

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Omaveloxolon (SkyclarysTM)

Biogen GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.03.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien MOXie Teil 2 und MOXie OLE einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	31

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Verlaufskurve für die durchschnittliche absolute Veränderung in der mFARS im Vergleich zur Baseline der ITT-Population aus der OLE-Phase mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	17
---	----

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
9-HPT	Nine Hole Peg Test
25-FTWT	25 Foot Timed Walk Test
ADL	Activities of Daily Living
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
BSC	Best-Supportive-Care
CGI-C	Clinician Global Impression of Change
CKD	Chronic kidney disease
CYP	Cytochrom-P450
FA	Friedreich Ataxie
FA-COMS	Friedreich Ataxia – Clinical Outcome Measures Study
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDL	High-Density-Lipoprotein
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
ITT	Intention to treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LS	Least Square
mFARS	Modified Friedreich Ataxia Rating Scale
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
Nrf2	Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2
NT	N-terminal

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

o.g.	Oben genannt
OLE	Open Label Extension Study, offene Extensionsstudie
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SE	Standardfehler
SF-36	Short Form – 36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper limit of normal
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Biogen GmbH
Anschrift:	Riedenburger Straße 7 81677 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Reata Ireland Limited
Anschrift:	Block A, George's Quay Plaza George's Quay Dublin 2 D02 E440 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Omaveloxolon
Handelsname:	SKYCLARYS™
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42750
Pharmazentralnummer (PZN)	19207867
ICD-10-GM-Code	G11.1 Früh beginnende zerebellare Ataxie - Friedreich-Ataxie (autosomal-rezessiv)
Alpha-ID	I85609 - G11.1 EOCA [Früh beginnende zerebellare Ataxie] I23467 - G11.1 Friedreich-Ataxie

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Skyclarys TM wird angewendet zur Behandlung der Friedreich-Ataxie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren.	09.02.2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Skyclarys TM wird angewendet zur Behandlung der Friedreich-Ataxie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren.	Nicht zutreffend ^c

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.
c: Omaveloxolon ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer Seltenen Erkrankung, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Als Arzneimittel zur Behandlung einer Seltenen Erkrankung gilt der medizinische Zusatznutzen von Omaveloxolon nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen somit nicht erbracht werden.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Als Arzneimittel zur Behandlung einer Seltenen Erkrankung gilt der medizinische Zusatznutzen von Omaveloxolon nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Dessen ungeachtet erlaubt die vorliegende klinische Evidenz der Studien MOXIE Teil 2 und MOXIE OLE inklusive der Auswertungen als Delayed-Start vs. Early-Start Analyse sowie als Propensity Score Matching Analyse die Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens gegenüber dem derzeitigen Versorgungsstandard Best Supportive Care (BSC).

Die Validität der im Nutzendossier dargestellten Endpunkte ist als hoch einzuschätzen. Die Symptomatik und der Krankheitsfortschritt der FA wurde für die eingeschlossenen Patient*innen in den dargestellten Studien mithilfe multipler geeigneter Endpunkte erhoben.

Vor dem Hintergrund einer Seltenen Erkrankung ist in der Gesamtschau die Aussagekraft der vorgelegten Evidenz als Nachweis für einen Zusatznutzen auf Studien- und Endpunktebene als hoch einzuschätzen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse

Tabelle 1-7: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien MOXie Teil 2 und MOXie OLE

Endpunktdimension Endpunkt Operationalisierung	Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Mortalität		
<i>Todesfälle</i>		
MOXie Teil 2 RCT Woche 48	Während der gesamten Studiendauer traten keine Todesfälle auf.	
+ MOXie OLE (Delayed-Start vs. Early-Start) Woche 144		
Morbidität		
<i>Krankheitsschwere (mFARS)</i>		
Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS		
MOXie Teil 2 RCT Woche 48	ITT: n _{Placebo} = 50/52; n _{Oma} = 42/51 LS-Mean Differenz (SE) = -1,93 (0,895) 95 %-KI = -3,70; -0,15, p-Wert = 0,0342 Hedges' g = -0,44, 95 %-KI = -0,86; -0,03	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
	FAS: n _{Placebo} = 41/42; n _{Oma} = 34/40 LS-Mean Differenz (SE) = -2,40 (0,956) 95 %-KI = -4,31; -0,50, p-Wert = 0,0141 Hedges' g = -0,57, 95 %-KI = -1,03; -0,10	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
	SG GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 (ITT): n _{Placebo} = 21/21; n _{Oma} = 22/26 LS-Mean Differenz (SE) = -2,70 (1,283) 95 %-KI = -5,26; -0,14, p-Wert = 0,0392 Hedges' g = -0,62, 95 %-KI = -1,23; -0,01	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktdimension Endpunkt Operationalisierung	Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
	SG GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 (FAS): n _{Placebo} = 18/18; n _{Omareloxolon} = 19/21 LS-Mean Differenz (SE) = -4,27 (1,342) 95 %-KI = -6,96; -1,57, p-Wert = 0,0025 Hedges' g = -1,00, 95 %-KI = -1,68; -0,32	Beträchtlicher Zusatznutzen
Propensity Score Matching Analyse	Primary Pooled Population: n _{MOXie Extension} = 77/136; n _{Matched FA-COMS} = 83/136 LS-Mean Differenz (SE) in Jahr 3 = -3,607 (0,9263) 55% Verlangsamung der Progression p-Wert = 0,0001	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr)		
MOXie Teil 2 RCT Woche 48	FAS: n/N _{Placebo} = 18/41 (43,9 %); n/N _{Omareloxolon} = 7/34 (20,6 %) RR = 0,47 95 %-KI = 0,22; 0,99, p-Wert = 0,0464	Geringer Zusatznutzen
	SG GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 (FAS): n/N _{Placebo} = 11/18 (61,1 %); n/N _{Omareloxolon} = 3/19 (15,8 %) RR = 0,26 95 %-KI = 0,09; 0,78, p-Wert = 0,0161	Beträchtlicher Zusatznutzen
<i>Patientenberichteter Gesundheitszustand (PGI-C)</i>		
Patientenberichteter Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C		
MOXie Teil 2 RCT Woche 48	ITT: n/N _{Placebo} = 51/52; n/N _{Omareloxolon} = 44/51 LS-Mean Differenz (SE) = -0,56 (0,254) 95 %-KI = -1,06; -0,06, p-Wert = 0,0282 Hedges' g = -0,45, 95 %-KI = -0,86; -0,04	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Anteil der Patient*innen mit Verbesserung im Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C		
MOXie Teil 2 RCT Woche 48	SG GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 (ITT): n/N _{Placebo} = 4/21 (19,0); n/N _{Omareloxolon} = 12/22 (54,5) RR = 2,86 95 %-KI = 1,09; 7,49, p-Wert = 0,0330	Geringer Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktdimension Endpunkt Operationalisierung	Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Sicherheit		
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE)</i>		
Übersicht zu unerwünschten Ereignissen (MOXIe Teil 2 RCT Woche 48; Safety Population)		
Mindestens 1 UE	n/N _{Placebo} = 52/52 (100,0 %); n/N _{Omaaveloxolon} = 51/51 (100,0 %) RR = 1,00 95 %-KI = 0,963; 1,038, p-Wert = 0,9924	Zusatznutzen nicht belegt
Mindestens 1 schweres UE	n/N _{Placebo} = 0/52 (0,0 %); n/N _{Omaaveloxolon} = 5/51 (9,8 %) RR = 11,21 95 %-KI = 0,636; 197,67, p-Wert = 0,0988	Zusatznutzen nicht belegt
Mindestens 1 schwerwiegendes UE	n/N _{Placebo} = 3/52 (5,8 %); n/N _{Omaaveloxolon} = 5/51 (9,8 %) RR = 1,70 95 %-KI = 0,428; 6,743, p-Wert = 0,4508	Zusatznutzen nicht belegt
Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (MOXIe Teil 2 RCT; Safety Population)		
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (mild/ moderat)</i>	n/N _{Placebo} = 21/52 (40,4 %); n/N _{Omaaveloxolon} = 34/51 (66,7 %) RR = 1,65 95 %-KI = 1,125; 2,421, p-Wert = 0,0103	Zuungunsten von Omaaveloxolon
Übelkeit	n/N _{Placebo} = 7/52 (13,5 %); n/N _{Omaaveloxolon} = 17/51 (33,3 %) RR = 2,48 95 %-KI = 1,123; 5,461, p-Wert = 0,0246	Zuungunsten von Omaaveloxolon
Abdominalschmerz	n/N _{Placebo} = 3/52 (5,8 %); n/N _{Omaaveloxolon} = 11/51 (21,6 %) RR = 3,74 95 %-KI = 1,107; 12,62, p-Wert = 0,0337	Zuungunsten von Omaaveloxolon
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (mild/ moderat)</i>	n/N _{Placebo} = 7/52 (13,5 %); n/N _{Omaaveloxolon} = 16/51 (31,4 %) RR = 2,33 95 %-KI = 1,047; 5,186, p-Wert = 0,0381	Zuungunsten von Omaaveloxolon
<i>Untersuchungen (mild/ moderat)</i>	n/N _{Placebo} = 8/52 (15,4 %); n/N _{Omaaveloxolon} = 27/51 (52,9 %) RR = 3,44 95 %-KI = 1,730; 6,847, p-Wert = 0,0004	Zuungunsten von Omaaveloxolon

