

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Omaveloxolon (Skyclarys™)

Biogen GmbH

Modul 3

*Behandlung der Friedreich-Ataxie (FA) bei
Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 15.03.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	17
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	20
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	24
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	26
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	27
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	28
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	34
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	36
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	37
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	39
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	44
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	45
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	47
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	47
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	49
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	49
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	59
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	60
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	60
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	63
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	63
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	63
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	65
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	66

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Durchschnittliche jährliche Veränderung des mFARS-Scores im natürlichen Krankheitsverlauf der FA nach Patel et al.	16
Tabelle 3-2: Prävalenz der FA in Europa.....	22
Tabelle 3-3: Bestimmung der FA-Prävalenz in Deutschland.....	23
Tabelle 3-4: Berechnung der Anzahl von Patient*innen in der Zielpopulation von Omaveloxolon.....	24
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	25
Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl von GKV-Patient*innen in der Zielpopulation von Omaveloxolon.....	25
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	26
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	35
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	36
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	37
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	38
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	40
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	42
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	43
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	45
Tabelle 3-16: Empfohlene Dosisanpassungen für Omaveloxolon bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren.....	50
Tabelle 3-17: Nebenwirkungen.....	56
Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken.....	61
Tabelle 3-19: Zusammenfassung geplanter zusätzlicher Pharmakovigilanz-Aktivitäten.....	61
Tabelle 3-20: Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsaktivitäten nach Sicherheitsbedenken.....	62
Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	65

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Durchschnittliche jährliche Veränderung des mFARS-Scores im natürlichen Krankheitsverlauf der FA.....	17
Abbildung 3-2: Grafische Darstellung der Prävalenz der FA in Europa (nach Quellen aus Tabelle 3-2)	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
APU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT ₂	Angiotensin 2
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Fläche unter der Kurve
AVP	Apothekenabgabepreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
BSC	Best-Supportive-Care
CKD	Chronic kidney disease
CYP	Cytochrom-P450
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EFACTS	European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FA	Friedreich-Ataxie
FA-COMS	Friedreich Ataxia Clinical Outcome Measures Study
FARS	Friedreich Ataxia Rating Scale
FRDA	Friedreich-Ataxie
FXN	Frataxin
GAA	Guanin-Adenin-Adenin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

Abkürzung	Bedeutung
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAP	Herstellerabgabepreis
HDL	High Density Lipoprotein
ICARS	International Cooperative Ataxia Rating Scale
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LDL	Low Density Lipoprotein
mFARS	Modified Friedreich Ataxia Rating Scale
mg	Milligramm
MR-Pro-ANP	Midregional pro-atrial natriuretic peptide
MRT	Magnetresonanztomographie
Nrf2	Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2
NT	N-Terminal
OLE	Open-Label Extension
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie-Sonde
pg	Pikogramm
PSUR	Periodic safety update report
RCT	Randomized Controlled Trial
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
SARA	Scale for the Assessment and Rating of Ataxia
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
ULN	Upper limit of normal
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Omaveloxolon (Skyclarys™) ist zugelassen zur Behandlung der Friedreich-Ataxie (FA) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren. Durch die EU-Zulassung am 09.02.2024 konnte bereits die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität von Omaveloxolon belegt werden (1-3).

Am 27. Juni 2018 erhielt Omaveloxolon den Status als Arzneimittel für Seltene Erkrankungen (Orphan Designation) für die Behandlung der FA (4). Dieser Status wurde im Rahmen der Zulassung bestätigt (1-3). Als Orphan Drugs gelten solche Arzneimittel, die zur Diagnose, Verhütung oder Behandlung einer Seltenen Erkrankung bestimmt sind, die bei höchstens 5 von 10.000 Personen auftritt und die daher der gesonderten Förderung des Gesetzgebers unterliegen. Zur Anerkennung als Orphan Drug bedarf es gemäß Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 der Voraussetzung, dass bisher noch keine zufriedenstellende Behandlung der betreffenden Erkrankung zugelassen worden ist oder, dass das betreffende Arzneimittel von erheblichem Nutzen für den betroffenen Personenkreis ist.

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. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, gemäß 5. Kapitel § 12, Nummer 1 der G-BA Verfahrensordnung nachzuweisen.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Omaveloxolon wird auf der Grundlage der Phase 2-Studie MOXIE-Teil 2 bestimmt, welche zusätzlich durch Daten einer integrierten Analyse gestützt wird. Diese Analyse vergleicht in einem weiterhin gegenüber der Randomized Controlled Trial (RCT)-Behandlung verblindetem Studiendesign eine frühe (ehemaliger Omaveloxolon-Arm der RCT-Phase) und eine späte Gabe (ehemaliger Placebo-Arm: Omaveloxolon-Behandlung erst innerhalb der Open Label Extension-Phase) von Omaveloxolon.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Beratungsanforderung 2022-B-214) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Omaveloxolon hat am 26. Oktober 2022 stattgefunden (5).

