



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Omaveloxolon (D-1049)

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 MOXIe-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 MOXIe, 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 MOXIe-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 MOXIe-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 MOXIe-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, Gesichtsatrophie und Zungenatrophie, 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