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktdimension Endpunkt Operationalisierung	Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Alanin-Amino- transferase erhöht	n/N _{Placebo} = 1/52 (1,9 %); n/N _{Omaveloxolon} = 19/51 (37,3 %) RR = 19,37 95 %-KI = 2,69; 139,39, p-Wert = 0,0032	Zuungunsten von Omaveloxolon
Aspartat-Amino- transferase erhöht	n/N _{Placebo} = 1/52 (1,9 %); n/N _{Omaveloxolon} = 11/51 (21,6 %) RR = 11,22 95 %-KI = 1,502; 83,74, p-Wert = 0,0184	Zuungunsten von Omaveloxolon
Abkürzungen: 9-HPT: 9 Hole Peg Test; 25-FTWT: 25 Foot Timed Walk Test; CGI-C: Clinical Global Impression of Change; FA-ADL: Friedreich Ataxia-Activities of Daily Living; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mFARS: Modified Friedreich Ataxia Rating Scale; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SG: Subgruppe.		

Morbidität**Krankheitsschwere (mFARS)***Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS*

Die Modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS) zur Erhebung der Krankheitsschwere und entsprechend dem Krankheitsfortschritt der FA ist der zentrale Endpunkt zur Einschätzung des Behandlungseffekts von Omaveloxolon. Sie misst die körperliche Funktion von Patient*innen mittels verschiedener Funktionstests in den vier Domänen: Bulbäre Funktion, Koordination der oberen Extremitäten, Koordination der unteren Extremitäten und aufrechte Stabilität. Auf der validierten Skala von 99 Punkten schreiten Betroffene im natürlichen Verlauf der FA jährlich durchschnittlich um 1,9 Punkte voran (mittlerer Progress über 5 Jahre und über alle Altersgruppen hinweg, erhoben in der FA-COMS, siehe Modul 3.2.1). Bereits 1 Punkt Verschlechterung auf der mFARS kann für die Patient*innen z. B. den Verlust der Sprachfähigkeit oder Verlust der Geh- und Stehfähigkeit bedeuten. Beispielsweise werden stark betroffene FA-Patient*innen im Durchschnitt 11 Jahre nach der Diagnose rollstuhlpflichtig, was bereits durch eine Verschlechterung um einen Punkt im Subscore „Gang“ (E7) der Subdomäne „aufrechte Stabilität“ des mFARS sichtbar ist. Jegliche Verlangsamung der Progression, die zu einem längeren Rollstuhl-unabhängigen Leben führt, stellt somit auch einen klinisch relevanten Nutzen dar.

In der ITT-Population der dargestellten Studien sind auch Patient*innen eingeschlossen, welche an der Fußdeformität Pes cavus leiden (19,4 %). Diese Fußdeformität kann insbesondere in den Subskalen „Lower Limb Coordination“ und „Upright Stability“ zu methodischen Schwierigkeiten bei der Erhebung der mFARS führen, welche das Ergebnis verzerren können. Für eine unverzerrte Einschätzung des Behandlungseffekts werden daher für den mFARS zusätzlich die Ergebnisse des Full Analysis Sets (FAS) unter Ausschluss der Patient*innen mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Pes cavus dargestellt. Dieses Vorgehen wurde a priori definiert und geschieht rein auf Basis der methodisch eingeschränkten Aussagekraft der dargestellten Analysen. Es bleibt festzuhalten, dass die Verzerrung der mFARS-Ergebnisse bei Patient*innen mit Pes cavus allein der Testung geschuldet sind, da sich aus medizinischer und pathophysiologischer Sicht der Wirkungsgrad der Omaveloxolon-Therapie nicht nennenswert in den beiden Patient*innen-Gruppen (mit/ohne Pes cavus-Ausprägung) unterscheiden sollte. In der ITT-Population verringerte sich der mFARS-Wert zu Woche 48 unter der Behandlung mit Omaveloxolon um durchschnittlich 1,08 Punkte (SE = 0,647; 95 %-KI = [-2,37; 0,20]), das entspricht einer klinischen Verbesserung. Unter der Behandlung mit Placebo erhöhte sich der mFARS-Wert im Mittel um 0,84 Punkte (SE = 0,605; 95 %-KI = [-0,36; 2,05]), was wiederum einer Verschlechterung entspricht. Patient*innen, die eine Behandlung mit Omaveloxolon erhalten haben, zeigten somit nach 48 Wochen im Vergleich zur Baseline mit einer LS-Mean Differenz von -1,93 Punkten in der mFARS (SE = 0,895; 95 %-KI = [-3,70; -0,15]; p = 0,0342) einen statistisch signifikant langsameren Krankheitsprogress im Vergleich zum Kontrollarm.

In der FAS-Population verringerte sich zu Woche 48 der mFARS-Wert unter der Behandlung mit Omaveloxolon um durchschnittlich 1,55 Punkte (SE = 0,689; 95 %-KI = -2,93; -0,18]), was einer klinischen Verbesserung entspricht. Unter der Behandlung mit Placebo erhöhte sich der mFARS-Wert im Mittel um 0,85 Punkte (SE = 0,640; 95 %-KI = [0,43; 2,13]), was einer klinischen Verschlechterung entspricht. Damit zeigten die mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen nach 48 Wochen im Vergleich zur Baseline mit einer LS-Mean Differenz von -2,40 Punkten (SE = 0,956; 95 %-KI = [-4,31; -0,50]; p = 0,0141) ebenfalls einen statistisch signifikant langsameren Krankheitsprogress im Vergleich zum Kontrollarm.