Die Bestimmung einer zVT für Omaveloxolon ist nicht notwendig, da der Nachweis für den medizinischen Nutzen bzw. Zusatznutzen von Orphan Drugs per Definition bereits durch die Zulassung als belegt gilt und lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen ist.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der

zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet von Omaveloxolon wurde der Produktinformation entnommen (1). Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA wurde durchgeführt. Der Nachweis für den medizinischen Nutzen bzw. Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt per Definition bereits durch die Zulassung als belegt (5).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). *Omaveloxolon (Skyclarys™) EPAR Produktinformation, Stand: 26.02.2024.* 2024.
2. Reata Ireland Limited. *Fachinformation: Omaveloxolon (Skyclarys™) Stand: Februar 2024.* 2024.
3. European Commission (EC). *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 09.02.2024 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Skyclarys - Omaveloxolon" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates.* 2024.
4. European Medicines Agency (EMA). *Omaveloxolon Public summary of opinion on orphan designation; Stand: 16.05.2023.* 2018.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2022-B-214, Datum des Gespräches: 26.10.2022.* 2022.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

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 (1).

Ätiologie und Pathophysiologie der Friedreich-Ataxie

Die FA ist eine seltene, erbliche, progredient-neurodegenerative Form der Ataxie, die primär durch einen fortschreitenden Verlust von motorischen und koordinativen Fähigkeiten, eine beeinträchtigte Lebensqualität und eine teils erheblich verkürzte Lebenserwartung gekennzeichnet ist (2-4).

FA entsteht durch autosomal-rezessiv vererbte Defekte im Gen *FXN*, das für Frataxin (FXN) kodiert, einem kleinen weitgehend mitochondrialen Protein (3). Betroffene Patient*innen weisen zwei krankheitsassoziierte Allele von *FXN* auf: Diese enthalten lange, sich wiederholende Guanin-Adenin-Adenin (GAA) Trinukleotide (Repeat-Expansionen) im ersten Intron, die sich negativ auf die transkriptionelle Expression und damit die Proteinsynthese von FXN auswirken (3, 5). Während die Länge der GAA-Trinukleotid-Wiederholungen im gesunden Zustand üblicherweise zwischen 6 und 32 Kopien liegt, weisen FA-assoziierte Allele in der Regel zwischen 200 und 1.700 dieser Wiederholungen auf (5, 6). Eine höhere Anzahl an Wiederholungen im kleineren Allel (GAA1) korreliert dabei mit einem früheren Einsetzen der Erkrankung, einer höheren Progressionsrate und einer häufigeren Ausprägung von Symptomen wie Kardiomyopathie und Skoliose (7, 8). In seltenen Fällen können bei einem pathogenen Allel auch inaktivierende Deletionen oder Punktmutationen in den proteinkodierenden Regionen des Gens vorliegen (6). Alle beschriebenen Genotypen führen zu einer verminderten Produktion von FXN und dem charakteristischen Phänotyp der FA (s.u.) (5, 6, 9, 10).

Die Vererbung von zwei krankheitsassoziierten Allelen führt zu einem folgenschweren Mangel an funktionellem FXN. Dies äußert sich vor allem in mitochondrialer Dysfunktion, bedingt durch eingeschränkte Biosynthese von Eisen-Schwefel-Clustern und eine verminderte mitochondriale Adenosintriphosphat-Produktion (ATP) (5, 6, 9-11). In der Folge kommt es zu einem mitochondrialen Eisenüberschuss, welcher zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und damit zu stark erhöhtem oxidativem Stress in den Zellen führt, welcher die Ursache für die auftretende zelluläre und neuronale Degeneration darstellt (12). Eine durch FXN-

Defizienz ausgelöste Aktivierung zellulärer Entzündungsmediatoren (z. B. erhöhte Expression von Tumornekrosefaktor- α und Interleukin-6) führt außerdem zu einem Zustand chronischer Inflammation, welcher die Zelle zusätzlich schädigt (13-15).

Zentral in der Pathogenese der FA ist die reduzierte Aktivität des Transkriptionsfaktors Nrf2 (nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2) (16, 17). Die wichtigsten Funktionen von Nrf2 bestehen in der Aufrechterhaltung der Eisenhomöostase der Zellen und der Steuerung von antioxidativen Prozessen, d.h. insgesamt der Reduzierung von oxidativem Stress (14, 18). Es konnte gezeigt werden, dass ein Mangel an FXN einen Nrf2-Mangel auf transkriptioneller und Proteinebene bewirkt (17-19). Die für FA charakteristische reduzierte Aktivität von Nrf2 verstärkt daher die Sensitivität und Vulnerabilität der Zellen für den bereits durch den direkten FXN-Mangel verursachten oxidativen Stress zusätzlich (14). Das auf FXN- und Nrf2-Mangel basierende chronische Zusammenspiel aus mitochondrialer Dysfunktion, Eisenakkumulation und oxidativem Stress führt somit schlussendlich zu der für die FA charakteristischen, progredienten zellulären Degeneration und folglich zu typischen Symptomen wie einer sich stetig verschlechternden Ataxie (20, 21).

