgenden Tabelle 3 sind die p-Werte der Interaktionsterme des potenziellen Effektmodifikators GAA1-Repeat-Länge (< oder ≥ 675) der sowie der paarweisen Interaktion des Pes cavus-Status und der GAA1-Repeat-Länge mit dem Endpunkt Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS (93 bzw. 99 Punkte) dargestellt.</p> <p>Tabelle 3: Interaktion der potenziellen Effektmodifikatoren Pes cavus-Status und GAA1-Repeat-Länge für den Endpunkt „Krankheitsschwere“ gemessen anhand der mFARS aus randomisierter kontrollierter Studie (randomized controlled trial, RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 48)</p> <table border="1" data-bbox="293 1070 1171 1366"> <thead> <tr> <th>Population</th> <th>mFARS (99 Punkte) p-Wert</th> <th>mFARS (93 Punkte) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Interaktionsterm GAA1-Repeat-Länge¹</td> </tr> <tr> <td>ITT-Population</td> <td>0,3558</td> <td>0,3786</td> </tr> <tr> <td>FAS-Population</td> <td>0,2778</td> <td>0,2926</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Paarweise Interaktionsterme (ITT-Population)²</td> </tr> <tr> <td>Pes cavus*GAA1-Repeat-Länge</td> <td>0,0074</td> <td>0,0103</td> </tr> <tr> <td>Mit Pes cavus</td> <td>0,1787</td> <td>0,1869</td> </tr> <tr> <td>Ohne Pes cavus</td> <td>0,0044</td> <td>0,0063</td> </tr> </tbody> </table>	Population	mFARS (99 Punkte) p-Wert	mFARS (93 Punkte) p-Wert	Interaktionsterm GAA1-Repeat-Länge¹			ITT-Population	0,3558	0,3786	FAS-Population	0,2778	0,2926	Paarweise Interaktionsterme (ITT-Population)²			Pes cavus*GAA1-Repeat-Länge	0,0074	0,0103	Mit Pes cavus	0,1787	0,1869	Ohne Pes cavus	0,0044	0,0063	
Population	mFARS (99 Punkte) p-Wert	mFARS (93 Punkte) p-Wert																								
Interaktionsterm GAA1-Repeat-Länge¹																										
ITT-Population	0,3558	0,3786																								
FAS-Population	0,2778	0,2926																								
Paarweise Interaktionsterme (ITT-Population)²																										
Pes cavus*GAA1-Repeat-Länge	0,0074	0,0103																								
Mit Pes cavus	0,1787	0,1869																								
Ohne Pes cavus	0,0044	0,0063																								

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1: Interaktionsterm GAA1-Repeat-Länge: Die p-Werte basieren auf dem MMRM-Model für die ITT-Population, dem eine Drei-Wege-Interaktion hinzugefügt wurde (Subgruppe*Behandlung*Zeit)</p> <p>2: Paarweise Interaktion: Die p-Werte basieren auf dem MMRM-Model für die ITT-Population, dem eine Vier-Wege-Interaktion hinzugefügt wurde (Behandlung*Zeit*Pes cavus*GAA1).</p> <p>Quellen: CSR-Tabelle 14.2.2.1.3, Addendum Tabelle 30-34 [5; 7; 14]</p> <p>Die paarweise Interaktion von Pes cavus-Status und GAA1-Repeat-Länge bestätigt, dass in der Population ohne Pes cavus ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Patient*innen mit einer GAA1-Repeat-Länge < 675 und ≥ 675 besteht (p-Wert = 0,0044 [99 Punkte] bzw. 0,0063 [93 Punkte]). Somit sind die Patient*innen ohne Pes cavus mit höherer Repeat-Länge als medizinisch relevante Patientenpopulation anzusehen. Die Ergebnisse der mFARS-Auswertung unterstreichen dies, es ergibt sich für Patient*innen in der ITT ohne Pes cavus mit einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 ein signifikanter Vorteil für Omaveloxolon (Tabelle 5 Zeile 6, 93 Punkte; Least Squares Mean Difference [LS MD] [Standardfehler [SE]]: -4,11 [1,343]; 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI]: -6,80; -1,41; p-Wert: 0,0035; Hedges' g: -0,96 [-1,64; -0,28]).</p> <p>In Tabelle 5 Zeile 2 und 4 sind die Ergebnisse der mFARS jeweils für die FAS-Population (Patient*innen ohne Pes cavus) und für die Patient*innen mit einer Repeat-Länge ≥ 675 dargestellt.</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ein Vergleich der gesamten FAS-Population und der FAS mit GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 (Tabelle 5, Zeile 2 und 4) ergibt gleichgerichtete, signifikante Effekte (p-Wert: 0,0197 bzw. 0,0035).</p> <p>Ebenfalls ergeben sich gleichgerichtete, signifikante Effekte in der ITT-Population (Tabelle 5, Zeile 6-7). Somit stützen die Ergebnisse anhand der 93-Punkte-mFARS die in Modul 4 präsentierten Ergebnisse der 99-Punkte-mFARS vollumfänglich und bestätigen anhand dieser Sensitivitätsanalyse auch den positiven Therapieeffekt bei Patient*innen mit und ohne Pes cavus sowie mit einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 oder < 675.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Auf Basis der nochmals stärker ausgeprägten Behandlungseffekte für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind und insgesamt einen homogenen klinischen Therapieeffekt zeigen, ergibt sich in der Patientenpopulation ohne Pes cavus ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 36, Z. 12-14 & Z. 18ff	<p>5. Vergleichbarkeit der Studienpopulation zwischen den Behandlungsarmen ist gegeben</p> <p>5.1 Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zeigen keinen Einfluss dieser Faktoren auf die positiven Effekte von Omaprolostat und die Ergebnissicherheit</p> <p>Der G-BA schreibt auf Seite 36, Z. 18-29:</p> <p><i>„Wesentliche Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen sich in den folgenden Baselinecharakteristika: 60,8 % der Studienteilnehmenden im Omaprolostat-Arm waren weiblich, im Placebo-Arm waren lediglich 32,7 % weiblich. Zudem wiesen Studienteilnehmende im Omaprolostat-Arm häufiger eine Kardiomyopathie (49,0 %) sowie operative Behandlung der Skoliose (31,4 %) als im Placebo-Arm (28,8 % bzw. 19,2 %) auf. Daten zur GAA1-Repeat-Länge liegen nur von 41 Personen im Omaprolostat-Arm und 43 Personen im Placebo-Arm vor. Der Anteil an Personen mit einer GAA1-Repeat-Länge \geq 675 war jedoch höher im Omaprolostat-Arm (51,0 %) als im Placebo-Arm (40,4 %). Die Anzahl der GAA-Repeats ist ein prognostischer Faktor und korreliert mit einem früheren Beginn und der Schwere der Friedreich-Erkrankung [5,8]. Kardiomyopathien sind die Haupttodesursachen</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>bei der Friedreich-Ataxie [34]. Es ist nicht auszuschließen, dass im Omaveloxolon-Arm stärker betroffene Personen enthalten sind.“</i></p> <p>Der G-BA schreibt auf Seite 36, Z. 12-14: <i>„Jedoch war die Anzahl an Jugendlichen (≤ 18 Jahre; Einschluss ab 16 Jahre) im Placebo-Arm (28,8 %) fast doppelt so hoch wie im Omaveloxolon-Arm (17,6 %).“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Es wurden im CSR Sensitivitätsanalysen anhand eines Mixed Model Repeated Measures (MMRM) dargestellt. Diese zeigen keinen Einfluss der oben genannten demographischen oder krankheitsspezifischen Faktoren, da sich gleichgerichtete, signifikante Ergebnisse in der mFARS für alle Kovariatenanalysen im Vergleich zur Hauptanalyse zeigen (FAS-Population ohne Kovariaten im MMRM).</p> <p>Tabelle 4: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“ gemessen anhand der mFARS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM und relevanten Kovariaten (Woche 48)</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 523 517 691">Population</th> <th data-bbox="517 523 734 691">mFARS (99 Punkte) LS MD (SE) [95 %-KI] p-Wert</th> <th data-bbox="734 523 952 691">mFARS (93 Punkte) LS MD (SE) [95 %-KI] p-Wert</th> <th data-bbox="952 523 1182 691">Erläuterung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 691 517 799">FAS</td> <td data-bbox="517 691 734 799">-2,40 (0,956) [-4,31; -0,50] 0,0141</td> <td data-bbox="734 691 952 799">-2,27 (0,953) [-4,17; -0,37] 0,0197</td> <td data-bbox="952 691 1182 799">Konkludente Effekte</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 799 517 962">FAS MMRM - Geschlecht</td> <td data-bbox="517 799 734 962">-2,51 (0,981) [-4,46; -0,55] 0,0126</td> <td data-bbox="734 799 952 962">-2,39 (0,977) [-4,34; -0,44] 0,0169</td> <td data-bbox="952 799 1182 962">Konkludente Effekte und kein Einfluss der Kovariate Geschlecht</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 962 517 1185">FAS MMRM – Vorangegangene Operation bzgl. Skoliose</td> <td data-bbox="517 962 734 1185">-2,46 (0,960) [-4,37; -0,55] 0,0125</td> <td data-bbox="734 962 952 1185">-2,34 (0,957) [-4,25; -0,43] 0,0169</td> <td data-bbox="952 962 1182 1185">Konkludente Effekte und kein Einfluss der Kovariate Vorangegangene Operation bzgl. Skoliose</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1185 517 1398">FAS MMRM - Krankheitsdauer</td> <td data-bbox="517 1185 734 1398">-2,37 (0,965) [-4,29; -0,44] 0,0167</td> <td data-bbox="734 1185 952 1398">-2,24 (0,962) [-4,15; -0,32] 0,0229</td> <td data-bbox="952 1185 1182 1398">Konkludente Effekte und kein Einfluss der Kovariate Krankheitsdauer</td> </tr> </tbody> </table>	Population	mFARS (99 Punkte) LS MD (SE) [95 %-KI] p-Wert	mFARS (93 Punkte) LS MD (SE) [95 %-KI] p-Wert	Erläuterung	FAS	-2,40 (0,956) [-4,31; -0,50] 0,0141	-2,27 (0,953) [-4,17; -0,37] 0,0197	Konkludente Effekte	FAS MMRM - Geschlecht	-2,51 (0,981) [-4,46; -0,55] 0,0126	-2,39 (0,977) [-4,34; -0,44] 0,0169	Konkludente Effekte und kein Einfluss der Kovariate Geschlecht	FAS MMRM – Vorangegangene Operation bzgl. Skoliose	-2,46 (0,960) [-4,37; -0,55] 0,0125	-2,34 (0,957) [-4,25; -0,43] 0,0169	Konkludente Effekte und kein Einfluss der Kovariate Vorangegangene Operation bzgl. Skoliose	FAS MMRM - Krankheitsdauer	-2,37 (0,965) [-4,29; -0,44] 0,0167	-2,24 (0,962) [-4,15; -0,32] 0,0229	Konkludente Effekte und kein Einfluss der Kovariate Krankheitsdauer				
Population	mFARS (99 Punkte) LS MD (SE) [95 %-KI] p-Wert	mFARS (93 Punkte) LS MD (SE) [95 %-KI] p-Wert	Erläuterung																						
FAS	-2,40 (0,956) [-4,31; -0,50] 0,0141	-2,27 (0,953) [-4,17; -0,37] 0,0197	Konkludente Effekte																						
FAS MMRM - Geschlecht	-2,51 (0,981) [-4,46; -0,55] 0,0126	-2,39 (0,977) [-4,34; -0,44] 0,0169	Konkludente Effekte und kein Einfluss der Kovariate Geschlecht																						
FAS MMRM – Vorangegangene Operation bzgl. Skoliose	-2,46 (0,960) [-4,37; -0,55] 0,0125	-2,34 (0,957) [-4,25; -0,43] 0,0169	Konkludente Effekte und kein Einfluss der Kovariate Vorangegangene Operation bzgl. Skoliose																						
FAS MMRM - Krankheitsdauer	-2,37 (0,965) [-4,29; -0,44] 0,0167	-2,24 (0,962) [-4,15; -0,32] 0,0229	Konkludente Effekte und kein Einfluss der Kovariate Krankheitsdauer																						