In diesem ersten Therapiejahr verbessern sich die FA-Patient*innen unter der Omaveloxolon-Behandlung somit auf der mFARS und es kommt, entgegen des natürlichen Krankheitsverlaufes zu einer Stabilisierung des Krankheitsbildes. Im weiteren Verlauf (nach 144 Wochen OLE) zeigte in der ITT-Population die frühe Omaveloxolon-Therapiestartgruppe in der Delayed-Start vs. Early-Start Analyse eine numerisch langsamere Krankheitsprogression gegenüber der späten Omaveloxolon-Therapiestartgruppe (ehemalige Placebo-Gruppe), LS-Mean Differenz von 2,21 Punkten, (SE = 1,367; 95 %-KI = [-4,90; 0,48]; p = 0,1069). In der FAS-Population zeigte sich mit einer LS-Mean Differenz von 2,58 Punkten (SE = 1,468; 95 %-KI = [-5,47; 0,31]; p = 0,0796) ein noch deutlicherer Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen. Der positive Behandlungseffekt durch den frühen Therapiebeginn mit Omaveloxolon bleibt entsprechend erhalten und wird von der 1 Jahr später beginnenden Omaveloxolon Therapiegruppe nicht mehr aufgeholt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

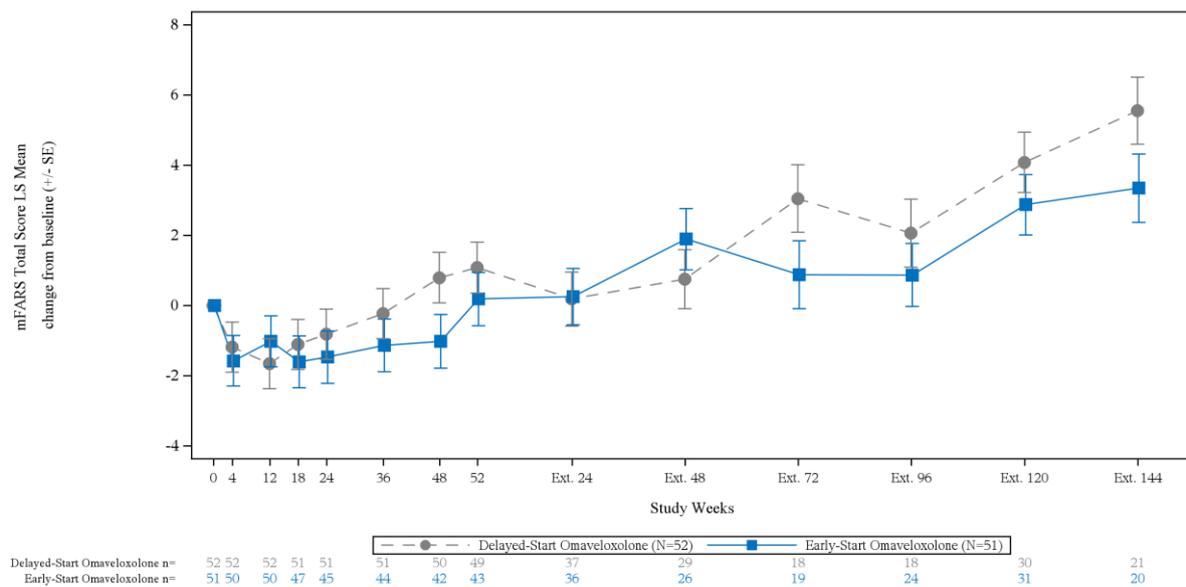


Abbildung 4-1: Verlaufskurve für die durchschnittliche absolute Veränderung in der mFARS im Vergleich zur Baseline der ITT-Population aus der OLE-Phase mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Diese Ergebnisse werden zusätzlich gestützt durch eine Propensity Score Matching Analyse, bei der der Verlauf der Krankheitsschwere in der MOXie Extension Population in einem indirekten Vergleich mit einer natürlichen Verlaufskohorte aus der FA-COM Studie (Matched FA-COMS Population) gegenübergestellt wurde. Vor dem Hintergrund des durchschnittlichen natürlichen jährlichen Progresses von 1,9 Punkten in der mFARS, zeigte sich mit einer LS-Mean Differenz von -3,61 Punkten (SE = 0,9263; p = 0,0001) nach 3 Jahren unter Behandlung mit Omaveloxolon eine um 55 % verlangsamte Progression im Vergleich zu der natürlichen Verlaufskohorte. Demnach kommt es nach der beobachteten Stabilisierung des Krankheitsbildes im ersten Therapiejahr zu einer signifikanten Verlangsamung der Krankheitsprogression im Vergleich zum natürlichen Verlauf der mFARS-Entwicklung in der FA-COMS.

Für Patient*innen die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, stellt sich diese Verlangsamung der Krankheitsprogression durch Omaveloxolon noch deutlicher dar: Mit einer LS-Mean Differenz von 2,70 Punkten (SE = 1,283; 95 %-KI = [-5,26; -0,14]; p = 0,0392) zeigte sich in dieser Patientenpopulation nach 48 Wochen im Vergleich zur Baseline eine statistisch signifikant geringere Krankheitsprogression der Omaveloxolon-Gruppe im Vergleich zum Kontrollarm (vgl. -1,93 Punkte in der Gesamtpopulation).

*Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr)*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der durchschnittliche jährliche Progress von FA-Patient*innen beträgt 1,9 Punkte auf der mFARS (mittlerer Progress über 5 Jahre und über alle Altersgruppen hinweg, erhoben in der FA-COMS, siehe Modul 3.2.1). Dieser evidenzbasierte Wert wurde a priori als Schwellenwert definiert, um die klinische Relevanz des Behandlungseffekts in der FA einschätzen zu können. Als Responder gelten entsprechend jene Patient*innen, welche den mittleren natürlichen Progress von 1,9 Punkten auf der Skala des mFARS unterschreiten (Verschlechterung um $\geq +1,9$ Punkte).

Im Jahr 2020 schlug das IQWiG eine generische Minimal Important Difference (MID) von 15 % der Gesamtskala für alle derartigen skalen-basierten Fragebögen vor. Die Anwendung und Praxistauglichkeit dieser generischen MID ist allerdings zum Nachweis eines Zusatznutzens bei sehr langsam progredienten Erkrankungen wie der FA ungeeignet, da der Krankheitsfortschritt neurodegenerativer Erkrankungen im Regelfall nicht mehr rückgängig gemacht werden kann. Vielmehr liegt der Gewinn der entsprechenden Therapeutika darin, den Krankheitsprogress zu stoppen bzw. zu verlangsamen. 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 (15 Punkte). Ein derartiger Zeitraum bis zur erstmaligen Anerkennung eines tatsächlich klinisch relevanten (therapeutischen) Effekts bei einer schwerwiegenden Seltenen Erkrankung ist medizinisch nicht nachvollziehbar und im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie ethisch nicht vertretbar, weshalb die Biogen GmbH für die Responderanalyse im mFARS den Literatur-gestützten Wert von 1,9 Punkten der Skala heranzieht.