Von dieser Degeneration betroffen sind vor allem mitochondrienreiche Gewebe, in welchen unter physiologischen Bedingungen FXN erhöht exprimiert ist (10, 22). Zu diesen Geweben zählen Teile des Zentralnervensystems (ZNS) wie die posterioren Säulen, die spinocerebellären und die kortikospinalen Bahnen des Rückenmarks, der Nucleus gracilis, der Nucleus cuneatus, der Nucleus dorsalis und der Nucleus dentatus, sowie Teile des peripheren Nervensystems (PNS) wie periphere sensorische Nerven und dorsale Wurzelganglien (11). Die Degeneration dieser neuronalen Systeme führt in der Folge u. a. zu einem Mangel an sensorischen Signalen für das Kleinhirn, dem Teil des Gehirns, welcher die Koordination willkürlicher Bewegungen steuert. Zudem ergibt sich ein Verlust von Empfindungen und Reflexen durch die Störung des propriozeptiven Signalwegs, also einer gestörten Wahrnehmung des eigenen Körpers nach dessen Lage im Raum, den Stellungen von Kopf, Rumpf und Gliedmaßen zueinander sowie deren Veränderungen als Bewegungen mitsamt dem Empfinden für Schwere, Spannung, Kraft und Geschwindigkeit (23). Weitere Gewebe, die von diesen degenerativen Prozessen betroffenen sind, umfassen Pankreas, Leber, Herz und Skelettmuskulatur (5). Durch die fortschreitende Schädigung der Zellen in den genannten Geweben ergibt sich in der Folge der für die FA charakteristische multisystemische Symptomkomplex aus fortschreitender Ataxie, Koordinationsschwierigkeiten, Spastizität, orthopädischen Beschwerden, Kardiomyopathie und Diabetes mellitus (4, 24).

Symptomatik und Krankheitslast der Friedreich-Ataxie

FA ist primär eine neurologische Erkrankung, deren Multisystemcharakter jedoch erheblich zu Krankheitslast, Verlauf, Morbidität und Mortalität beiträgt. In der Regel treten die Symptome bei Patient*innen mit FA erstmals zwischen dem 5. und 20. Lebensjahr auf, das Alter bei Krankheitsbeginn liegt im Mittel zwischen 10 und 15 Jahren (2, 4, 25). Das klinische Bild ist komplex und heterogen: Etwa 9 - 14 % der FA-Fälle verlaufen atypisch. Zu den atypischen Verlaufsformen zählt das Vorliegen einer FA mit erhaltenen Reflexen sowie das Einsetzen der Erkrankung nach dem 25. Lebensjahr (Late-Onset FA) bzw. dem 39. Lebensjahr (Very Late-

Onset FA, äußerst selten) (26). Eine frühere erste Manifestation der Symptome ist häufig mit einem schnelleren Fortschreiten assoziiert. Die Erkrankung verläuft stets progredient und schränkt das Leben der Betroffenen erheblich ein (27-29).

Neurologische Symptome

FA führt bei Betroffenen zunächst zu einer charakteristischen fortschreitenden sensorischen Neuropathie sowie einer zerebellären Degeneration. Diese äußern sich in typischen ataktischen Symptomen wie Gleichgewichtsstörungen, Störungen der Haltungsstabilität, dem Verlust der Gehfähigkeit sowie der Beeinträchtigung der Koordination der oberen Gliedmaßen. Im Verlauf der Erkrankung setzt außerdem eine pyramidale Degeneration ein, welche sich vor allem in Muskelschwäche, langsamen Bewegungen und Spastizität manifestiert (3-5). Mit dem Fortschreiten der Krankheit kommt es so zu einer progredienten Einschränkung der Feinmotorik sowie der Bulbusfunktion, was sich in zunehmenden Sprach- und Schluckstörungen äußert (4, 29). Diese können in der Folge zu Aspirationspneumonien führen, einer häufigen Todesursache bei Patient*innen mit FA (4). Symptome wie Blasenfunktionsstörungen, ausgeprägte Dysarthrie und der Verlust der Reflexe der unteren Gliedmaßen treten typischerweise später im Krankheitsverlauf auf (3, 4, 29). Bei Patient*innen, die bereits über 20 Jahre an FA leiden, kommt es zudem häufig zu einem Verlust der Seh- und Hörfähigkeit (24). Ein primäres Kennzeichen der FA und ein wichtiger Anhaltspunkt für einen klinisch bedeutsamen Progress ist der allmähliche Verlust der Gehfähigkeit (30). Mit dem Fortschreiten der Krankheit benötigen Patient*innen zunächst Mobilitätshilfen (z. B. Gehhilfen), bevor sie im Durchschnitt innerhalb von 15 Jahren nach Ausbruch der Erkrankung vollständig auf einen Rollstuhl angewiesen sind (4, 5, 30).