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	FAS MMRM – Alter bei FA-Beginn	-2,28 (0,955) [-4,18; -0,37] 0,0197	-2,14 (0,952) [-4,04; -0,25] 0,0273	Konkludente Effekte und kein Einfluss der Kovariate Alter bei FA-Beginn	
	FAS MMRM - Herzfrequenz	-2,24 (0,977) [-4,19; -0,29] 0,0248	-2,10 (0,975) [-4,05; -0,16] 0,0346	Konkludente Effekte und kein Einfluss der Kovariate Herzfrequenz	
	FAS MMRM – Alter	-2,40 (0,958) [-4,31; -0,49] 0,0147	-2,26 (0,954) [-4,17; 0,36] 0,0204	Konkludente Effekte und kein Einfluss der Kovariate Alter	
	FAS MMRM – Historie einer Kardiomyopathie	-2,65 (0,943) [-4,53; -0,77] 0,0064	-2,53 (0,938) [-4,40; -0,66] 0,0087	Konkludente Effekte und kein Einfluss der Kovariate Historie einer Kardiomyopathie	
	Quellen: CSR (Tabelle 14.2.2.1, 14.2.52.2, 14.2.52.6, 14.2.52.9, 14.2.52.10, 14.2.52.11, 14.2.52.12, 14.2.52.16) [5]; Addendum Tabelle 5, 10-16				
	Mit Hilfe eines MMRM und den verschiedenen Kovariaten in Tabelle 4 konnte basierend auf der FAS-Population gezeigt werden, dass sich weiterhin ein signifikanter Effekt für Omaveloxolon in				

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>allen Analysen zur mFARS zeigt. Es zeigen sich demnach konkludente Effekte, die den Therapieeffekt von Omaveloxolon, unabhängig von demographischen oder krankheitsspezifischen Faktoren, untermauern.</p> <p>Darüber hinaus bestätigt dies auch die European Medicines Agency (EMA) und weist beispielsweise im European Public Assessment Report (EPAR) darauf hin, dass das Geschlecht kein bekannter Faktor ist, der das Fortschreiten der FA – gemessen anhand des FARS – beeinflusst [10]. Aufgrund der autosomal-rezessiven Vererbung der FA kommt es beim Auftreten der Erkrankung nicht zu geschlechtsspezifischen Unterschieden. Da es sich bei dieser Variable somit nicht um einen medizinisch begründeten Einflussfaktor handelt, ist eine Verzerrung durch die Unterschiede als unwahrscheinlich anzusehen.</p> <p>Hinsichtlich des Vorliegens von Skoliosen ist die Historie vor Studienbeginn in der ITT-Population vergleichbar (Omaveloxolon: 76,5 % vs. Placebo: 71,2 %). Lediglich die operative Behandlung der Skoliose ist unterschiedlich mit 31,4 % (Omaveloxolon) vs. 19,2 % (Placebo) in der ITT-Population. Die FAS-Population weist für die Historie einer Skoliose ebenfalls vergleichbare Werte auf (Historie – Omaveloxolon: 72,5 % vs. Placebo: 76,2 %; Operative Behandlung – Omaveloxolon: 30,0 % vs. Placebo: 16,7 %) [5].</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Weiterhin zeigt sich eine vergleichbare Anzahl an Jahren seit Erkrankungsbeginn (siehe Modul 4) von 3,0 (Placebo) vs. 4,0 (Omaveloxolon) Jahren ([Min; Max]: [0; 17] vs. [0; 16]) [7].</p> <p>Es ist bekannt, dass größere GAA1-Repeat-Längen mit einem früheren Krankheitsbeginn, einem schnelleren Fortschreiten der FA und einem höheren Auftreten von Kardiomyopathien verbunden sind. Die verschiedenen Variablen, die sich auf die Krankheitsschwere beziehen sind somit ebenfalls als verbunden anzusehen [10].</p> <p>Trotz des höheren Anteils von Jugendlichen im Placebo-Arm, zeigte sich unter Jugendlichen eine schnellere Krankheitsprogression im Omaveloxolon-Arm. Der EPAR weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass für den Omaveloxolon-Arm im Vergleich zu Placebo keine Bevorteilung vorliegt [10].</p> <p>5.2 Vergleichbarkeit in Bezug auf Studienabbrüche ist gegeben</p> <p>S. 24, Z. 25-26: „Unterschied von ca. 10 % im vorzeitigen Abbruch der Studie zwischen den Behandlungsarmen (Omaveloxolon: 11,8 % und Placebo: 1,9 %).“</p> <p>S. 25, Z. 17-20: „Zu Woche 48 liegen Daten für 44 Personen (86,3 %) im Omaveloxolon-Arm und für 51 Personen (98,1 %) im Placebo-Arm vor. Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Aufgrund des Unterschiedes zwischen den Behandlungsarmen von 11,8 % in den</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Rücklaufquoten zu Woche 48 wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.“</i></p> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <p>Für die Relevanz eines Unterschiedes von 10 % in diesem Zusammenhang konnte weder im IQWiG-Methodenpapier noch in der G-BA-Verfahrensordnung eine Begründung identifiziert werden.</p> <p>Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist die mögliche Patientenpopulation, welche für eine randomisierte kontrollierte Studie rekrutiert werden kann, natürlicherweise klein. Im Falle der Studie MOXle Teil 2 beläuft sich die Patientenpopulation auf insgesamt 103 im Verhältnis 1:1 randomisierte Patient*innen. Es ist daher darauf hinzuweisen, dass ein Unterschied von 10 % sich reell auf einen Unterschied von 5 Patient*innen zwischen den Behandlungsarmen beläuft.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Belegt durch umfangreiche Sensitivitätsanalysen ist von einer Vergleichbarkeit der Studienpopulation zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Baselinecharakteristika und der Studienabbrüche auszugehen. Es liegt keine Verzerrung der Studienergebnisse vor.</p>	<p>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.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird die Aussagekraft der Nachweise als Anhaltspunkt eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24, Z. 9 ff.	<p>6. Angaben zum verwendeten statistischen Modell bzw. den Testverfahren und Adjustierungsvariablen in Bezug auf die Sicherheitsdaten werden mit dieser Stellungnahme vorgelegt.</p> <p><i>Der G-BA gibt auf Seite 24 an „Die durchgeführten statistischen Analysen werden als adäquat angesehen. Es fehlen jedoch Angaben zum verwendeten statistischen Modell bzw. Testverfahren und zu Adjustierungsvariablen in der Auswertung der unerwünschten Ereignisse.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der zum RR korrespondierende p-Wert basiert auf dem Wald-Chi-Quadrat-Test. Die 95 % asymptotische Wald-Konfidenzintervalle werden für Odds Ratio (OR), RR und Absolute Risikoreduktion (ARR) berechnet. Sofern in einem der Behandlungsarme keine oder ausschließlich Ereignisse vorliegen, erfolgt die Berechnung des RR oder OR unter Verwendung einer Nullzellenkorrektur, indem ein Wert von 0,5 % addiert wurde. Die Anpassung an den Pes cavus-Status wird für die Sicherheitsanalysen nicht angewendet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es liegen demnach adäquate statistische Modell zugrunde. Es ist keine Änderung erforderlich.</p>	Die Ausführungen und im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fazit: <p>Insgesamt konnten bei den Auswertungen anhand der mFARS (99- und 93-Punkteskala) signifikante Vorteile für Omaveloxolon gezeigt werden. Die nachgereichte Analyse anhand der 93-Punkteskala bestätigt dabei den Effekt, der bereits im Dossier anhand der 99-Punkteskala gezeigt wurde. Die Analysen basierend auf der validierten, reliablen und patientenrelevanten 93-Punkteskala der mFARS sind aus Sicht von Biogen daher anzuerkennen.</p> <p>Die FAS-Population, die auf die Patientenpopulation ohne Pes cavus eingrenzt, unterscheidet sich lediglich um einen Patienten von der ITT-Population ohne Pes cavus. Es zeigt sich sowohl bei der ITT-Population ohne Pes cavus als auch bei der FAS-Population statistisch signifikant und patientenrelevant eine verlangsamte Krankheitsprogression unter Omaveloxolon im Vergleich zum Kontrollarm – gemessen an der mFARS und mit beiden Skalenspannweiten (99 und 93 Punkte). Die Auswertungen zu der Patientenpopulation ohne Pes cavus sind aus Sicht von Biogen anzuerkennen.</p> <p>Die statistisch signifikant, patientenrelevant geringere Krankheitsprogression (mFARS, 93- sowie 99-Punkteskala) zeigt sich auch in der medizinisch relevanten Patientenpopulation mit GAA1-Repeat-Länge ≥ 675, sowohl mit als auch ohne Pes cavus. Diese Patientenpopulation ist aus Sicht von Biogen anzuerkennen.</p> <p>Unterschiede zu Baseline in demographischen sowie krankheitsspezifischen Charakteristika werden durch die EMA nicht gesehen. Zudem wurden</p>		Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>adäquate, statistische Sensitivitätsanalysen anhand eines MMRM durchgeführt, die keine relevante Effektmodifikation durch die Charakteristika zeigen. Es besteht eine Vergleichbarkeit der beiden Behandlungsarme.</p> <p>In der Gesamtschau ist aus Sicht der Biogen GmbH die Ableitung eines Hinweises auf einen mindestens geringen Zusatznutzen folgerichtig. In der Patientenpopulation Patient*innen mit GAA1-Repeats ≥ 675 ohne Pes cavus ist ein beträchtlicher Zusatznutzen ableitbar.</p>	<p>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.</p>

Tabelle 5: Analysen über die aufgeführten Punkte der Stellungnahme unter Vergleich der Populationen und der 99- bzw. 93-Punkte-Version der mFARS