In der ITT-Population betrug der Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) zu Woche 48 28,6 % im Omaveloxolon-Arm und 42 % im Kontrollarm. Der mittlere natürliche Progress der FA ($= +1,9$ Punkte in der mFARS) wird somit in der ITT-Population bei 71,4 % der Patient*innen unter Omaveloxolon-Behandlung unterschritten, d.h. das Fortschreiten der Erkrankung wird klinisch relevant verlangsamt. Hier ergibt sich ein numerischer Vorteil gegenüber dem Kontrollarm (RR = 0,68 (95 %-KI = [0,37; 1,22], p = 0,1943)). Dieser zeigt sich innerhalb des Studienrahmens in deutlicherer Ausprägung auch für die Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind (RR = 0,48 (95 %-KI = [0,21; 1,08], p = 0,0767)).

Der Anteil an Patient*innen in der FAS-Population mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) zu Woche 48 betrug im Omaveloxolon-Arm 20,6 % und im Kontrollarm 43,9 %. Der durchschnittliche natürliche Progress von FA-Patient*innen wird somit bei 79,4 % der Betroffenen unter Omaveloxolon-Behandlung nicht erreicht, d.h. das natürliche Fortschreiten der Erkrankung wird klinisch relevant verlangsamt. Das relative Risiko liegt hier bei 0,47 (95 %-KI = [0,22; 0,99], p = 0,0464) und ist statistisch signifikant. Für Patient*innen in der FAS-Population die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Progressionsrate betroffen sind, zeigt sich dieser signifikant positive Behandlungseffekt von Omaveloxolon noch deutlicher (RR = 0,26 (95 %-KI = [0,09; 0,78], p = 0,0161)).

Im weiteren Verlauf der Behandlung zu Woche 144 betrug für die ITT-Population der Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) in der Gruppe, die durchgehend mit Omaveloxolon therapiert wurde, 20,0 %, während diese in der zuerst mit Placebo behandelten Gruppe bei 42,9 % lag. Hier liegt ein numerischer Vorteil für die früher beginnende Omaveloxolon-Therapiegruppe vor (RR = 0,47 (95 %-KI = [0,18; 1,26], p = 0,1344)). In der FAS-Population betrug der Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) zu Woche 144 der Early-Start Omaveloxolon-Gruppe 17,6 % und 46,7 % in der Delayed-Start Omaveloxolon-Gruppe. Das relative Risiko lag hier bei 0,38 (95 %-KI = [0,12; 1,21], p = 0,1006). Sowohl für die ITT-Population als auch in der FAS-Population konnte somit bestätigt werden, dass Patient*innen, welche die Studie MOXIE Teil 2 in der Placebo-Gruppe durchliefen (Delayed-Start), trotz anschließender Umstellung auf Omaveloxolon den erreichten Behandlungseffekt der kontinuierlich mit Omaveloxolon therapierten Patient*innen (Early-Start) über den gesamten Studienzeitraum der MOXIE OLE (144 Wochen) nicht aufholen konnten, während der initial beobachtete Behandlungseffekt erhalten blieb.

In der Gesamtschau zeigt sich für die Erhebung der Krankheitsschwere, dass eine Behandlung mit Omaveloxolon den natürlichen Progress der Erkrankung signifikant und klinisch relevant verlangsamen kann. Dies bedeutet für die Patient*innen einen längeren Erhalt von entscheidenden Körperfunktionen wie der Sprachfähigkeit, manueller Koordinationsfähigkeit oder der Fähigkeit zu gehen und zu stehen. Die Wirksamkeit von Omaveloxolon ist für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einer höheren Progressionsrate betroffen sind, im Zeitrahmen einer klinischen Studie besser darstellbar. Der Effekt der Verlangsamung der FA-Krankheitsprogression ist daher in dieser Subgruppe besonders ausgeprägt.

Für die Gesamtpopulation ergibt sich auf Grundlage der dargestellten Ergebnisse im Endpunkt Krankheitsschwere (mFARS) ein Hinweis für einen mindestens geringen Zusatznutzen. 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, ergibt sich ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Einschränkung in Alltagsaktivitäten (FA-ADL)

Einschränkung in Alltagsaktivitäten gemessen anhand FA-ADL

Der durchschnittliche jährliche Progress von FA-Patient*innen im FA-ADL, einem krankheitsspezifischen Fragebogen, der die Fähigkeit von FA-Patient*innen zur Ausführung von Alltagsaktivitäten erfasst, beträgt 0,4 Punkte. Dieser evidenzbasierte Wert kann entsprechend als Anhaltspunkt gesehen werden, um das Ausmaß des Behandlungseffekts in der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

FA einschätzen zu können. Unter der Behandlung mit Omaveloxolon im Vergleich zum Kontrollarm zeigte sich für die ITT-Population nach 48 Wochen mit einer LS-Mean Differenz im FA-ADL Fragebogen von -0,78 Punkten (SE = 0,582; 95 %-KI = [-1,93; 0,38]; p = 0,1865) eine numerisch geringere Verschlechterung der Einschränkung in Alltagsaktivitäten als im Kontrollarm. Dies entspricht einer Krankheitsverlangsamung, die über das Ausmaß der zu erwartenden, natürlich fortschreitenden Einschränkungen des ADL von etwa 0,4 Punkten pro Jahr hinausgeht.

Hier liegt insgesamt ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Omaveloxolon vor.

*Anteil der Patient*innen mit einer durchschnittlichen oder schnelleren Einschränkung in Alltagsaktivitäten ($\geq 0,4$ Punkte/ Jahr)*

Zum Ende der kontrollierten Phase in Woche 48 wurde in der ITT-Population eine durchschnittliche oder schnellere Einschränkung in Alltagsaktivitäten mit $\geq 0,4$ Punkten im FA-ADL-Gesamtskalenwert bei 23 Patient*innen (52,3 %) der Omaveloxolon-Gruppe und 33 Patient*innen (64,7 %) der Kontrollgruppe nachgewiesen, mit einem adjustierten relativen Risiko von 0,81 (95 %-KI = [0,57; 1,15]; p = 0,2348). Für Patient*innen die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, bestätigt sich dieser positive Behandlungseffekt von Omaveloxolon (RR = 0,77 (95 %-KI = [0,49; 1,20]; p = 0,2437)). Zu Woche 144 lag der Anteil Patient*innen mit einer durchschnittlichen oder schnelleren Einschränkung in Alltagsaktivitäten ($\geq 0,4$ Punkte/ Jahr) im FA-ADL-Gesamtskalenwert in der ITT-Population für die durchgehend mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen bei 17 (60,7 %) und für die später mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen bei 20 (74,1 %). Das daraus resultierende relative Risiko lag bei 0,83 (95 %-KI = [0,57; 1,20]; p = 0,3257). Der positive Behandlungseffekt von Omaveloxolon bleibt somit erhalten und kann durch eine später begonnene Therapie nicht mehr aufgeholt werden.

Hier liegt insgesamt ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Omaveloxolon vor.