Nicht-neurologische Symptome

Weitere typische Symptome der FA umfassen Erkrankungen des Herzens, Diabetes mellitus, Skelettanomalien und Schlafapnoe, welche sich in der Regel konzentriert mit den neurologischen Symptomen verschlechtern (4, 24). Darüber hinaus zeigen Patient*innen mit FA eine beeinträchtigte Emotionserkennung, welche möglicherweise auf neuropsychologische Beeinträchtigungen zurückzuführen ist (31). Sie haben daher oft Schwierigkeiten, emotionale Zustände anderer zu interpretieren und ihre eigenen Emotionen sowohl verbal als auch nonverbal zu kommunizieren. Fast alle Patient*innen mit FA entwickeln in ihrem Leben eine Kardiomyopathie und beinahe 60 % der Patient*innen mit FA versterben an den Folgen dieser (32, 33). Kardiale Komplikationen wie plötzlicher Herztod und Herzversagen sind die am häufigsten berichteten Todesursachen bei Patient*innen mit FA (34). Frühe Anzeichen und das kritische Fortschreiten einer kardialen Dysfunktion sind bei Patient*innen mit FA nicht immer leicht zu erkennen, da die körperliche Belastbarkeit primär durch neuromotorische Symptome eingeschränkt ist (23, 34). Der häufigste kardiale Phänotyp bei Patient*innen mit FA ist eine hypertrophe Kardiomyopathie mit vermuteter diastolischer Dysfunktion, die in eine Phase der dilatativen Kardiomyopathie mit systolischer Dysfunktion und klassischer Herzinsuffizienz übergeht (23, 35). Häufig kommt es bei Betroffenen auch zu Arrhythmien, welche ebenfalls zu tödlichen Komplikationen führen können (26). Patient*innen mit früh einsetzender FA weisen oftmals eine schwerere kardiale Symptomatik auf und versterben häufig an den Folgen dieser kardialen Komplikationen. Unterschiede im klinischen Verlauf systolischer Kardiomyopathien

erschweren die Überwachung und das Einstellen der Patient*innen auf eine adäquate Therapie. So zeigt sich beispielsweise eine deutlich verminderte systolische Funktion oftmals erst kurz vor dem Tod von FA-Patient*innen (34).

Zusätzlich zu kardialen Symptomen kann bei Patient*innen mit FA ein Diabetes mellitus auftreten. Entsprechend kann es bei betroffenen Patient*innen zu diabetischen Komplikationen wie z. B. einer klinisch relevanten und zuweilen lebensbedrohlichen Ketoazidose mit Bauchschmerzen und Erbrechen kommen. Darüber hinaus sind Patient*innen oftmals von Skelettanomalien wie Skoliose und Fußfehlbildungen betroffen. Häufig ist hierbei ein Pes cavus (Hohlfuß) oder Pes equinovarus (Klumpfuß), welcher jeweils zu erheblichen Schmerzen sowie zusätzlichen Schwierigkeiten beim Stehen und Laufen führen kann (4, 36). Die Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe nimmt mit fortschreitender FA ebenfalls zu (3, 24).

Krankheitslast der Friedreich-Ataxie

Patient*innen, die mit FA leben, leiden unter einer chronischen, progredienten Krankheit, die mit schwerwiegenden Symptomen sowie einer zum Teil erheblich verkürzten Lebenserwartung einhergeht, und sich erheblich negativ auf ihre Lebensqualität auswirkt (4, 33). Alltägliche Aktivitäten wie Gehen, Sitzen, Sprechen, Schlucken, Anziehen, Körperpflege und die Zubereitung von Lebensmitteln fallen Betroffenen zunehmend schwerer, bis sie nicht mehr (selbstständig) möglich sind. Patient*innen mit FA müssen lebenslange und sich stetig verschlechternde Auswirkungen auf ihre Unabhängigkeit und Lebensqualität ertragen, während ihre Wahrnehmungsfähigkeit dabei weitgehend unverändert bleibt (4, 37). Viele Betroffene leiden daher unter Depressionen oder Angstzuständen (26). Darüber hinaus sind sie in der Erkennung von Emotionen beeinträchtigt, d. h. sie haben Schwierigkeiten, emotionale Zustände anderer zu interpretieren und ihre eigenen Emotionen zu kommunizieren (31). Sie berichten von Stimmungsschwankungen, überdurchschnittlich starken Gefühlen von Traurigkeit, Pessimismus, Wertlosigkeit und Reizbarkeit sowie Fatigue (38). In einer qualitativen Studie wurde festgestellt, dass sich die psychische Situation von Patient*innen insbesondere in den Übergangsphasen der Krankheit, z. B. im Jugend- und frühen Erwachsenenalter oder beim Verlust der Geh-, Hör- oder Sehfähigkeit stark verschlechtert. Weitere Übergänge, die sich erheblich auf das Selbstwertgefühl, das Sozialleben und die Zukunftsplanung auswirken, sind das Bemerkens neuer Symptome, die wachsende Angst vor Stürzen und Veränderungen des Mobilitätsstatus (39). Die FA führt zudem unausweichlich zur Abhängigkeit der betroffenen Patient*innen von einer Pflegeperson. Bei den Pflegepersonen handelt es sich häufig um Familienangehörige, die die psychische und finanzielle Belastung der Pflege tragen müssen (40).