#	Population	mFARS (99 Punkte) LS MD (SE); [95 %-KI]; p-Wert	mFARS (93 Punkte) LS MD (SE); [95 %-KI]; p-Wert		
Zu Punkt 1-4					
1	ITT	-1,93 (0,895); [-3,70; -0,15]; 0,0342 Hedges' g: -0,44 [-0,86; -0,03]	-1,82 (0,888); [-3,59; -0,06]; 0,0428 Hedges' g: -0,42 [-0,84; -0,01]		
2	FAS	-2,40 (0,956); [-4,31; -0,50]; 0,0141 Hedges' g: -0,57 [-1,03; -0,10]	-2,27 (0,953); [-4,17; -0,37]; 0,0197 Hedges' g: -0,54 [-1,00; -0,08]		
3	ITT (GAA1-Repeat-Länge ≥ 675)	-2,70 (1,283); [-5,26; -0,14]; 0,0392 Hedges' g: -0,62 [-1,23; -0,01]	-2,58 (1,276); [-5,12; -0,03]; 0,0477 Hedges' g: -0,59 [-1,20; 0,02]		
4	FAS (GAA1-Repeat-Länge ≥ 675)	-4,27 (1,342); [-6,96; -1,57]; 0,0025 Hedges' g: -1,00 [-1,68; -0,32]	-4,11 (1,343); [-6,80; -1,41]; 0,0035 Hedges' g: -0,96 [-1,64; -0,28]		
Zu Punkt 3					
5	ITT ohne Pes cavus	-2,66 (0,990); [-4,63; -0,70]; 0,0085 Hedges' g: -0,61 [-1,07; -0,14]	-2,53 (0,984); [-4,48; -0,57]; 0,0118 Hedges' g: -0,58 [-1,05; -0,12]		
Zu Punkt 4					
		Mit Pes cavus	Ohne Pes cavus	Mit Pes cavus	Ohne Pes cavus
6	ITT (GAA1-Repeat-Länge ≥ 675)	-2,70 (1,283); [-5,26; -0,14]; 0,0392 Hedges' g: -0,62 [-1,23; -0,01]	-4,27 (1,342); [-6,96; -1,57]; 0,0025 Hedges' g: -1,00 [-1,68; -0,32]	-2,58 (1,276); [-5,12; -0,03]; 0,0477 Hedges' g: -0,59 [-1,20; 0,02]	-4,11 (1,343); [-6,80; -1,41]; 0,0035 Hedges' g: -0,96 [-1,64; -0,28]
7	ITT (GAA1-Repeat-Länge < 675)	-0,87 (1,501); [-3,86; 2,13]; 0,5661 Hedges' g: -0,20 [-0,89; 0,50]	-1,94 (1,619); [-5,19; 1,31]; 0,2355 Hedges' g: -0,46 [-1,27; 0,35]	-0,84 (1,492); [-3,82; 2,14]; 0,5768 Hedges' g: -0,19 [-0,88; 0,50]	-1,85 (1,620); [-5,11; 1,40]; 0,2576 Hedges' g: -0,44 [-1,25; 0,37]
Quellen: CSR-Tabelle 14.2.2.1, 14.2.2.2; Addendum Tabelle 2-9 [5; 14]					

Tabelle 6: Übersicht der Patientenpopulationen nach GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 und Unterteilung nach Pes-cavus-Status

n/N	Alle Patient*innen (N = 84)		Mit Pes cavus (N = 16)		Ohne Pes cavus (N = 68)	
	Placebo (N = 43)	Omav (N = 41)	Placebo (N = 7)	Omav (N = 9)	Placebo (N = 36)	Omav (N = 32)
≥ 675						
ITT	21/21	22/26	3/3	3/5	18/18	19/21
FAS	18/18	19/21	0	0	18/18	19/21
< 675						
ITT	21/22	13/15	3/4	4/4	18/18	9/11
FAS	18/18	9/10	0	0	18/18	9/10
N: Anzahl der Patient*innen in der jeweiligen Patientenpopulation n: Anzahl der Patient*innen mit mFARS-Wert zu Woche 48 Für die Teilnahme an der Studie musste eine genetisch bestätigte Diagnose der FA vorliegen. Das Vorliegen von Informationen über die Länge der GAA1-Repeats ist auf die jeweilige Methode und Dokumentation in der Krankenakte beschränkt. Quelle: Addendum Tabelle 1 [14]						

Tabelle 7: Anteil der Patient*innen mit Verschlechterung um $\geq 1,9$ Punkte auf der mFARS

#	Population	mFARS (99 Punkte) RR; [95 %-KI]; p-Wert	mFARS (93-Punkte) RR; [95 %-KI]; p-Wert
Zu Punkt 2 / Nicht imputiert			
1	ITT (GAA1-Repeat-Länge ≥ 675)	0,48 (0,21; 1,08); 0,0767	0,48 (0,21; 1,08); 0,0767
2	ohne Pes cavus	0,26 (0,09; 0,78); 0,0161	0,26 (0,09; 0,78); 0,0161
3	mit Pes cavus	2,33 (0,62; 8,72); 0,2078	2,33 (0,62; 8,72); 0,2078
4	FAS (GAA1-Repeat-Länge ≥ 675)	0,26 (0,09; 0,78); 0,0161	0,26 (0,09; 0,78); 0,0161
Zu Punkt 2 / Imputiert*			
5	ITT (GAA1-Repeat-Länge ≥ 675)	0,64 (0,32; 1,27); 0,1998	0,64 (0,32; 1,27); 0,1998
6	ohne Pes cavus	0,39 (0,17; 0,91); 0,0296	0,39 (0,17; 0,91); 0,0296
7	mit Pes cavus	2,44 (0,67; 8,86); 0,1738	2,44 (0,67; 8,86); 0,1738
8	FAS (GAA1-Repeat-Länge ≥ 675)	0,39 (0,17; 0,91); 0,0296	0,39 (0,17; 0,91); 0,0296
*Patient*innen ohne Wert in Woche 48 werden als Responder imputiert (Verschlechterung). Quellen: Modul 4A Tabelle 4-69, 4-70; Addendum Tabelle 17-29 [7; 14]			

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ARP	All Randomized Population
ARR	Absolute Risikoreduktion
CSR	Clinical Study Report
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FA	Friedreich-Ataxie
FA-COMS	FA - Clinical Outcome Measures Study
FAS	Full Analysis Set
GAA	Guanin-Adenin-Adenin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
LS MD	Least Squares Mean Difference
mFARS	Modified Friedreich Ataxia Rating Scale
MID	Minimal important difference
MMRM	Mixed Models Repeated Measures
Omav	Omaveloxolon
OR	Odds Ratio
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RR	Relatives Risiko

SE	Standardfehler (Standard error)
----	---------------------------------

Literaturverzeichnis

1. Reata Ireland Limited 2024. Fachinformation: Omaveloxolon (Skyclarys™) Stand: Februar 2024.
2. Subramony, S. H., May, W., Lynch, D., Gomez, C., Fischbeck, K., Hallett, M., Taylor, P., Wilson, R. & Ashizawa, T. 2005. Measuring Friedreich ataxia: Interrater reliability of a neurologic rating scale. *Neurology*, 64, 1261-2.
3. Lynch, D. R., Farmer, J. M., Tsou, A. Y., Perlman, S., Subramony, S. H., Gomez, C. M., Ashizawa, T., Wilmot, G. R., Wilson, R. B. & Balcer, L. J. 2006. Measuring Friedreich ataxia: complementary features of examination and performance measures. *Neurology*, 66, 1711-6.
4. Rummey, C., Corben, L. A., Delatycki, M. B., Subramony, S. H., Bushara, K., Gomez, C. M., Hoyle, J. C., Yoon, G., Ravina, B., Mathews, K. D., Wilmot, G., Zesiewicz, T., Perlman, S., Farmer, J. M. & Lynch, D. R. 2019. Psychometric properties of the Friedreich Ataxia Rating Scale. *Neurology. Genetics*, 5, 371.
- 5.
6. Patel, M., Isaacs, C. J., Seyer, L., Brigatti, K., Gelbard, S., Strawser, C., Foerster, D., Shinnick, J., Schadt, K., Yiu, E. M., Delatycki, M. B., Perlman, S., Wilmot, G. R., Zesiewicz, T., Mathews, K., Gomez, C. M., Yoon, G., Subramony, S. H., Brocht, A., Farmer, J. & Lynch, D. R. 2016. Progression of Friedreich ataxia: quantitative characterization over 5 years. *Annals of clinical and translational neurology*, 3, 684-94.
7. Biogen GmbH 2024. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Omaveloxolon (Friedreich-Ataxie) - Modul 4A. Stand: 15.03.2024.
8. Fernández-Seguín, L. M., Diaz Mancha, J. A., Sánchez Rodríguez, R., Escamilla Martínez, E., Gómez Martín, B. & Ramos Ortega, J. 2014. Comparison of plantar pressures and contact area between normal and cavus foot. *Gait & posture*, 39, 789-92.
9. Maring, J. R. & Croarkin, E. 2007. Presentation and progression of Friedreich ataxia and implications for physical therapist examination. *Physical therapy*, 87, 1687-96.
10. European Medicines Agency (EMA) 2024. European Public Assessment Report SKYCLARYS (Omaveloxolone) Procedure No. EMEA/H/C/006084/0000.
11. Rummey, C., Corben, L. A., Delatycki, M., Wilmot, G., Subramony, S. H., Corti, M., Bushara, K., Duquette, A., Gomez, C., Hoyle, J. C., Roxburgh, R., Seeberger, L., Yoon, G., Mathews, K., Zesiewicz, T., Perlman, S. & Lynch, D. R. 2022. Natural History of Friedreich Ataxia: Heterogeneity of Neurologic Progression and Consequences for Clinical Trial Design. *Neurology*, 99, e1499-e510.
12. Lynch, D. R., Goldsberry, A., Rummey, C., Farmer, J., Boesch, S., Delatycki, M. B., Giunti, P., Hoyle, J. C., Mariotti, C., Mathews, K. D., Nachbauer, W., Perlman, S., Subramony, S. H., Wilmot, G., Zesiewicz, T., Weissfeld, L. & Meyer, C. 2024. Propensity matched comparison of omaveloxolone treatment to Friedreich ataxia natural history data. *Annals of clinical and translational neurology*, 11, 4-16.
13. Rodden, L. N., Rummey, C., Dong, Y. N. & Lynch, D. R. 2022. Clinical Evidence for Variegated Silencing in Patients With Friedreich Ataxia. *Neurology. Genetics*, 8, e683.
14. Biogen GmbH 2024. Addendum zu Modul 4A zum Wirkstoff Omaveloxolon (Skyclarys™).