Patientenberichteter Gesundheitszustand (PGI-C)

Patientenberichteter Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C

In der ITT-Population zeigte sich unter der Behandlung mit Omaveloxolon nach 48 Wochen im Vergleich zum Kontrollarm mit einer LS-Mean Differenz im Patient Global Impression of Change (PGI-C) von -0,56 (SE = 0,254; 95 %-KI = [-1,06; -0,06]; p = 0,0282) eine statistisch signifikant geringere Verschlechterung im patientenberichteten Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C als im Kontrollarm. Das bedeutet, die Patient*innen schätzten ihren Gesundheitszustand nach 48 Wochen kontrollierter Studienphase in der mit Omaveloxolon behandelten Gruppe insgesamt signifikant besser ein als in der Kontrollgruppe.

Hier liegt insgesamt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Omaveloxolon vor.

*Anteil der Patient*innen mit Verbesserung im Gesundheitszustand gemessen anhand PGI-C*

19 Patient*innen (43,2 %) zeigten eine klinisch relevante Verbesserung im PGI-C-Wert unter der Behandlung mit Omaveloxolon zur Woche 48. Die entsprechende Anzahl der Patient*innen innerhalb des Kontrollarms lag bei 13 (25,5 %) (RR = 1,69 (95 %-KI = [0,95; 3,01]; p = 0,0754)). Für Patient*innen die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, war der Anteil an Patient*innen mit Verbesserung im PGI-C signifikant erhöht (RR = 2,86 (95 %-KI = [1,09; 7,49]; p = 0,0330)).

Hier liegt insgesamt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Omaveloxolon vor.

*Anteil der Patient*innen mit unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C*

Für die ITT-Population lag innerhalb des Omaveloxolon-Arms die Anzahl der Patient*innen mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Gesundheitszustands im PGI-C oder einem unveränderten Gesundheitszustand im PGI-C zu Woche 48 bei 31 (70,5 %), während die entsprechende Anzahl unter der Behandlung mit Placebo bei 28 Patient*innen (54,9 %) (RR = 1,28 (95 %-KI = [0,94; 1,75]; p = 0,1223). Für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, zeigte sich der positive Behandlungseffekt von Omaveloxolon in stärkerer Ausprägung (RR = 1,52 (95 %-KI = [0,91; 2,53]; p = 0,1067)).

Hier liegt insgesamt ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Omaveloxolon vor.

*Anteil der Patient*innen mit Verschlechterung im Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C*

Eine klinisch relevante Verschlechterung im PGI-C-Wert zeigten unter der Behandlung mit Omaveloxolon zur Woche 48 insgesamt 13 Patient*innen (29,5 %), während dieser Wert innerhalb des Kontrollarms bei 23 (45,1 %) Patient*innen lag (RR = 0,66 (95 %-KI = [0,38; 1,14]; p = 0,1345)). Für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, zeigte sich der positive Behandlungseffekt von Omaveloxolon in stärkerer Ausprägung (RR = 0,52 (95 %-KI = [0,24; 1,15]; p = 0,1073)).

Hier liegt insgesamt ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Omaveloxolon vor.

Für die Gesamtpopulation ergibt sich auf Grundlage der dargestellten Ergebnisse im Endpunkt Patientenberichteter Gesundheitszustand (PGI-C) ein Hinweis für einen mindestens geringen Zusatznutzen. 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, ergibt sich ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

Klinisch erhobener Gesundheitszustand (CGI-C)*Klinisch erhobener Gesundheitszustand gemessen anhand des CGI-C*

Bei der Erhebung des Clinical Global Impression of Change (CGI-C) bewerten die Prüffärzte den Gesundheitszustand der Patient*innen zu Beginn und zum Ende der Studie. Unter der Behandlung mit Omaveloxolon zeigte sich nach 48 Wochen im Vergleich zum Kontrollarm mit einer LS-Mean Differenz im CGI-C von -0,28 (SE = 0,187; 95 %-KI = [-0,65; 0,09]; $p = 0,1328$) eine numerisch geringere Verschlechterung im Gesundheitszustand gemessen anhand des CGI-C als im Kontrollarm.

Hier liegt insgesamt ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Omaveloxolon vor.

*Anteil der Patient*innen mit Verbesserung im Gesundheitszustand gemessen anhand CGI-C*

Insgesamt 18 Patient*innen (40,9 %) der Omaveloxolon-Gruppe wurde eine klinisch relevante Verbesserung des Gesundheitszustands gemessen anhand des CGI-C zur Woche 48 attestiert, die entsprechende Anzahl der Patient*innen innerhalb des Kontrollarms lag bei 15 (30,0 %) (RR = 1,36 (95 %-KI = [0,79; 2,36]; $p = 0,2709$)). Für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, bestätigte sich der positive Behandlungseffekt von Omaveloxolon (RR = 1,37 (95 %-KI = [0,64; 2,91]; $p = 0,4196$)).

Hier liegt insgesamt ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Omaveloxolon vor.

*Anteil der Patient*innen unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand gemessen anhand des CGI-C*

Innerhalb des Omaveloxolon-Arms lag die Anzahl der Patient*innen mit einer als klinisch relevant eingestuften Verbesserung oder einem unveränderten Gesundheitszustand im CGI-C zu Woche 48 bei 34 (77,3 %), während die entsprechende Anzahl unter der Behandlung mit Placebo bei 33 Patient*innen (66,0 %) lag (RR = 1,17 (95 %-KI = [0,91; 1,51]; $p = 0,2241$)). Für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, bestätigte sich der positive Behandlungseffekt von Omaveloxolon (RR = 1,35 (95 %-KI = [0,88; 2,07]; $p = 0,1716$)).

Hier liegt insgesamt ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Omaveloxolon vor.

*Anteil der Patient*innen mit Verschlechterung im Gesundheitszustand gemessen anhand des CGI-C*

Eine klinisch relevante Verschlechterung im CGI-C-Wert unter der Behandlung mit Omaveloxolon wurde insgesamt 10 Patient*innen (22,7 %) attestiert. Innerhalb des Kontrollarms lag der Wert bei 17 (34,0 %) Patient*innen (RR = 0,67 (95 %-KI = [0,34; 1,30]; $p = 0,2348$)). Für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, bestätigte sich der positive Behandlungseffekt von Omaveloxolon (RR = 0,53 (95 %-KI = [0,21; 1,32]; p = 0,1732)).

Hier liegt insgesamt ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Omaveloxolon vor.

Weitere sekundäre Endpunkte

Im Rahmen der MOXIE-Studien wurden zusätzlich zur mFARS der 9-Hole Peg Test, der 25-Foot Timed Walk Test, die Häufigkeit von Stürzen, der Peak Work Maximal Exercise Test und der SF-36 als weitere sekundäre Endpunkte erhoben.

Dabei zeigte sich in der ITT-Population nach 48 Wochen im 9-Hole Peg Test, im 25-Foot Timed Walk Test und Peak Work Maximal Exercise Test kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, während bei der Häufigkeit von Stürzen ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Omaveloxolon vorliegt. Für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, zeigten sich innerhalb von 48 Wochen keine wesentlichen Unterschiede zur ITT-Population. Im SF-36 Fragebogen zur Lebensqualität zeigten sich keine signifikanten Nachteile für die mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen im Vergleich zum Kontrollarm.