In einer direkten Befragung von 145 Patient*innen mit FA und Pflegepersonen zu den Auswirkungen der Symptome der Erkrankung auf das tägliche Leben und die Lebensqualität gab die Mehrheit der Befragten an, dass der zunehmende Verlust der Unabhängigkeit durch Symptome wie die Einschränkung der Haltungsstabilität, der Koordinationsfähigkeit und Feinmotorik, sowie der Fähigkeit zu sprechen für sie eine der größten Belastungen darstellt. Die Patient*innen berichteten von Verzweiflung und Hoffnungslosigkeit darüber, dass sie nicht in der Lage sind, ein normales Leben zu führen, und sich stets in Abhängigkeitsverhältnissen

befinden. Die Betroffenen leiden unter der Angst vor dem allgegenwärtigen und derzeit unaufhaltsamen Fortschreiten ihrer Erkrankung (37).

Prognose und Mortalität

Die FA verläuft immer progressiv mit einer komplexen, jedoch weitgehend charakteristischen Symptomatik. Die Länge der GAA-Trinukleotid-Repeat-Expansionen im kleineren *FXN*-Allel (GAA1) kann als potenzieller prognostischer Faktor herangezogen werden, da eine höhere Anzahl an GAA1-Repeats mit einem früheren Einsetzen der Erkrankung, einer höheren Progressionsrate und einer häufigeren Ausprägung von Symptomen wie Kardiomyopathie und Skoliose korreliert (7, 8).

Die Prognose für Patient*innen mit FA ist schlecht. Es ist keine Seltenheit, dass Betroffene bereits im Alter von 25 bis 30 Jahren versterben. Das mittlere Sterbealter liegt bei 37 Jahren (6, 29). Die Lebenserwartung von Patient*innen mit FA korreliert dabei weitestgehend mit dem Alter des Krankheitsausbruchs (6, 29, 33, 41). Jüngere Patient*innen versterben häufiger an den Folgen einer fortgeschrittenen kardialen Dysfunktion (6, 33). Weitere häufige Todesursachen sind Aspiration, Pneumonie und Folgen eines Diabetes mellitus (28).

Diagnose der Friedreich-Ataxie und Kontrolle des Verlaufs

Diagnose der Erkrankung

Der klinische Anfangsverdacht auf FA beruht auf der Präsentation der Symptome. Da die Krankheit sehr selten ist und die typischen Anfangssymptome wie etwa ein unsicherer Gang fälschlicherweise leicht fehlinterpretiert oder sogar als temporär unbedenklich eingestuft werden können, dauert es oft mehrere Jahre bis zu einer endgültigen bestätigten Diagnose über einen molekulargenetischen Mutationsnachweis. Im Mittel beträgt die Zeit vom ersten Auftreten der Symptome bis zur Diagnose etwa 3 Jahre (42).

Der Verdacht auf FA wird typischerweise aufgrund der o.g. Gang- und Koordinationsstörungen geäußert und ggf. bereits durch eine Familienanamnese erhärtet (4, 42). In Bezug auf die Symptomatik können nicht-neurologische Symptome, wie beispielsweise Kardiomyopathie oder Skoliose, den neurologischen Symptomen allerdings um einige Jahre vorausgehen, was zu einer Verzögerung der Diagnose der FA beitragen kann (4, 6). Zu den Differentialdiagnosen gehören früh beginnende zerebelläre Ataxien und verschiedene Kombinationen von Neuropathie, Spastik oder Fußanomalien, einschließlich Louis-Bar-Syndrom, Charcot-Marie-Tooth-Krankheit, Ataxie mit Vitamin-E-Defizienz, Abetalipoproteinämie, Refsum-Syndrom, autosomal-rezessive spastische Ataxie des Typs Charlevoix-Saguenay und Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 1 und 2 (4, 6). Nach der Vorstellung bei Neurolog*innen oder FA-Spezialist*innen durchlaufen Patient*innen mit Verdacht auf FA in der Regel verschiedene neurologische und elektrophysiologische Untersuchungen wie Neurographie oder evozierte Potenziale. Zudem wird meist ein MRT von Hals- und Brustwirbelsäule durchgeführt, bei dem insbesondere eine Atrophie des zervikalen Rückenmarks auf das Vorliegen einer FA hindeutet. Eine Blutuntersuchung kann zusätzlich dem Ausschluss anderer Stoffwechselstörungen, Myopathien und Neuropathien dienen (3, 6, 43, 44). Sobald die Voruntersuchungen abgeschlossen sind und der Verdacht auf FA sich

erhärtet, liefert ein molekulargenetischer Nachweis der Mutationen im *FXN*-Gen die notwendige Diagnosesicherung (44-47).