5.1.1 Nachreichung: Biogen GmbH

Datum	24.07.2024
Stellungnahme zu	Omaveloxolon/Skyclarys™
Stellungnahme von	Biogen GmbH

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>Am 22.07.2024 fand im Rahmen der Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung die mündliche Anhörung für den Wirkstoff Omaveloxolon (Handelsname: Skyclarys™) statt.</p> <p>Im Folgenden legt Biogen GmbH die in der Anhörung besprochenen <i>post hoc</i> Kovariatenanalysen zu Woche 48 zur ITT-Population für den Endpunkt „Krankheitsschwere“ gemessen anhand der Modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS) vor.</p> <p>Tabelle 8: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“ gemessen anhand der mFARS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM und relevanten Kovariaten (Woche 48)</p> <table border="1" data-bbox="163 948 1099 1382"> <thead> <tr> <th>Population</th> <th>mFARS (99 Punkte) LS MD (SE) [95 %-KI] p-Wert</th> <th>mFARS (93 Punkte) LS MD (SE) [95 %-KI] p-Wert</th> <th>Erläuterung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ITT</td> <td>-1,93 (0,895) [-3,70; -0,15] 0,0342</td> <td>-1,82 (0,888) [-3,59; -0,06] 0,0428</td> <td>Konkludente Effekte</td> </tr> <tr> <td>ITT MMRM - Geschlecht</td> <td>-2,18 (0,921) [-4,01; -0,35] 0,0200</td> <td>-2,09 (0,914) [-3,91; -0,28] 0,0242</td> <td>Konkludente Effekte und kein Einfluss der Kovariate Geschlecht</td> </tr> </tbody> </table>	Population	mFARS (99 Punkte) LS MD (SE) [95 %-KI] p-Wert	mFARS (93 Punkte) LS MD (SE) [95 %-KI] p-Wert	Erläuterung	ITT	-1,93 (0,895) [-3,70; -0,15] 0,0342	-1,82 (0,888) [-3,59; -0,06] 0,0428	Konkludente Effekte	ITT MMRM - Geschlecht	-2,18 (0,921) [-4,01; -0,35] 0,0200	-2,09 (0,914) [-3,91; -0,28] 0,0242	Konkludente Effekte und kein Einfluss der Kovariate Geschlecht	<p>Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten werden zur Kenntnis genommen.</p>		
Population	mFARS (99 Punkte) LS MD (SE) [95 %-KI] p-Wert	mFARS (93 Punkte) LS MD (SE) [95 %-KI] p-Wert	Erläuterung												
ITT	-1,93 (0,895) [-3,70; -0,15] 0,0342	-1,82 (0,888) [-3,59; -0,06] 0,0428	Konkludente Effekte												
ITT MMRM - Geschlecht	-2,18 (0,921) [-4,01; -0,35] 0,0200	-2,09 (0,914) [-3,91; -0,28] 0,0242	Konkludente Effekte und kein Einfluss der Kovariate Geschlecht												

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ITT MMRM – Vorangegangene Operation bzgl. Skoliose	-1,95 (0,899) [-3,74; -0,16] 0,0330	-1,85 (0,892) [-3,63; -0,08] 0,0407	Konkludente Effekte und kein Einfluss der Kovariate Vorangegangene Operation bzgl. Skoliose	
ITT MMRM - Krankheitsdauer	-1,91 (0,903) [-3,71; -0,12] 0,0368	-1,81 (0,895) [-3,59; -0,03] 0,0458	Konkludente Effekte und kein Einfluss der Kovariate Krankheitsdauer	
ITT MMRM – Alter bei FA-Beginn	-1,90 (0,885) [-3,66; -0,14] 0,0344	-1,80 (0,878) [-3,55; -0,06] 0,0432	Konkludente Effekte und kein Einfluss der Kovariate Alter bei FA-Beginn	
ITT MMRM - Herzfrequenz	-1,80 (0,910) [-3,61; 0,01] 0,0508	-1,70 (0,904) [-3,50; 0,09] 0,0631	Konkludente Effekte und kein Einfluss der Kovariate Herzfrequenz	
ITT MMRM – Alter	-1,93 (0,895) [-3,71; -0,15] 0,0338	-1,83 (0,887) [-3,59; -0,07] 0,0421	Konkludente Effekte und kein Einfluss der Kovariate Alter	
ITT MMRM – Historie einer Kardiomyopathie	-2,16 (0,890) [-3,93; -0,40] 0,0171	-2,07 (0,882) [-3,82; -0,31] 0,0213	Konkludente Effekte und kein Einfluss der Kovariate Historie	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<table border="1"><tr><td data-bbox="165 363 400 427"></td><td data-bbox="400 363 636 427"></td><td data-bbox="636 363 871 427"></td><td data-bbox="871 363 1099 427">einer Kardiomyopathie</td></tr><tr><td colspan="4" data-bbox="165 427 1099 475">Quellen: Addendum Modul 4A Tabelle 1-16 [1]</td></tr></table> <p data-bbox="165 491 1077 699">Mit Hilfe eines MMRM und den verschiedenen Kovariaten in Tabelle 1 konnte basierend auf der ITT-Population gezeigt werden, dass sich weiterhin ein signifikanter Effekt für Omaveloxolon in allen Analysen zur mFARS zeigt. Es zeigen sich demnach konkludente Effekte, die den Therapieeffekt von Omaveloxolon, unabhängig von demographischen oder krankheitsspezifischen Faktoren, untermauern</p>				einer Kardiomyopathie	Quellen: Addendum Modul 4A Tabelle 1-16 [1]				
			einer Kardiomyopathie						
Quellen: Addendum Modul 4A Tabelle 1-16 [1]									

Literaturverzeichnis

1. Biogen GmbH 2024. Addendum zu Modul 4A zum Wirkstoff Omaveloxolon (Skyclarys™).

5.2 Stellungnahme: PD Dr. med. Simone Zittel, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Datum	04.07.2024
Stellungnahme zu	Omaveloxolon/Skyclarys
Stellungnahme von	PD Dr. med. Simone Zittel, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei unseren mit Omaveloxolon behandelten Patienten hat sich über den bisherigen Behandlungszeitraum seit August 2023 (Teilnahme am Compassionate Use Programm) eine Stabilisierung der Ataxie in der Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) Score gezeigt. Erste Erfahrungen mit der Anwendung von Omaveloxolon haben eine gute Sicherheit und Verträglichkeit des Präparates gezeigt. Wir haben bei den meisten Patienten eine laborchemische Erhöhung der Leberwerte gesehen, die jedoch transient innerhalb der ersten drei Monate der Behandlung auftrat und dann spontan rückläufig war.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 12, Absatz 2.3.2 Morbidität bis Seite 14, Zeile 24	<p>Anmerkung: Der Einsatz des mFARS mit 99 Punkten im Rahmen der MOXIe Studie ist im Rahmen der Zulassung von Omaveloxolon sowohl von der FDA in den USA als auch von der EMA in Deutschland anerkannt worden und sollte somit auch in die Nutzenbewertung einbezogen werden. Die Items Gesichtsatrophie (A1) und Zungenatrophie (A2), die die Differenz zum 93 Punktescore ausmachen, sind keine spezifischen klinischen Charakteristika der Friedreich Ataxie. Es ist daher davon auszugehen, dass ein Ausschluss dieser beiden Items aus der statistischen Analyse keinen Einfluss auf den Wirksamkeitsnachweis von Omaveloxolon haben wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung des mFARS mit 99 Punkten für die Nutzenbewertung.</p>	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.
S. 23, Zeile 34-37	<p>Anmerkung: Die Subgruppenanalysen von Patienten mit einer GAA1-Repeatlänge > 675 wurde nicht anerkannt. Die Friedreich Ataxie ist eine chronische, langsam progredient verlaufende Erkrankung. Aufgrund des langsam progredienten Verlaufs bildet sich der Effekt von Omaveloxolon über den relativ kurzen Beobachtungszeitraum von 48 Wochen in der MOXIe Studie nur</p>	Als für die Nutzenbewertung relevant werden die sich auf die gesamte Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten (= ITT-Population) in Teil 2 der MOXIe-Studie bezogenen Auswertungen erachtet: Insgesamt wurden 51 Patientinnen und Patienten dem Omaveloxolon-Arm und 52 Patientinnen und Patienten dem Placebo-Arm zugeordnet.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eingeschränkt ab. Daher ist es sinnvoll, die Analyse einer Subgruppe von Patienten mit rascherer Progredienz des Krankheitsverlaufes mit > 675 GAA1-Repeats in die Nutzenbewertung einzubeziehen, da diese Subgruppenanalyse den Effekt von Omaveloxolon klarer abbildet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Ich befürworte die Einbeziehung der Subgruppenanalyse der Patienten mit einer Repeatlänge > 675 in die Nutzenbewertung.</p>	

5.3 Stellungnahme: Dr. Wolfgang Nachbauer, Medizinische Universität Innsbruck

Datum	05. Juli 2024
Stellungnahme zu	Omaveloxolon
Stellungnahme von	Dr. Wolfgang Nachbauer, PhD Tirol Kliniken/Medizinische Universität Innsbruck, Österreich

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die FARS (Friedreich Ataxia Rating Scale) ist eine validierte, speziell für die Friedreich Ataxie entwickelte Skala zur Messung des Grades der neurologischen Behinderung und Progression der Erkrankung. Die mFARS (modified Friedreich Ataxia Rating Scale) ist eine Weiterentwicklung des FARS Score, in welchen die Subdomänen zum peripheren Nervensystem und zur bulbären Funktion nicht berücksichtigt werden. Diese Teile der FARS spiegeln die periphere Mitbeteiligung bei der Friedreich Ataxie wider und zeigen im kurzfristigen Verlauf keine Änderung, sodass in Therapiestudien durch Verwendung des mFARS Ceiling Effekte verhindert und die Progression der Erkrankung besser abgebildet werden können (vergleiche auch Rummey et al., Annals of Clinical and Translational Neurology 2020).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. 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.</p>
<p>Ein allgemein akzeptierter klinisch bedeutsamer Unterschied für die FARS ist, sowie für alle anderen Ataxie-Skalen, nicht definiert. Aus großen Natural History Kohorten kennt man die jährlichen Progressionsraten der einzelnen Skalen. Alle therapeutischen Ansätze zielen aktuell auf die Stabilisierung bzw. Verlangsamung der Progression der Erkrankung ab. Eine Gegenüberstellung der Effektivität einer Therapie mit der Progressionsrate der Erkrankung ist damit durchaus gerechtfertigt.</p>	<p>Im Dossier wurden 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.</p>
<p>Die Friedreich Ataxie ist eine chronisch progrediente neurodegenerative Erkrankung. Aus medizinischer und wissenschaftlicher Sicht ist eine 15%ige Verbesserung auf einer Bewertungs-Skala in einer angemessenen Studiendauer mit den derzeitigen therapeutischen Möglichkeiten als nicht realistisch</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
einzustufen. Dies würde eine Reversibilität der neurologischen Behinderung implizieren.	