Da die FA eine kontinuierlich, allerdings langsam voranschreitende Erkrankung ist, ist insbesondere im Rahmen vertretbarer kontrollierter klinischer Studien ein hoch spezifisches Erhebungsinstrument zum Nachweis des Behandlungseffekts notwendig. Mit weniger spezifischen Endpunkten kann entsprechend über den Studienzeitraum kein signifikanter Behandlungseffekt abgebildet werden. Die mFARS ist eine spezifisch für das Krankheitsbild der FA entwickelte und validierte Skala zur präzisen und verlässlichen Erhebung der Krankheitsschwere und stellt somit im vorliegenden Anwendungsgebiet von Omaveloxolon den maßgeblichen Endpunkt zur Feststellung eines Behandlungseffektes dar.

Sicherheit

Im klinischen Entwicklungsprogramm von Omaveloxolon wurde ein günstiges Sicherheits- und Tolerabilitätsprofil beobachtet. Sowohl beim Auftreten schwerer, schwerwiegender UE und jener UE, die zum Therapieabbruch führten, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Omaveloxolon-Arm und dem Kontrollarm. Bei vier Patient*innen (7,8 %) im Omaveloxolon-Arm führte ein TEAE zum Abbruch der Studienmedikation (ventrikuläre Tachykardie, Rosazea, ALT/AST-Erhöhung und Muskelspasmen) im Vergleich zu zwei Patient*innen (3,8 %) im Placebo-Arm (Vorhofflimmern and Erythrose).

Signifikante Unterschiede zuungunsten von Omaveloxolon zeigten sich in vereinzelt UEs innerhalb drei verschiedener Systemorganklasse (SOC):

SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (40,4 % Placebo vs. 66,7 % Omaveloxolon; RR = 1,65 (95 %-KI = [1,125; 2,421]; p = 0,0103)): Keine der berichteten UEs in der SOC

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

„Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ führte zu einem Abbruch der Studienmedikation. Für die Mehrheit der Patient*innen (29/34) waren die berichteten UEs innerhalb dieser SOC nach erstmaligem Auftreten transient und sind innerhalb weniger Tage abgeklungen (Median = 4 Tage). Die dieser SOC zugehörigen Preferred Terms (PT) waren „Übelkeit“ (13,5 % Placebo vs. 33,3 % Omaveloxolon; RR = 2,48 (95 %-KI = [1,123; 5,461]; p = 0,0246)) und „Abdominalschmerz“ (5,8 % Placebo vs. 21,6 % Omaveloxolon; RR = 3,74 (95 %-KI = [1,107; 12,622]; p = 0,0337)). Das UE „Übelkeit“ dauerte bei der Mehrheit der betroffenen Patient*innen (15 von 17) nach erstmaligem Auftreten im Median 11 Tage an. Das UE „Abdominalschmerz“ ist bei 9 der 11 betroffenen Patient*innen nach erstmaligem Auftreten im Median nach 2 Tagen abgeklungen. Die UEs innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ waren nicht schwerwiegend und können als gut handhabbare, transient auftretende unerwünschte Ereignisse angesehen werden, die keine nachhaltigen Auswirkungen auf die Fortsetzung der Omaveloxolon-Therapie haben.

Signifikante Unterschiede zeigten sich auch in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (13,5 % Placebo vs. 31,4 % Omaveloxolon; RR = 2,33 (95 %-KI = [1,047; 5,186]; p = 0,0381). In beiden Studienarmen gab es jeweils einen Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines UEs innerhalb dieser SOC. Sowohl in der Placebo- als auch in der Omaveloxolon-Gruppe lag die durchschnittliche Zeit bis zum Abklingen dieser Nebenwirkungen nach Erstauftreten bei der Mehrheit der betroffenen Patienten bei ca. 6-7 Wochen. Die UEs innerhalb der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ waren nicht schwerwiegend und sind als transient auftretende unerwünschte Ereignisse anzusehen, die keine nachhaltigen Auswirkungen auf die Fortsetzung der Omaveloxolon-Therapie haben.

Außerdem war der Anteil an Patient*innen mit UEs der SOC „Untersuchungen“ signifikant erhöht (15,4 % Placebo vs. 37,3 % Omaveloxolon; RR = 3,44 (95 %-KI = [1,730; 6,847]; p = 0,0004)), basierend auf den beiden PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ (1,9 % Placebo vs. 37,3 % Omaveloxolon; RR = 19,37 (95 %-KI = [2,692; 139,392]; p = 0,0032)) und „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ (1,9 % Placebo vs. 21,6 % Omaveloxolon; RR = 11,22 (95 %-KI = [1,502; 83,735]; p = 0,0184)). Die Behandlung mit dem Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2)-Aktivator Omaveloxolon kann hier aufgrund der pharmakologischen Wirkung zu einer vorübergehenden asymptomatischen Erhöhung von ALT und AST führen, die nicht mit einer zugrundeliegenden Leberschädigung assoziiert ist (siehe Modul 2.1.2). Entsprechend stehen diese Ergebnisse wahrscheinlich mit der Nrf2-bezogenen Wirkung in Zusammenhang. Von den Patient*innen mit einer beobachteten Erhöhung von AST/ALT-Werten (n=19) führte dieses UE in einem Fall zu einem Abbruch der Studienmedikation. Die Erhöhungen in ALT/AST waren asymptomatisch und stand nicht in Verbindung mit einer Erhöhung des Gesamt-Bilirubins. Keine der Studienpatient*innen entsprach den Hy's law-Kriterien, die als grundsätzliche Risikoeinschätzung einer schweren Medikamenten-induzierten Leberschädigung dienen. Die Überwachung der ALT/AST-Werte wird in der Fachinformation entsprechend festgelegt. Durch eine engmaschige Überwachung der ALT/AST-Werte ist dieses unerwünschte Ereignis gut handhabbar und ermöglicht eine Weiterführung der Omaveloxolon-Therapie unter Einhaltung der zu beachtenden Grenzwerte. Für die Subgruppen GAA-Repeat-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Länge ≥ 675 und < 675 wird keine separate Betrachtung der Sicherheitsendpunkte herangezogen.

In der Gesamtschau der sicherheitsbezogenen Endpunkte zeigten sich in den zentralen Erhebungen zu Therapieabbrüchen und schwerwiegenden Nebenwirkungen keine signifikanten Nachteile durch die Behandlung mit Omaveloxolon. Die vereinzelt vermehrt aufgetretenen UEs im Omaveloxolon-Arm waren vorübergehend, gut behandelbar und wurden in keinem Fall als schwer oder schwerwiegend eingestuft. Zudem erfuhren die behandelten Patient*innen durch diese UEs keine Verschlechterung der Lebensqualität, was anhand der in beiden Studienarmen stabil bleibenden Werte im SF-36 deutlich wird. Der Anteil der UE-bedingten Therapieabbrüche war gering. Vor dem Hintergrund dieser Datenlage zur Sicherheit sowie der Schwere der Erkrankung besitzt Omaveloxolon ein günstiges Nebenwirkungsprofil.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Skyclarys™ wird angewendet zur Behandlung der FA bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die FA ist eine seltene, neurodegenerative, multisystemische Erkrankung, die durch einen fortschreitenden Verlust von motorischen und koordinativen Fähigkeiten charakteristisch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gekennzeichnet ist. Derzeit steht betroffenen Patient*innen lediglich das bestmögliche Management ihrer Symptome zur Verfügung. Diese rein supportive Therapie kann das unaufhaltsame Fortschreiten der Erkrankung allerdings nicht verhindern oder verlangsamen.