Untersuchung des Krankheitsverlaufs

Aufgrund des unaufhaltsamen progredienten Charakters der FA ist es sowohl für Patient*innen als auch für behandelnde Ärzt*innen von entscheidender Bedeutung, den Verlauf der Erkrankung zu überwachen und abzubilden. Hier werden verschiedene Instrumente zur Erhebung und Bewertung der körperlichen Funktion (z. B. dem 25-Foot Timed Walk Test oder dem 9-Hole Peg Test) oder der Lebensqualität eingesetzt. Insbesondere wird der kontinuierliche Progress der Erkrankung mittels spezifisch entwickelter Skalen überprüft: Die International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS), die Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) und die Modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS) sind etabliert für die Einschätzung des Krankheitszustands und -progresses der betroffenen Patient*innen. Während ICARS und SARA Bewertungsmaßstäbe für Ataxien im Allgemeinen darstellen, ist die mFARS ein Instrument, das speziell für den krankheitsspezifischen Einsatz bei FA entwickelt wurde. Sie basiert auf den Ergebnissen neurologischer Untersuchungen und wird aufgrund ihrer Spezifität häufig als Ergebnismaßstab in klinischen Studien verwendet (48-50). Die mFARS ist eine modifizierte Version der Friedreich Ataxia Rating Scale (FARS), die ursprünglich im Jahr 2003 entwickelt wurde, um die funktionellen Fähigkeiten zu bewerten, welche mit den neurologischen Symptomen der FA in Verbindung stehen (49, 50). Im Vergleich zu ihrem Vorgänger ist die mFARS auf die Erhebung der wesentlichsten funktionellen Aspekte der Erkrankung reduziert: Bewertet werden die Bulbusfunktion, die Koordination der oberen Gliedmaßen, die Koordination der unteren Gliedmaßen und die Haltungsstabilität (49). Ein Anstieg des mFARS-Scores zeigt eine Verschlechterung der Erkrankung an (51, 52).

Der natürliche Krankheitsverlauf der Friedreich-Ataxie

Von besonderer Relevanz in der FA ist die internationale Friedreich Ataxia Clinical Outcome Measures Study (FA-COMS), welche seit 2003 fortlaufend den Krankheitsverlauf bei Patient*innen mit FA erhebt – derzeit von 1.115 Patient*innen bei insgesamt 5.287 Visiten jährlich (27, 30, 53, 54). Die in dieser Studie erhobenen Daten liefern belastbare Aussagen etwa in Bezug auf klinische Charakteristika der Patient*innen und zum natürlichen Verlauf der Erkrankung, und sind insbesondere vor dem Hintergrund der Seltenheit der FA von besonderer Bedeutung. So wurde u. a. die jährliche Progressionsrate bereits anhand von neurologischen Outcomes quantitativ charakterisiert und untersucht, welche Faktoren den Zeitpunkt bedingen, zu dem die Patient*innen ihre Gehfähigkeit verlieren (27, 30). Die Studie wurde zudem für eine Propensity Score Matching basierte Analyse herangezogen, in der der Krankheitsverlauf von Patient*innen unter Omaveloxolon-Behandlung über einen Zeitraum von 3 Jahren im Vergleich zu dieser natürlichen Vergleichskohorte betrachtet wurde (53).

In der Auswertung von Patel et al. (2016) wurden die Verlaufsdaten von 812 Patient*innen analysiert. Die in die Auswertung eingeschlossene Population ist dabei als repräsentativ für die FA-Population anzusehen: männliche und weibliche Patient*innen wurden in gleichen Anteilen betrachtet, 92 % der Patient*innen waren weiß, das Durchschnittsalter betrug 30,1 Jahre (SD = 15,3 Jahre), das Alter bei Krankheitsbeginn betrug durchschnittlich 13,7 Jahre

(SD = 9,9 Jahre), der Median der GAA1-Trinukleotid-Repeat-Expansionen betrug 675 Wiederholungen und die mittlere GAA1-Repeat Länge 636,3 Wiederholungen (SD = 241,0 Wiederholungen) (27). Eine derart umfangreiche und aussagekräftige Verlaufskohorte in einer Seltenen Erkrankung ist daher insgesamt von besonderer Bedeutung für die Einschätzung des derzeit erwartbaren Krankheitsprogresses ohne kausale Therapie.

Als zentrale Ergebnisgröße für das Fortschreiten der Erkrankung wurde in der FA-COMS die Veränderung im mFARS-Score betrachtet, um insbesondere den jährlichen Progress dieser unaufhaltsam voranschreitenden Erkrankung abbilden zu können. Die Studie zeigt, dass der mFARS-Score der eingeschlossenen Patient*innen sich gegenüber dem Ausgangswert über 5 Jahre im Mittel um 1,9 Punkte pro Jahr verschlechterte (= Anstieg) (Tabelle 3-1, Abbildung 3-1). Eine Erhöhung um bereits einen Punkt auf der mFARS zeigt dabei bereits eine bedeutsame und spürbar stärkere Beeinträchtigung für die Patient*innen. Die Verschlechterung im mFARS-Subscore „Bulbar Function“ um einen Punkt kann beispielsweise den Verlust der Sprachfähigkeit bedeuten. Die Verschlechterung im Bereich „Lower Limb Coordination“ oder „Upright Stability“ um einen Punkt der Skala, kann z. B. den Verlust der Fähigkeit zu gehen oder zu stehen bedeuten, was letztlich dazu führt, dass Patient*innen sich ohne Rollstuhl nicht mehr fortbewegen können (siehe Modul 4.2.5) (27, 55).