5.4 Stellungnahme: Univ.-Prof. Dr. med. Jörg B. Schulz, RWTH Aachen

Datum	01. Juli 2024
Stellungnahme zu	Omaveloxolone
Stellungnahme von	Neurologische Klinik, RWTH Aachen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der G-BA sieht stellt den Zusatznutzen in Frage, da er die Endpunkte der Studie im Gegensatz zur Zulassungsbehörde nicht anerkennt. Diese Vorgehensweise ist zu widersprechen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: <i>G-BA: Es wurden nicht FARS oder mFARS im Original als primärer Endpunkt verwendet, sondern der mFARS zusätzlich mit den items „Gesichtsatrophie“ und „Zungenatrophie“.</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die 99 Punkte mFARS wurde sowohl von der FDA als auch von der EMA zur Beurteilung der Zulassung herangezogen und akzeptiert. Die Verwendung der 99 Punkte mFARS war direkt mit der FDA abgestimmt. Die mFARS 99 und 93 Punkte unterscheiden sich alleinig durch die beiden zusätzlichen Items Gesichtsatrophie (A1) und Zungenatrophie (A2) Die Items (A1) und (A2) sind nicht FA-spezifisch und haben durch das Herausnehmen dieser beiden Items keinen Einfluss auf die Beurteilung der Wirksamkeit von Omaveloxolon. Das pharmazeutische Unternehmen sollte in der Lage sein, Daten der 93 Punkte mFARS zur Verfügung zu stellen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>G-BA: Die vom pharmazeutischen Unternehmen in einer Responder Analyse verwendeten 1,9 FARS Punkte (mittlere jährliche Progression der Symptome) werden vom G-BA nicht nachvollzogen und werden nicht anerkannt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine MCID (minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied) ist für die mFARS Skala in der Literatur nicht etabliert.</p> <p>Die durchschnittliche, natürliche FA-Jahresprogression liegt bei 1,9 Punkten auf der mFARS, basierend auf einer (für seltene Krankheiten) großen, historischen FA-Kohorte und war präspezifiziert (FACOMS, PMID 27648458).</p> <p>1,9 Punkte stellen einen geeigneten MCID dar und sind ein idealer Responder-Schwellenwert zur Erhebung der FA-Progressionsverlangsamung unter Omaveloxolon</p> <p>Eine Verbesserung von 15 Punkten auf der mFARS bei einer langsam progredienten Erkrankung wie der FA, ist im Rahmen einer 48-wöchigen Studie nicht darstellbar. Eine mehrjährige Placebo-kontrollierte Studie wäre notwendig, die nicht durchführbar erscheint.</p>	<p>Im Dossier wurden 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.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>G-BA: Die gesamte ITT-Population solle zur Analyse herangezogen werden, nicht nur die FAS-Population.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Berücksichtigung eines Pes Cavus war den Ergebnissen der Dosisfindungsstudie (PMID 33068037) präspezifiziert und balanciert zwischen Placebo- und Omaveloxolon-Behandlung. Vermutlich aufgrund der knöchernen Fixierung der Fußfehlstellung sind die symptomatischen Effekte nach Omaveloxolon-Behandlung weniger gut meßbar. Nicht nur die Analysen der FAS-Population sondern auch der ITT Population sind signifikant unterschiedlich für den primären Endpunkt.</p> <p>Bisher stehen für die Friedreich Ataxie keine symptomatischen oder den Erkrankungsverlauf modifizierenden Therapien zur Verfügung Eine über 50% Verlangsamung der Erkrankungsprogression (Propensitiv match Analyse (PMID 37691319)) ist für die Patienten ein großer therapeutischer Fortschritt.</p>	<p>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.</p>

5.5 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	08.07.2024
Stellungnahme zu	Omaveloxolon (Skyclarys)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. Juni 2024 eine Nutzenbewertung zu Omaveloxolon (Skyclarys) von Biogen GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Omaveloxolon ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie. Der pharmazeutische Unternehmer führt die randomisierte kontrollierte MOXle-Studie durch. Darüber hinaus legt der Hersteller einen indirekten Vergleich von Omaveloxolon gegenüber BSC vor, welcher aufgrund methodische Limitationen vom G-BA nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt wird.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA unter anderem die relevanten Endpunkte mFARS-Score und CGI-C nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine</p>	<p>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.</p> <p>Der CGI-C ist eine Fremdbeurteilungsskala zur Erfassung von Veränderungen des klinischen Gesamteindrucks im Vergleich zum Behandlungsbeginn durch das Prüfpersonal. Die prüfärztliche Einschätzung zur Veränderung des Gesundheitszustandes wird als nicht patientenrelevant erachtet. Grundsätzlich wird im Rahmen der Nutzenbewertung die Selbsteinschätzung der betroffenen Person zu</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.	ihrem Gesundheitszustand im Vergleich zu einer Fremdeinschätzung bevorzugt.

5.6 Stellungnahme: Prof. Andreas Hahn, Universitätsklinikum Gießen und Marburg

Datum	15.07.2024
Stellungnahme zu	Omaveloxolon /Skyclaris
Stellungnahme von	Prof. Andreas Hahn, Leitender Oberarzt der Klinik für Pädiatrische Neurologie, Muskelerkrankungen und Sozialpädiatrie + Leitender Arzt des Zentrums für Seltene Erkrankungen am UKGM, Standort Gießen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Betreuung von 10 jugendlichen Patienten mit Friedreich—Ataxie + Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Heredo-Ataxie-Gesellschaft (DHAG)	
Aktuell zusammen mit Fr. Prof. Schara-Schmidt Etablierung einer Arbeitsgruppe Friedreich-Ataxie im Bereich Neuropädiatrie	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Bewertung der mFARS-Skala als validiertes Instrument zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs von FA</p> <p>Der G-BA akzeptiert die 99-Punkte-mFARS-Skala, die in der MOXI-Studie verwendet wurde, nicht und erkennt nur die 93-Punkte-mFARS-Skala (ohne die Items Gesichtsatrophie (und Zungenatrophie) als validiert an.</p> <p>Nach meiner Einschätzung sind die Unterschiede zwischen den beiden Skalen nur marginal und verfälschen nicht die Ergebnisse der MOXI-Studie.</p> <p>Die mFARS-Skala wurde sowohl von der FDA als auch von der EMA zur Beurteilung der Zulassung herangezogen. Die mFARS Skala war hierbei mit der FDA abgestimmt.</p> <p>Bei der 99 und 93 Punkte-mFARS handelt es sich bis auf die beiden o.g. Items um den identischen Fragebogen.</p> <p>Die Items Gesichtsatrophie und Zungenatrophie sind nicht FA-spezifisch und haben durch das Herausnehmen dieser beiden Items keinen Einfluss auf die Beurteilung der Wirksamkeit von Omaveloxolon. Analog hierzu wurde auch das Item „Peripheres</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nervensystem“ aus der ursprünglichen FARSn Skala entnommen, da es nicht als FA-spezifisch angesehen wurde, was zu der mFARS Skala mit 99 Punkten führte</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Anerkennung der mFARS-Skala als validiertes Instrument zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs mit Einschränkungen</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Nicht-Anerkennung der klinisch relevanten Veränderung (MID) für FA von 1,9 Punkten basierend auf der natürlichen Progressionsrate aus der historischen Friedreich-Ataxie-Kohorte FACOMS</p> <p>In der Nutzenbewertung wird eine Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite als adäquat angesehen (entsprechend 15 Punkte Verbesserung gegenüber Placebo)</p> <p>Hierzu ist anzumerken, dass ein MCID (minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied) für die mFARS Skala nicht etabliert in der Literatur ist.</p> <p>Die ermittelte durchschnittliche natürliche FA-Jahresprogredienz liegt bei 1,9 Punkten auf der mFARS-Skala basierend auf einer großen, historischen FA-Kohorte (FACOMS). Die Verlangsamung der</p>	<p>Im Dossier wurden 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.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>FA-Progression stellt ein bedeutsames Therapie-Ziel dar. 1,9 Punkte stellen daher einen geeigneten Schwellenwert für eine Responder-Analyse dar.</p> <p>Eine Verbesserung von 15 Punkten auf der mFARS Skala bei einer langsam progredienten Erkrankung ist im Rahmen einer 48-wöchigen Studie nicht darstellbar und eine jahrelange placebo-kontrollierte Studie ethisch schwierig.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Nennung der Möglichkeit einer Reevaluation des Zusatznutzens bei Vorlage von Langzeitverlaufdaten</p>	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Omaveloxolon

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 22. Juli 2024

von 10:00 Uhr bis 10:40 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Biogen GmbH**:

Frau Dr. Röseler

Frau Henning

Herr Dr. Bielen

Frau Hoffmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Tirol Kliniken/Medizinische Universität Innsbruck**:

Herr Dr. Nachbauer

Angemeldeter Teilnehmender der **Klinik für Pädiatrische Neurologie, Muskelerkrankungen und Sozialpädiatrie (Gießen)**:

Herr Prof. Dr. Hahn

Angemeldeter Teilnehmender der **Universitätsklinikum RWTH Aachen, Neurologie**:

Herr Prof. Dr. Schulz

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es ist wieder Montag, Anhörungstag. Wir beginnen mit Omaveloxolon zur Behandlung der Friedreich-Ataxie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren. Basis der Bewertung dieses Wirkstoffes, der markteingeführt wird und ein Orphan ist, sind die Dossierbewertung des G-BA und die Unterlagen, die der pharmazeutische Unternehmer vorgelegt hat. Wir haben zu dieser Dossierbewertung vom 17. Juni Stellungnahmen bekommen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Biogen GmbH, zum anderen von klinischen Sachverständigen von Herrn Dr. Nachbauer aus Tirol, Medizinische Universität Innsbruck, von Herrn Professor Dr. Schulz von der Klinik für Neurologie an der RWTH Aachen und von Frau Privatdozentin Dr. Simone Zittel vom Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf. Als Verband hat der Verband Forschender Arzneimittelhersteller eine Stellungnahme abgegeben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit überprüfen, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Biogen müssten anwesend sein: Frau Dr. Röseler, Frau Henning, Herr Dr. Bielen und Frau Hoffmann, für die Tirol Kliniken/Medizinische Universität Innsbruck Herr Dr. Nachbauer, für die Klinik für Pädiatrische Neurologie, Muskelerkrankungen und Sozialpädiatrie in Gießen Herr Professor Hahn, für das Universitätsklinikum RWTH Aachen, Neurologie, Herr Professor Dr. Schulz sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist sonst noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach gehen wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für Biogen?

Frau Dr. Röseler (Biogen): Das übernehme ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Frau Dr. Röseler, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Röseler (Biogen): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, zu Beginn aus unserer Sicht die wichtigsten Punkte für dieses AMNOG-Verfahren zu Omaveloxolon zusammenfassen zu dürfen. Vorab würde ich gern dem Team, das mich heute begleitet, die Möglichkeit geben, sich kurz vorzustellen. Ist das in Ordnung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Kein Problem.

Frau Henning (Biogen): Christin Henning mein Name, Abteilung Market Access bei Biogen und für das Dossier für Omaveloxolon zuständig.

Herr Dr. Bielen (Biogen): Mein Name ist Dr. Holger Bielen aus der Abteilung Medizin bei Biogen, zuständig für neue Produkte und Dossiers.

Frau Hoffmann (Biogen): Katharina Hoffmann mein Name. Ich habe bei der Erstellung des Dossiers unterstützt.

Frau Dr. Röseler (Biogen): Mein Name ist Anne Röseler, und ich leite das HTA-Team bei Biogen.