Der symptomatische Krankheitsfortschritt ist im Vergleich zu vielen anderen neurodegenerativen Erkrankungen zwar langsamer, jedoch unabwendbar. Um die Krankheitsschwere und den kontinuierlichen Progress der Betroffenen präzise und verlässlich zu bestimmen, wurde die mFARS als spezifische Skala für das Krankheitsbild der FA entwickelt. Auf dieser validierten Skala wurde der durchschnittliche natürliche jährliche Progress quantifiziert. Eine entsprechende Responderanalyse im Bezug zur durchschnittlichen natürlichen jährlichen Progression zeigte bereits nach 48 Wochen in der ITT-Population einen numerischen und in der FAS-Population einen signifikanten Vorteil für Omaveloxolon: Das natürliche jährliche Fortschreiten der Erkrankung wird signifikant und klinisch relevant verlangsamt. Bei Betrachtung der kontinuierlichen Veränderung des mFARS-Scores zeigte sich ebenfalls trotz des langsamen natürlichen Progresses bereits in der kontrollierten Studienphase ein signifikanter Vorteil. Die Ergebnisse der Delayed-Start vs. Early-Start Analyse aus der offenen Extensionsphase bestätigten, dass dieser positive Behandlungseffekt auch langfristig erhalten bleibt und von Patient*innen, die erst später mit Omaveloxolon behandelt werden, nicht mehr aufzuholen ist. Für Patient*innen bedeutet eine Behandlung mit Omaveloxolon somit einen längeren Erhalt von entscheidenden Körperfunktionen wie der Sprachfähigkeit, manueller Koordinationsfähigkeit oder der Fähigkeit zu gehen und zu stehen. Dieser Effekt ist für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, nochmals ausgeprägter.

Diese Ergebnisse werden durch den von den Patient*innen selbstbeurteilten Gesundheitszustand unterstrichen. Hier ergab sich ein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Omaveloxolon, welcher durch die gleichgerichteten Ergebnisse der dargestellten Responderanalysen gestützt wird. Hier zeigte sich zudem bereits nach 48 Wochen ein signifikanter Behandlungseffekt in der entsprechenden Responderanalyse für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind. In Bezug auf die weiteren sekundären Endpunkte wird davon ausgegangen, dass aufgrund des langsamen Krankheitsfortschritts innerhalb der 48 Wochen kontrollierter Studienphase, einige nicht FA-spezifische Erhebungen bisher lediglich numerische Vorteile aufweisen. Entsprechend wird in Bezug auf die Wirksamkeit der tatsächliche therapeutische Effekt auf Basis der aktuellen Datenlage als mindestens gering für die Gesamtpopulation eingestuft. 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, ergibt sich hier entsprechend ein beträchtlicher therapeutischer Effekt. In der Gesamtschau der sicherheitsbezogenen Endpunkte zeigten sich in den zentralen Erhebungen zu Therapieabbrüchen und schwerwiegenden Nebenwirkungen keine signifikanten Nachteile durch die Behandlung mit Omaveloxolon. Die vereinzelt vermehrt aufgetretenen UEs im Omaveloxolon-Arm waren vorübergehend und gut behandelbar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Markteintritt von Skyclarys™ bietet Betroffenen mit FA ab 16 Jahren erstmals eine effektive, sichere und spezifisch für die Erkrankung zugelassene Therapieoption. Auf Basis der o.g. Datenlage, der Schwere der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs sieht die Biogen GmbH für die Gesamtpopulation **einen Hinweis für einen mindestens geringen Zusatznutzen**. 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, ergibt sich ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Gemäß dem in der Produktinformation angegebenen Anwendungsgebiet wird Omaveloxolon (Skyclarys™) angewendet zur Behandlung der Friedreich-Ataxie (FA) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Es stehen derzeit außer Skyclarys™ keine zugelassenen und wirksamen Optionen zur Behandlung der FA zur Verfügung. Die Therapie von betroffenen Patient*innen zielte daher bislang auf ein bestmögliches Management der auftretenden Symptome der Erkrankung ab, um den Patient*innen möglichst lange einen aktiven und selbstbestimmten Lebensstil zu ermöglichen. Diese supportive Therapie kann das unaufhaltsame Fortschreiten der Erkrankung nicht verhindern.

Zur Behandlung der neurologischen Symptome erhalten Patient*innen mit FA regelmäßig Physio- und Ergotherapie mit körperstärkenden Übungen, mit dem Ziel, Mobilität und Koordination längst möglich aufrechtzuerhalten. Zusätzlich zu den neurologischen Symptomen leiden die Patient*innen mit FA unter zahlreichen nicht-neurologischen, chronischen Komplikationen wie Kardiomyopathie, Diabetes mellitus, Skelettanomalien und Schlafapnoe. In späteren Stadien der FA können die Patient*innen nicht mehr selbstständig ohne kontinuierliche Unterstützung leben, zudem kann eine palliative Versorgung notwendig werden. Hierbei sind aufgrund der fortgeschrittenen Dysphagie häufig Modifikationen der Ernährung erforderlich, wie z. B. die Ernährung über eine nasogastrale oder PEG (perkutane endoskopische Gastrostomie-Sonde).

Die supportiven Behandlungen der FA-Begleiterkrankungen können die Symptome lindern, adressieren jedoch nicht die zugrundeliegenden Ursachen der Erkrankung und tragen daher nicht zur Verlangsamung der Krankheitsprogression bei. Daher besteht für FA-Patient*innen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ein hoher Bedarf für eine FA-spezifische Therapie, die erstmalig diese schwerwiegende Krankheit aufhalten bzw. relevant verlangsamen kann

Der Markteintritt von Skyclarys™ bietet Betroffenen mit FA erstmals eine effektive, sichere und spezifisch für die Erkrankung zugelassene Therapieoption. Für an FA erkrankte Patient*innen ab 16 Jahren besteht nun erstmalig die Möglichkeit, das stetige und unaufhaltsame Fortschreiten ihrer Erkrankung bedeutsam zu verlangsamen, und so ein weniger eingeschränktes und länger selbstständiges Leben zu führen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Skyclarys™ wird angewendet zur Behandlung der FA bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren.	967 (Unsicherheit nicht bezifferbar)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Skyclarys™ wird angewendet zur Behandlung der FA bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren.	Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie	Mindestens gering	967 (Unsicherheit nicht bezifferbar)
		Patient*innen mit Friedreich-Ataxie ab einem Alter von 16 Jahren mit einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675	Beträchtlich	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Skyclarys™ wird angewendet zur Behandlung der FA bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren.	327.000,03 € ⁵
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
Nicht zutreffend. ^b				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
b: Omaveloxolon ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer Seltenen Erkrankung, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der Fachinformation von Skyclarys™ entnommen.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Omaveloxolon sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Friedreich-Ataxie besitzt.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg Omaveloxolon (3 Hartkapseln zu je 50 mg) einmal täglich.

Eine durch Erbrechen verlorengegangene Dosis darf nicht durch eine zusätzliche Dosis ersetzt werden.