Tabelle 3-1: Durchschnittliche jährliche Veränderung des mFARS-Scores im natürlichen Krankheitsverlauf der FA nach Patel et al. (27)

	Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 4	Jahr 5
mFARS	1,91 ± 6,34	4,24 ± 7,14	5,85 ± 7,27	8,22 ± 8,49	9,62 ± 8,30
<p>Die Tabelle zeigt die mittlere Veränderung im mFARS-Score gegenüber dem Ausgangswert und die entsprechende Standardabweichung in der Gesamtkohorte der FA-COMS.</p> <p>Die durchschnittliche Veränderung einer natürlichen FA-Kohorte im mFARS über 5 Jahre beträgt im Durchschnitt 1,9 Punkte pro Jahr:</p> <p>9,62 Punkte / 5 Jahre = 1,9 Punkte/Jahr</p> <p>Abkürzungen: FA-COMS: Friedreich Ataxia Clinical Outcome Measures Study; mFARS: modified Friedreich Ataxia Rating Scale.</p>					

Eine therapeutische Verlangsamung des jährlichen Fortschritts der Krankheit von etwa 1,9 Punkten im mFARS-Score entspricht daher einem generellen Therapieziel in der FA und kann insbesondere in klinischen, kontrollierten Studien als adäquate jährliche Messgröße zur Überprüfung der Wirksamkeit in dieser langsam progressiven Erkrankung herangezogen werden. Darüber hinaus korrelierten die Veränderungen der FARS-Scores in der FA-COMS signifikant mit einer Reihe von weiteren Messgrößen für das Fortschreiten der Krankheit, einschließlich der Krankheitsdauer, dem Stadium der Erkrankung und den Activities of Daily Living-Scores ($p < 0,0001$) (27).

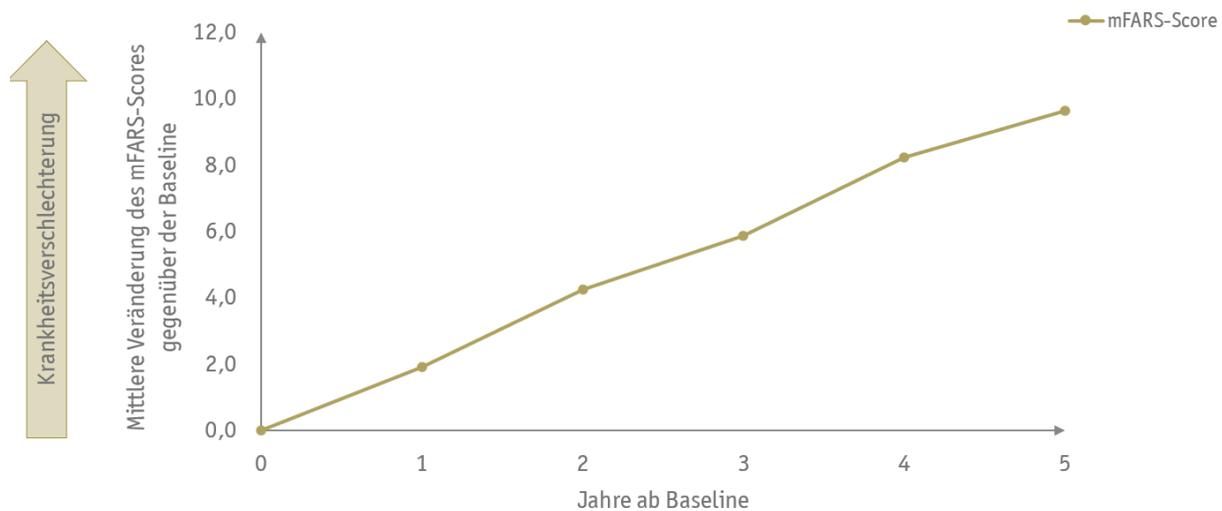


Abbildung 3-1: Durchschnittliche jährliche Veränderung des mFARS-Scores im natürlichen Krankheitsverlauf der FA (Abbildung modifiziert nach Patel et al. (2016) (27))

Charakterisierung der Zielpopulation

Die in diesem Abschnitt beschriebene Patientenpopulation entspricht der Zielpopulation gemäß der Zulassung von Omaveloxolon (Skyclarys™) (1). Diese umfasst Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 16 Jahren mit FA.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Derzeitige Behandlung der Friedreich-Ataxie und therapeutischer Bedarf