Wir sprechen heute über Omaveloxolon. Das ist die erste und einzige zugelassene krankheitsspezifische Therapie zur Behandlung der Friedreich-Ataxie. Dies ist eine seltene Erkrankung und Omaveloxolon somit ein Orphan Drug. Trotz der Seltenheit dieser Erkrankung haben wir mit der MOXle-Studie eine fast einjährige, randomisiert kontrollierte Studie gegen Best Supportive Care durchgeführt. Was ist eigentlich Friedreich-Ataxie? Das möchte ich einmal genauer erklären:

Friedreich-Ataxie führt meist langsam progredient zum Tode. Viele Betroffene versterben schon im Alter von 37 Jahren. Die Symptome treten oft zwischen dem 5. und 20. Lebensjahr auf. Das klinische Bild ist komplex, und man spricht von einer Multisystemerkrankung. Die Leitsymptome sind von der Ataxie abzuleiten und betreffen den Bewegungsapparat. Das Aufhalten der Krankheitsprogression im Bewegungsapparat stand auch in unserer Zulassungsstudie, der MOXle, als zentraler Endpunkt zur Untersuchung.

Wie zeigt sich die Ataxie? Die Betroffenen haben oft einen unsicheren Gang und stützen sich an Wänden ab. Auch Instabilität im aufrechten Stehen oder Sitzen und Koordinationsschwierigkeiten der oberen Gliedmaßen können auftreten. Zum Beispiel können die Patienten oftmals nicht das anvisierte Ziel richtig zeigen oder eine Kappe nicht mehr richtig auf einen Stift stecken. Im weiteren Verlauf der Erkrankung sind Betroffene oft auf Gehhilfen und den Rollstuhl angewiesen. Rund die Hälfte der Patienten mit Friedreich-Ataxie hat einen sogenannten Pes cavus, der auch Hohlfuß genannt wird. Hierbei ist der Fuß so gewölbt, dass der Boden nur noch mit den Fersen und den Ballen berührt wird. Durch die falsche Belastung können Druckstellen an Spann, Ballen und Zehen, Fußschmerzen und ein verändertes Gangbild auftreten.

Der zentrale Endpunkt der MOXle-Studie war die Messung der Funktionalität des Bewegungsapparates mittels der modifizierten FA-Rating-Skala, kurz mFARS genannt. Es zeigte sich, dass es bei den Betroffenen, die an schwerem Pes cavus leiden, zu einer Verzerrung in diesem Endpunkt kommen kann. Daher sehen wir es von Biogen als relevant an, die Subpopulation der Patientinnen und Patienten ohne schweren Pes cavus anzuschauen. Eine weitere Subpopulation, die aus unserer Sicht wichtig ist, anzuschauen, sind die Betroffenen, die im Vergleich zu der ansonsten langsam progredienten Erkrankung einen überdurchschnittlich schnellen Krankheitsprogress aufweisen. In der MOXle-Studie kann mittels dieser Subpopulation schon innerhalb von einem Jahr eine Wirksamkeit gezeigt werden. Eine kombinierte Analyse dieser beiden Subpopulationen, also Patienten ohne schweren Pes cavus und mit einer schnellen Progredienz, zeigt insbesondere eine Verlangsamung des Krankheitsprogresses. Hier können wir einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten. Über die Gesamtpopulation sehen wir den mindestens geringen Zusatznutzen. In einer Indikation, in der es bis dato keine wirksame Behandlungsmöglichkeit gab, bedeuten das Verlangsamen und Stabilisieren des Krankheitsbildes einen bedeutsamen medizinischen Fortschritt. Wir freuen uns nun auf die weitere Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Röseler, für diese Einführung. Die erste Frage geht an die Kliniker. Ich würde sie zunächst an Herrn Professor Schulz richten, die anderen dann danach. Uns würde zunächst interessieren, weil Sie auch auf den Pes cavus abstellen, welche Relevanz das Vorliegen eines schweren Pes cavus in der klinischen Versorgung von Patientinnen und Patienten im Krankheitsbild hat. Werden die Patientinnen und Patienten je nach Vorliegen eines schweren Pes cavus unterschiedlich behandelt? Oder wie muss man sich das vorstellen, weil das ein wesentliches Differenzierungskriterium in der Studie war? – Herr Schulz, vielleicht könnten Sie beginnen.

Herr Prof. Dr. Schulz (Universitätsklinikum RWTH Aachen, Neurologie): Meistens ist Pes cavus ein Ausdruck dafür, dass die Erkrankung bei den Kindern schon sehr früh begonnen hat, weil die Skelettformierung noch nicht ausgebildet ist und sich dadurch diese Erkrankung ausbildet. Das kann zu erheblichen orthopädischen Problemen, auch mit nachfolgenden Operationen führen. Bisher gibt es bei der grundsätzlichen Therapie der Erkrankten aber keinen Stratifizierungsaspekt, dass man Patienten mit oder ohne Pes cavus anders behandelt. Man muss sagen, dass in der Studie nach Pes cavus stratifiziert wurde, ist auf die ursprüngliche erste MOXle-Studie zurückzuführen, wo ein weniger gutes Ansprechen bei Pes cavus-Patienten gefunden wurde. Unseres Erachtens ist das darauf zurückzuführen, dass die Patienten durch diese fixierte Deformität nicht mehr den Nutzen des Medikaments messbar machen können. Wir haben Skalen, wo wir das messen müssen. Weil dieser Pes cavus fixiert

ist, so ist die Vermutung, muss man sagen, sprechen sie dann nicht mehr so wie die anderen Patienten auf diese Medikamente an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schulz. Herr Hahn, haben Sie Ergänzungen, oder sehen Sie das genauso, Herr Dr. Nachbauer auch?

Herr Prof. Dr. Hahn (Klinik für Pädiatrische Neurologie, Muskelerkrankungen und Sozialpädiatrie (Gießen): Ich sehe es ziemlich genauso. Eine kleine Ergänzung vielleicht noch: Ich würde Patienten, die einen ausgeprägten Pes cavus haben, zu den Patienten rechnen, die entweder einen relativ raschen progredienten Verlauf der Erkrankung mit frühem Beginn haben, oder aber Patienten, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden. Von daher wäre es für mich schon verständlich, dass das ein Stratifizierungsmerkmal im Rahmen der Studien ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Nachbauer.

Herr Dr. Nachbauer (Tirol Kliniken/Medizinische Universität Innsbruck): Vielleicht darf ich noch hinzufügen, dass ich Sub-Investigator der MOXIe-Studien war, als Pes cavus untersucht worden ist, und das war der sogenannte Flashlight-Test. Das heißt, man hat mit einer Taschenlampe praktisch unter dem Pes cavus durchleuchten müssen. Das waren alles Patienten, die keinen leichten, sondern schon einen schweren Pes cavus gehabt haben. Es deckt sich sehr gut mit den Kommentaren meiner zwei Vorredner, dass das einfach schnell progredient oder schwer betroffene Patienten waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Dann schaue ich einmal in die Runde. Bänke, FBMed, wer hat Fragen? – Als erstes Frau Frank. Bitte schön.

Frau Frank (FBMed G-BA): Guten Morgen! Ich habe zwei Rückfragen zu den Stellungnahmen des pU. Die erste Frage bezieht sich auf die Interaktionstests. In der Nutzenbewertung haben wir darauf hingewiesen, dass keine Interaktionstests für die Subgruppenanalysen sowie keine Angaben zu den fehlenden Werten in diesen Analysen vorlagen, sodass die Subgruppenanalysen zum PGI-C nicht bewertbar waren. Nun reichen Sie die Interaktionstests für den mFARS nach, jedoch nicht für den PGI-C. Können Sie uns das bitte begründen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Frank. – Wer macht das für den pU? – Frau Hoffmann.

Frau Hoffmann (Biogen): Wir haben den Interaktionsterm in der Stellungnahme für den mFARS gezeigt, für den primären Endpunkt und auch den doppelten Interaktionswert, nenne ich ihn jetzt einmal, für die paarweise Interaktion der Merkmale Pes cavus und GAA1-Repeatlänge. Für die anderen Endpunkte wurden in der Stellungnahme, wie Sie sagen, keine Interaktionsterme nachgereicht. Es handelt sich hier um eine Orphan-Bewertung. Die Subgruppen wurden demnach nicht nachgereicht. In der paarweisen Interaktion wird in der Stellungnahme sehr gut gezeigt, dass diese medizinisch-methodischen Unterschiede in dieser doppelten Interaktion, also in der verbundenen Betrachtung der zwei Merkmale, sehr schön hervorgehen und signifikant sind. Das sehen wir hier im mFARS. Ich kann sonst gern noch einmal auf die anderen Subgruppen eingehen. Wir haben Sie nicht eingereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das wäre gut. Sie brauchen es nicht; es wäre aber hübsch gewesen, wenn Sie es getan hätten. Nicht alles, was man nicht braucht, ist entbehrlich, aber bitte.

Frau Hoffmann (Biogen): Genau. Wir sehen in den anderen Endpunkten keinen modifizierenden Effekt der Subgruppen auf die Ergebnisse. Diese paarweise Interaktion wurde für diese jetzt nicht durchgeführt, aber für den mFARS, wo man diese spezifische Gruppe als signifikant sehen kann. Patienten ohne Pes cavus mit einer längeren GAA1-Repeatlänge zeigen hier einen unterschiedlichen Behandlungserfolg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hoffmann. – Frau Frank, Sie sind nicht zufrieden?

Frau Frank (FBMed G-BA): Im ersten Nutzendossier haben Sie auch für den PGI-C die Subgruppen dargestellt, und da konnten wir es nicht bewerten, weil gerade dieser Interaktionstest gefehlt hat. Deshalb habe ich mich schon gewundert, warum der nicht vorliegt. Für die anderen Subgruppen sieht man im Interaktionstest relativ eindeutig, dass die nicht signifikant sind und nur der paarweise Interaktionstest signifikant wird, sodass ich mich gewundert habe, warum der für den PGI-C nicht nachgereicht wurde.

Meine zweite Frage bezieht sich auf die Sensitivitätsanalysen bezüglich der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika. Die haben Sie auch für den mFARS nachgeliefert. Vielen Dank dafür. Jedoch sind die Analysen für die FAS-Population und nicht für die ITT-Population, sodass wir die Ergebnisse auch nicht abschließend bewerten können. Können Sie uns diese Analysen für die ITT-Population bitte nachreichen? Wäre das möglich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hoffmann?

Frau Hoffmann (Biogen): Ja, das wäre durchaus möglich. In diesen Analysen wurde immer nur ein Merkmal als Kovariate verändert, beispielsweise eine Kardiomyopathie als Faktor. Die Hauptanalyse ist die FAS-Population, also die Population ohne schweren Pes cavus, und dann wurde immer nur ein Merkmal verändert. So sieht man, dass dieses eine Merkmal keinen Einfluss auf das Ergebnis hat. Aber das kann für die ITT im Nachgang auf jeden Fall noch gezeigt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann bitte bis Freitag.

Frau Hoffmann (Biogen): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Frank?

Frau Frank (FBMed G-BA): Vielen Dank, das war's.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Duszka vom GKV-Spitzenverband, bitte.