Wenn eine Dosis versäumt wird, soll die nächste Dosis am darauffolgenden Tag wie üblich eingenommen werden. Es darf keine doppelte Dosis eingenommen werden, um eine versäumte Dosis nachzuholen.

Dosisanpassungen bei Begleittherapie

Die empfohlenen Dosierungen bei gleichzeitiger Anwendung von Omaveloxolon mit starken oder moderaten Cytochrom-P450 (CYP) 3A4-Inhibitoren oder –Induktoren sind in Abschnitt 4.2 zusammengestellt.

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung aufgrund des Lebensalters erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) sollte die Dosis auf 100 mg einmal täglich reduziert und die Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden. Bei Auftreten von Nebenwirkungen ist eine Reduzierung der Dosis auf 50 mg einmal täglich zu erwägen.

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C) ist die Anwendung des Arzneimittels zu vermeiden.

Nierenfunktionsstörung

Der Einfluss einer mäßigen und schweren Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Omaveloxolon wurde nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Skyclarys bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Omaveloxolon soll auf nüchternen Magen mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Skyclarys-Kapseln sollten im Ganzen geschluckt werden

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungAminotransferasenanstieg

Die Behandlung mit Omaveloxolon in klinischen Studien bei Patienten mit FA war mit einem Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) und der Aspartat-Aminotransferase (AST) verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Während der Behandlung wurden bei 29,4 % der Patienten Aminotransferasenanstiege vom ≥ 3 -fachen der oberen Normgrenze (*upper limit of normal*; ULN) berichtet, wobei die höchsten Werte bei den meisten Patienten innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen auftraten. Nach den anfänglichen Anstiegen zeigten die Werte eine Tendenz zur Normalisierung.

Die ALT-, AST- und Bilirubinwerte sollen vor Beginn der Behandlung mit Omaveloxolon kontrolliert werden, in den ersten 3 Monaten der Behandlung monatlich und danach in regelmäßigen Abständen, wie es klinisch erforderlich ist. Wenn die ALT- oder AST-Werte auf $> 5 \times$ ULN ansteigen, muss Omaveloxolon sofort abgesetzt und die Leberfunktionstests baldmöglichst wiederholt werden. Wenn sich die auffälligen Laborwerte stabilisieren oder normalisieren, kann die Behandlung mit Omaveloxolon wieder aufgenommen werden. Wenn die ALT- oder AST-Werte auf $> 3 \times$ ULN ansteigen und der Bilirubin-Wert auf $> 2 \times$ ULN, muss Omaveloxolon sofort abgesetzt und die Leberfunktionstest wiederholt werden. Die Untersuchungen sind nach Bedarf fortzusetzen. Wenn sich die auffälligen Laborwerte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

stabilisieren oder normalisieren, kann die Behandlung mit Skyclarys wieder aufgenommen werden, wobei die Leberfunktion in angemessener Häufigkeit kontrolliert werden muss.

Arzneimittelwechselwirkungen

Omaveloxolon wird vorwiegend durch CYP3A4 verstoffwechselt (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren kann die systemische Exposition gegenüber Omaveloxolon deutlich erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren unvermeidlich ist, ist eine Reduktion der Omaveloxolon-Dosis mit entsprechender Überwachung in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2).

Die gleichzeitige Anwendung von Omaveloxolon mit starken oder moderaten CYP3A4-Induktoren kann die Exposition gegenüber Omaveloxolon deutlich herabsetzen (siehe Abschnitt 4.5), wodurch die Wirksamkeit von Omaveloxolon vermindert sein kann. Patienten, die mit Omaveloxolon behandelt werden, sollten darauf hingewiesen werden, die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren während der Einnahme von Omaveloxolon zu vermeiden. Es sind nach Möglichkeit andere Arzneimittel in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Lipidwertanomalien

Die Behandlung mit Omaveloxolon war mit Anstiegen des Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterins und Abnahmen des High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterins verbunden. Die Lipidwerte sollten vor Beginn der Behandlung mit Omaveloxolon überprüft und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung kontrolliert werden. Lipidwertanomalien sind gemäß den geltenden klinischen Leitlinien zu behandeln.

Anstieg des B-Typ natriuretischen Peptids (BNP)

Die Behandlung mit Omaveloxolon war mit Anstiegen des BNP-Werts verbunden, jedoch nicht mit einem gleichzeitigen Anstieg des Blutdrucks oder damit verbundenen Ereignissen wie Flüssigkeitsüberladung oder kongestive Herzinsuffizienz. In Studie 1 zeigten insgesamt 13,7 % der mit Skyclarys behandelten Patienten einen Anstieg des BNP gegenüber dem Ausgangswert sowie einen BNP-Wert über der oberen Normgrenze (100 pg/ml), verglichen mit 3,8 % der Patienten, die Placebo erhielten. Die Inzidenz von BNP-Anstiegen über 200 pg/ml lag bei 3,9 % der mit Skyclarys behandelten Patienten. Ob die BNP-Anstiege in Studie 1 mit Skyclarys zusammenhängen oder mit einer Herzerkrankung im Zusammenhang mit der FA ist noch unklar.

In einer Studie mit einer verwandten Substanz bei diabetischen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*, CKD) wurden bei den Patienten mit einer CKD in Stadium IV vermehrt Fälle von Herzinsuffizienz infolge Flüssigkeitsüberladung beobachtet. Ein BNP-Ausgangswert von > 200 pg/ml und eine vorausgegangene Hospitalisierung wegen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

kongestiver Herzinsuffizienz wurden bei Patienten mit einer CKD in Stadium IV als Risikofaktoren für Herzinsuffizienz identifiziert, jedoch nicht bei Patienten mit einer CKD in Stadium 3b.

Kardiomyopathie und Diabetes mellitus treten bei Patienten mit FA häufig auf. Der BNP-Wert muss vor Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung überwacht werden. Die Patienten sind auf die Anzeichen und Symptome einer mit Flüssigkeitsüberladung verbundenen kongestiven Herzinsuffizienz hinzuweisen, wie z. B. plötzliche Gewichtszunahme ($\geq 1,4$ kg in 1 Tag oder $\geq 2,3$ kg in 1 Woche), periphere Ödeme und Kurzatmigkeit. Wenn sich Anzeichen und Symptome einer Flüssigkeitsüberladung zeigen, muss der BNP- (oder NT-proBNP-) Wert überwacht und eine Behandlung entsprechend den geltenden klinischen Leitlinien eingeleitet werden. Die Behandlung mit Skyclarys ist während der Behandlung der Flüssigkeitsüberladung zu unterbrechen. Wenn die Flüssigkeitsüberladung nicht angemessen behandelt werden kann, ist die Behandlung mit Skyclarys zu beenden. Es wird dringend angeraten, Patienten mit kurz zurückliegender Hospitalisierung wegen Flüssigkeitsüberladung infolge von Grunderkrankungen wie Kardiomyopathie, Diabetesbedingter CKD in Stadium IV oder anderen Krankheitsfaktoren je nach klinischer Einschätzung häufiger zu überwachen.

Gewichtsabnahme

Die Behandlung mit Skyclarys war mit leichter Gewichtsabnahme verbunden. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie ihr Gewicht regelmäßig kontrollieren sollen. Bei einem unerklärlichen oder klinisch signifikanten Gewichtsverlust sind die Patienten eingehender zu untersuchen.