Frau Duszka (GKV-SV): Meine erste Frage richtet sich an die Kliniker, und zwar ging es gerade um den Pes cavus. Uns würde interessieren, wie groß unter den Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet der Anteil derjenigen mit einem Pes cavus ist. Ist das generell ein prädiktiver Faktor für das Ansprechen? Sprechen die Patientinnen und Patienten auch in Bezug auf andere als die mit dem mFARS erfassten Symptome schlechter an?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Duszka. Wer möchte beginnen?

Herr Prof. Dr. Schulz (Universitätsklinikum RWTH Aachen, Neurologie): Ich kann einmal beginnen. Pes cavus – Herr Nachbauer hat das vorhin gesagt – ist abhängig davon, wo Sie die Grenze setzen. Er hat darauf hingewiesen, dass es durch diesen Spaltlampentest quasi ein sehr harter Test war. Wenn man den nimmt, würde ich schätzen, ohne dass ich das ganz genau mit Zahlen belegen kann, dass das 20 bis 25 Prozent der Patienten sind. Wenn man Pes cavus viel weiter fasst, wie das vielleicht ein Kliniker tut, sind es noch deutlich mehr Patienten. Aber wie gesagt, hier gab es sehr harte Kriterien, was das wiederum einschränkt. Ob das andere Items beeinflusst? Das natürlich nicht. Im mFARS sind Items dabei, die die Beweglichkeit, Zielsicherheit der oberen Extremität beispielsweise beurteilen. Darauf hat das keinen Einfluss, sondern der Pes cavus hat Einfluss auf Stand- und Gang-Items.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schulz. Jetzt hat sich Herr Nachbauer gemeldet. Bitte schön, Herr Dr. Nachbauer.

Herr Dr. Nachbauer (Tirol Kliniken/Medizinische Universität Innsbruck): Ich kann die Einschätzung von Herrn Professor Schulz teilen. Bei mir sind relativ wenig Pes cavus-Patienten, weil wir Erwachsenen-Neurologen sind, aber es ist in der pädiatrischen Population häufiger. Es ist so, dass die mFARS eine Skala ist, die sehr viele Stand- und Gang-Items hat. Das heißt,

ein schwerer Pes cavus beeinflusst gerade diese Items, und wenn ein Patient nicht mehr gut stehen oder gut gehen kann, kommt es auch bei dieser Skala wie bei allen anderen Ataxie-Skalen zu veränderten Effekten, und mit diesen Skalen kann man sicher die weitere Progression der Erkrankung nicht so gut abbilden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Nachbauer. Ergänzungen, Herr Professor Hahn?

Herr Prof. Dr. Hahn (Klinik für Pädiatrische Neurologie, Muskelerkrankungen und Sozialpädiatrie (Gießen): Keine Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann habe ich eine Wortmeldung von Herrn Dr. Bielen vom pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Dr. Bielen (Biogen): Ich würde noch zwei Ergänzungen machen: Einmal würde ich gerne sagen, dass die Patienten mit schwerem Pes cavus, die in der Studie dabei waren, diese 20 Prozent, nicht keine Wirksamkeit zeigen, sondern es gibt da positive Trends, aber in dieser Gruppe streuen die Ergebnisse. Die Konfidenzintervalle sind zu groß, und es wird keine Signifikanz erreicht. Wir sehen auch in dieser Gruppe positive Trends.

Das Zweite, was ich gerne sagen möchte, ist, dass wir in der FAS-Population, also in der ITT-Population ohne Pes cavus, auch leichte und mittlere Ausprägungen von Pes cavus sehen. Das wurde alles radiologisch untersucht, und etwa die Hälfte in der ITT ohne Pes cavus hat einen Pes cavus, nur dass der nicht so stark ausgeprägt ist wie bei den mit dem Taschenlampentest erwiesenermaßen schwerer betroffenen Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Bielen. Bitte weitere Fragen. Frau Duszka, bitte.

Frau Duszka (GKV-SV): Ich hätte noch eine Frage an die Kliniker. In der Studie traten im Omaveloxolon-Arm drei Fälle, also circa 6 Prozent, als schwerwiegende UE eingeschätzte Herzerkrankungen auf. Im Placeboarm war das ein Fall. Jetzt sind Herzerkrankungen, insbesondere die Kardiomyopathie, hier im Anwendungsgebiet oft lebenslimitierend, wie wir es verstanden haben. Von der Zulassungsbehörde wurde darüber hinaus auch auf die Reproduktionstoxizität im Tierversuch hingewiesen. Deshalb würde uns interessieren, wie Sie vor diesem Hintergrund das Nebenwirkungsprofil von Omaveloxolon einordnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte beginnen?

Herr Dr. Nachbauer (Tirol Kliniken/Medizinische Universität Innsbruck): Vielleicht kann ich beginnen. Die Daten kennen Sie alle. Generell muss man sagen, dass Omaveloxolon aus klinischer Sicht, aus Studiensicht, bei den Patienten sehr gut verträglich war, bis auf die Erhöhung der Leberwerte - wobei das ein Laborparameter ist und zumindest bei unseren Patienten keine klinische Relevanz hatte. Das mit der Kardiomyopathie ist immer so eine Sache. Man muss sagen, dass die Kardiomyopathie und auch die Komplikationen der Kardiomyopathie, also kardiale Events, in der Natural History dieser Patienten auch vorkommen. Ich glaube, man kann nicht unbedingt das Medikament dafür verantwortlich machen, dass Rhythmusstörungen, dass kardiales Versagen usw. auftreten, und verglichen zu Placebo geben das die Daten, zumindest so wie ich sie kenne, nicht her.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Nachbauer. – Herr Professor Schulz, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Schulz (Universitätsklinikum RWTH Aachen, Neurologie): Patienten mit einer schweren Kardiomyopathie, die ein sogenanntes BNP haben, sind von der Teilnahme ausgeschlossen, sodass wir nicht genau wissen, wie Patienten mit einer schweren Kardiomyopathie auf das Medikament reagieren, vielleicht sogar positiv. Die Auswirkungen des Medikaments auf die Kardiomyopathie sind bisher nicht hinreichend untersucht, sondern müssen in Zukunft erfasst werden. Wie Herr Nachbauer sagt, hatten wir in Deutschland schon

das Compassionate Use Programm mit über 100 eingeschlossenen Patienten in zehn oder zwölf Zentren. Da waren wir überrascht von der Häufigkeit der Leberwertveränderungen. Aber wie auch schon gesagt, ist das offensichtlich kein Ausdruck einer Lebertoxizität, weil klassische Lebertoxizitätsmarker unter allen Patienten nicht hochgehen, und 35 Prozent der Patienten zeigen erhebliche Leberwertveränderungen. Bei allen Patienten geht das wieder zurück, und die Therapie kann fortgesetzt werden. Das war für uns extrem ungewöhnlich, aber gut monitort war das sehr gut haltbar. Darüber hinaus kommt es noch zu einer Cholesterinerhöhung, also das LDL-Cholesterin, sodass bei wenigen Patienten auch Statine eingesetzt werden mussten, um das abzufangen. Aber bei diesen Patienten – das waren relativ kurze Beobachtungszeiträume von bis zu einem halben Jahr – hat sich kein Fall einer schweren oder zum Tode führenden Kardiomyopathie im Compassionate Use Programm gezeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schulz. Herr Professor Hahn, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Hahn (Klinik für Pädiatrische Neurologie, Muskelerkrankungen und Sozialpädiatrie (Gießen): Das Wesentliche ist schon gesagt. Die Kardiomyopathie sehen wir auch nicht als eine typische Nebenwirkung der Medikation an, sondern krankheitsbedingt und würden bei Patienten mit Friedreich-Ataxie eher einen positiven Effekt erhoffen. Die Leber- und Cholesterinwerterhöhungen, die doch viele Patienten haben, machten es, was die Laborkontrollen angeht, etwas aufwendiger. Es ist sicherlich kein vollkommen nebenwirkungsfreies Medikament, aber wenn man alles zusammennimmt, ist es nach meiner Ansicht immer noch ein gut verträgliches Medikament.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hahn. – Frau Duszka, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Duszka (GKV-SV): Ja, vielleicht können Sie, wenn Sie dazu eine Einschätzung haben, noch einmal kurz auf die im EPAR adressierte Reproduktionstoxizität eingehen. Auch wenn das bisher nur aus dem Tierversuch kam, hat das Einfluss auf das Verhalten in der Versorgung. Haben Sie dazu eine Einschätzung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte von den Klinikern antworten, bevor ich Frau Hoffmann das Wort gebe?

Herr Prof. Dr. Schulz (Universitätsklinikum RWTH Aachen, Neurologie): Das ist schwierig zu beantworten. Ich kenne die Daten tatsächlich nicht im Einzelnen, muss ich gestehen. Bisher hat das in der Handhabung keine Relevanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schulz. – Herr Professor Hahn.

Herr Prof. Dr. Hahn (Klinik für Pädiatrische Neurologie, Muskelerkrankungen und Sozialpädiatrie (Gießen): Ja, das ist ein Aufklärungsaspekt. Die Patienten müssen über diese Tierversuchsdaten aufgeklärt werden. Dann muss gemeinsam entschieden werden, abgewogen werden, ob man dieses nicht gut definierbare oder bewertbare Risiko in Kauf nimmt oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hoffmann.

Frau Hoffmann (Biogen): Ich würde gerne noch einmal auf die Studiendaten zu den SUE eingehen, zu den Herzerkrankungen. In der SOC sehen wir einen gegen drei Patienten, die so ein Ereignis hatten. Das mit den sechs Prozent bezieht sich auf die Ereignisse. Ein gegen drei Patienten ist da die Datenlage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Duszka?

Frau Duszka (GKV-SV): Vielen Dank, das war's.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich Frau Keuntje von der KBV.

Frau Keuntje (KBV): Ich habe eine ganz andere Frage. Es geht um den Endpunkt mFARS. Sie hatten hier noch mal Daten nachgereicht, und zwar betreffen die Analysen jetzt diese 93-Punkte-Version. Ich würde den pU gerne bitten, noch einmal auf die Daten, die Ergebnisse und auf den Schwellenwert von 1,9 Punkten als Verlangsamung der Krankheitsprogression und der klinischen Relevanz einzugehen. Nachgelagert dazu würde ich die Kliniker gerne fragen, wie sie diesen Schwellenwert einschätzen, inwiefern der passt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Keuntje. Wer beginnt für den pU?

Frau Henning (Biogen): Das würde ich gern übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Henning (Biogen): Zu Ihrer Frage bezüglich der Skala: Es ist so, dass die 99-Punkte-mFARS-Skala a priori für die MOXIe-Studie festgelegt wurde. Insgesamt hat diese Skala, um FA-spezifisch zu sein, eine gewisse Evolution durchlaufen. Der Unterschied zwischen der 99-Punkte-mFARS-Skala und der 93-Punkte-mFARS-Skala ist auf zwei Items limitiert, Gesichtsatrophy und Zungenatrophy, die in Absprache mit der FDA herausgenommen wurden, da sie gezeigt haben, dass sie für die Friedreich-Ataxie nicht so spezifisch und sensitiv für die Erfassung sind. Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme entsprechend die Analysen mit den 93-Punkte-Werten nachgereicht, die die gleichgerichteten, genauso statistisch signifikanten Ergebnisse zeigen, wie die 99-Punkte-Skala, die beide für die FA validiert sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Henning. – Die Einschätzung der Kliniker war auch abgefragt. Wer möchte beginnen?

Herr Prof. Dr. Schulz (Universitätsklinikum RWTH Aachen, Neurologie): Ich kann beginnen. Diese Punkteschwelle ist entstanden, weil es die mittlere Verschlechterungsgeschwindigkeit von Friedreich-Patienten innerhalb eines Jahres ist. Das heißt, ein besserer Wert als dieser Wert oder diesen Wert zu minimieren bedeutet, dass man die Erkrankung bis zu einem Jahr, wenn es dieser Unterschied ist, zurückdrängen kann, was schon ein erheblicher Vorteil ist, weil es bisher keine medikamentösen oder nicht-medikamentösen Maßnahmen gibt, für die das gezeigt ist. Dieser Wert, das zeigt die Open-Label-Extensions-Studie oder die Propensity-Match-Studie aus dem Register des natürlichen Verlaufs der Amerikaner, summiert sich dann über mehrere Jahre auf. Es bleibt nicht bei diesem Ein-Jahres-Effekt, sondern wenn das Medikament über mehrere Jahre gegeben wird, ist es eine längere Zeit.

Die mFARS-Skala ist eine Summen-Skala, aber da kann eingehen, dass ein Punkt bedeuten kann, dass jemand zwar eine leichte Sprechveränderung hat, also nicht mehr so sauber artikuliert, aber der nächste Punkt bedeutet dann, dass er schlecht verständlich geworden ist. Oder ein Punktunterschied kann bedeuten, dass ein Patient zwar stand- und gangunsicher ist, aber ohne Gehhilfe gehen kann. Bei der nächsten Untersuchung hat er einen Punkt mehr, was bedeutet, dass er Gehhilfen verwendet. Das heißt, diese 1,9 Punkte können schon eine erhebliche Progression des Patienten zeigen, und eine Besserung um diese Punktzahl ist für den Patienten relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schulz. Jetzt habe ich Herrn Professor Hahn und Herrn Dr. Nachbauer, dann Frau Frank zur Validierung vom mFARS-99.

Herr Prof. Dr. Hahn (Klinik für Pädiatrische Neurologie, Muskelerkrankungen und Sozialpädiatrie (Gießen): Wie gesagt, diese 1,9 Punkte entsprechen dem Verlust in der Natural History-Gruppe, sozusagen über ein Jahr. Wenn man bei einer langsam progredienten Erkrankung jetzt eine Studie hat, die über ein Jahr geht, dann muss man ehrlicherweise sagen, viel mehr kann man nicht erwarten. Wenn man bei den behandelten Patienten einen einigermaßen stabilen Verlauf hat und die anderen werden schlechter, würde ich denken, dann ist das schon ein relevanter Unterschied, der einen Nutzen für den Patienten hat. Aber gerade bei solchen Erkrankungen wie der Friedreich-Ataxie, würden uns die Langzeitverläufe

noch viel mehr interessieren. Wenn wir jedes Jahr 1,9 Punkte dazugewinnen oder nicht verlieren, haben wir ohne Zweifel ein super Medikament. Aber wenn die Studie über ein Jahr geht, dann bin ich persönlich schon mit den 1,9 Punkten zufrieden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Hahn. – Herr Dr. Nachbauer.

Herr Dr. Nachbauer (Tirol Kliniken/Medizinische Universität Innsbruck): Herr Professor Hahn hat das sehr schön zusammengefasst. Wir haben es mit einer neurodegenerativen Erkrankung zu tun, die langsam schlechter wird. Wir haben momentan in der Neurologie nicht die Möglichkeiten, Neurodegeneration wirklich so zu beeinflussen, dass es große Sprünge macht oder sogar zu einer Verbesserung führt. Das heißt, wir müssen uns momentan an der Progression der Erkrankung orientieren, dass man die verlangsamt und die Erkrankung stabilisiert. Ich glaube, das ist das, was die Daten zeigen.

Noch eine Anmerkung zum mFARS: Ich habe die Daten heute zum ersten Mal gehört, 93 versus 99 Punkte; die wundern mich nicht. Diese zwei Items Gesicht und Zunge sind beides Items, bei denen man nicht erwarten kann, dass sich in einem Jahr etwas signifikant verändert. Darum sprechen die Daten für sich, dass die Progression verlangsamt werden kann und das ungefähr in diesem Ausmaß, wie die Erkrankung in einem Jahr fortschreitet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Jetzt Frau Frank zur Validierung, dann Herr Dr. Bielen vom pU und Frau Teupen von der PatV. Frau Frank, bitte.

Frau Frank (FBMed G-BA): Sie haben gerade gesagt, dass sowohl die mFARS 93 Punkte als auch die 99 Punkte validiert sind. Uns lag nur die Validierungspublikation für die 93 Punkte vor, aus der klar hervorgeht, dass diese zwei Items herausgenommen werden, sodass die finale mFARS für mich 93 betragen. Gibt es noch andere Publikationen? Wir haben in der Literatur nichts zu diesen 99 Punkten gefunden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bielen, können Sie das zufällig beantworten, weil Sie ohnehin dran sind?

Herr Dr. Bielen (Biogen): Ich kann auch gern diese Frage beantworten. Zu den 93 Punkten gibt es die Rummey et al.-Publikation, die die Sensitivität des Scores in den einzelnen Items darlegt und begründet, warum die beiden Atrophie-Items herausgenommen wurden. Ist damit die Frage schon beantwortet? Die 93-Punkte-Skala wurde auch in der Bewertung des G-BA als validiert angesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die 99-er.

Frau Frank (FBMed G-BA): Genau, die 99. Sie haben gesagt, dass dazu auch eine Validierungsstudie vorliegt.

Herr Dr. Bielen (Biogen): Die Validierungsstudie ist uns per se so nicht bekannt. Aber da wir jetzt die als validierte Skala angesehene 93-Punkte-Analyse nachgeliefert haben, gehen wir davon aus, dass wir hier mit einer validierten Mess-Skala gearbeitet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Frank?

Frau Frank (FBMed G-BA): Okay. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. Dann Frau Teupen, PatV.

Frau Teupen (Patv): Wir hätten noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar haben Sie das Friedreich-Ataxie Activity of Daily Living-Instrument genutzt. Vielleicht können Sie etwas dazu sagen, wie der konkret durchgeführt wird. Berichten Patienten darüber, oder macht das das Prüfpersonal? Das ist etwas unklar beschrieben. Vielleicht können Sie einen kurzen Satz dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hoffmann.

Frau Hoffmann (Biogen): Ich würde nachsehen, wie genau da die technischen Aspekte waren, und mich noch einmal melden, wenn das in Ordnung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke.

Herr Prof. Dr. Schulz (Universitätsklinikum RWTH Aachen, Neurologie): Ich glaube, dazu können wir etwas beisteuern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte einfach reinreden, Herr Schulz.

Herr Prof. Dr. Schulz (Universitätsklinikum RWTH Aachen, Neurologie): Vielleicht sogar Herr Nachbauer, weil er selbst an der Schule teilgenommen hat, ich nicht. Aber in der amerikanischen Form wird dieser Activity of Daily Living den Patienten überlassen. Die füllen den Bogen zu den Fragen der Aktivitäten des täglichen Lebens aus, während wir in Europa eher ein strukturiertes Interview durchführen. Deshalb gibt es zwischen den Europäischen und den Amerikanern eine etwas unterschiedliche Auffassung. Aber weil es eine amerikanische Studie ist, würde ich annehmen, dass es dem Patienten überlassen war, den Bogen mit seinen Angehörigen zusammen auszufüllen, also ein Patient Reported Outcome.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Nachbauer, bitte.

Herr Dr. Nachbauer (Tirol Kliniken/Medizinische Universität Innsbruck): Es ist ein Patient Reported Outcome. Wir unterstützen die Patienten beim Ausfüllen. Es ist schon zur Sprache gekommen, es ist eine Bewegungsstörung. Manche tun sich schwer, die Kreuze richtig zu machen. Das heißt, wir sind unterstützend tätig. Aber es ist ein Patient Reported Outcome.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Hoffmann, Sie haben sich gemeldet.

Frau Hoffmann (Biogen): Dem würde ich so zustimmen. Es handelt sich um die Einschätzung der Patientinnen und Patienten in Anwesenheit eines geschulten Prüfarztes, und im besten Fall ist es immer derselbe, der das bewertet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Teupen, ist die Frage beantwortet?

Frau Teupen (Patv): Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Weitere Fragen, bitte. – Keine mehr. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, die aus seiner Sicht wichtigen Punkte zusammenzufassen. Dann können wir diese Anhörung beenden. Machen Sie das wieder, Frau Dr. Röseler?

Frau Dr. Röseler (Biogen): Ja, genau. Vielen Dank dafür. Vielen Dank auch für die Anhörung. Ich möchte noch einmal kurz hervorheben, was wir in der Anhörung gehört haben. Wir sprechen hier über eine besondere Therapiesituation. Wie ich eingangs erwähnt hatte, trotz der Seltenheit dieser Erkrankung und der langsamen Progredienz der Friedreich-Ataxie haben wir für Omaveloxolon eine randomisierte, kontrollierte Studie gegen Best Supportive Care durchgeführt. Mit Omaveloxolon steht nun die erste krankheitsspezifische und krankheitsverlangsamende Therapie der Friedreich-Ataxie für Betroffene zur Verfügung. Bis zu dem Zeitpunkt, ab dem Omaveloxolon zur Verfügung stand, gab es keine wirksame Behandlungsmöglichkeit. Somit stellen das Verlangsamen und Stabilisieren des Krankheitsbildes einen bedeutsamen und medizinischen Fortschritt dar, wie wir von den Klinikern gehört haben.

Wir haben aus meiner Sicht heute vor allen Dingen über zwei Hauptthemen gesprochen, einmal den Pes cavus und zum anderen die Sicherheit. Ich glaube, es hat sich in dieser Anhörung herausgestellt, dass es wichtig und klinisch verständlich ist, dass man sich die Analysen ohne schweren Pes cavus anschauen sollte, um die Wirksamkeit von Omaveloxolon herauszufinden. Gleichzeitig haben wir über die Sicherheit gesprochen. Ich möchte betonen, dass wir ein positives Nutzen-Risiko-Profil für Omaveloxolon sehen. Wir haben auch über die

1,9 Punkte gesprochen, die aus der großen Registerstudie FA-COMS stammen. Ich wollte noch einmal betonen, dass die aus einer natürlichen Kohorte stammen. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Herzlichen Dank an den pU dafür, dass er unsere Fragen beantwortet hat, natürlich auch an Herrn Professor Schulz, Herrn Professor Hahn und Herrn Dr. Nachbauer. Wir werden das intern noch einmal zu wägen und zu diskutieren haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Danke schön und bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 10:40 Uhr