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. Der Schwerpunkt sollte hierbei auf aktiven Übungen liegen, welche Koordinationsfähigkeit und Balance fördern. Zusätzlich erhalten die Betroffenen Mobilitätshilfen wie Gehhilfen oder einen Rollstuhl, sobald es ihr Zustand

erfordert (3, 6, 44). Fortschreitende, das Gehör betreffende oder sprachliche, Einschränkungen erfordern den Einsatz von Hörgeräten oder eine logopädische Begleitung (3). Für einen zunehmenden Sehverlust gibt es keine spezifischen Behandlungen, die über eine standardmäßige refraktive Korrektur hinausgehen. Für einige neurologische Symptome wie Spastiken oder Störungen der Okulomotorik können pharmakologische Interventionen wie Baclofen, Gabapentin oder Tizanidin zusätzlich in Betracht gezogen werden, wenngleich diese aufgrund der erhöhten Anfälligkeit von Patient*innen mit FA gegenüber spezifischen Nebenwirkungen nur in Ausnahmefällen zur Anwendung kommen (3, 6, 44, 56).

Zusätzlich zu den neurologischen Symptomen leiden die Patient*innen mit FA unter zahlreichen nicht-neurologischen, chronischen Komplikationen wie Kardiomyopathie, Diabetes mellitus, Skelettanomalien und Schlafapnoe (4, 57, 58). Hierfür sind Patient*innen mit FA patientenindividuell nach Auftreten und Ausprägung der Symptome in Betreuung bei weiteren Fachärzten wie z. B. Kardiolog*innen, Diabetolog*innen, Orthopäd*innen oder Pulmolog*innen (3, 44). Die Behandlung der kardialen Manifestationen kann neben einer regelmäßigen ärztlichen Überwachung den Einsatz von ACE-Hemmern und AT2-Rezeptorantagonisten, Betablockern, Antikoagulanzen und Antithrombotika umfassen. Eine Therapie mit Antiarrhythmika und die Implantierung eines Herzschrittmachers oder Kardioverter-Defibrillators, sowie die Durchführung einer Herztransplantation kann in Ausnahmefällen nach sorgfältiger Abwägung in Betracht gezogen werden (59-62). Ein FA-bedingt auftretender Diabetes mellitus ist in der Regel bereits nach kurzer Zeit insulinpflichtig (4, 23).

Die Behandlung von auftretenden Skelettdeformitäten erfolgt nach Ausprägung und Einschränkung der Betroffenen. In schweren Fällen kann eine Skoliose mit einem Skoliose-Korsett behandelt werden. Bei einer Wirbelsäulenkrümmung von über 40° kann ein chirurgischer Eingriff zur Wirbelsäulenversteifung erforderlich sein (3, 23, 44, 59). Auftretende Fußfehlbildungen werden primär mit Orthesen behandelt. Fußdeformitäten können zudem zu einem erhöhten fokalen Druck beitragen, der die Wahrscheinlichkeit von Geschwüren erhöht, insbesondere bei Personen, die auch an Diabetes mellitus leiden (59).

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). Des Weiteren treten in diesen Stadien bei Patient*innen mit FA oft Atemnot, Schmerzen, Übelkeit und zunehmend schwere affektive Störungen auf, die eine entsprechende Betreuung und pharmakologische Intervention erfordern (3, 63).

Die hier beschriebenen supportiven Behandlungen der FA-Begleiterkrankungen können die Symptome lindern, adressieren jedoch nicht die zugrundeliegenden Ursachen der Erkrankung und tragen entsprechend nicht zur Verlangsamung der Krankheitsprogression bei (23, 44). Daher besteht für FA-Patient*innen ein hoher Bedarf für eine FA-spezifische Therapie, die erstmalig diese schwerwiegende Krankheit aufhalten bzw. relevant verlangsamen kann (6, 29, 37).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Omaveloxolon

Omaveloxolon ist die erste und einzige zugelassene Therapie, die für die Behandlung von FA bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren untersucht, geprüft und zugelassen ist (1).

Das Omaveloxolon Studienprogramm besteht aus der MOXIE-Studie Teil 1 (Phase 1-Studie), der MOXIE-Studie Teil 2 (pivotale Phase 2-Studie) und der MOXIE Open-Label Extension (OLE)-Studie. Speziell mit der MOXIE-Studie Teil 2, einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie, in welcher 103 eingeschlossene Patient*innen 1:1 randomisiert wurden, besteht für den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit von Omaveloxolon eine valide Evidenzbasis (siehe Modul 4.3.1.2). Mit der MOXIE OLE-Studie wurde zusätzlich der therapeutische Effekt von Omaveloxolon in 149 Patient*innen auch über einen langfristigen Zeitraum erfasst. In Bezug auf den therapeutischen Effekt liefert die FA-COMS belastbare Aussagen zum erwartbaren natürlichen Verlauf der Erkrankung, welcher insbesondere aus ethischen Gründen nur bedingt in Form kontrollierter verblindeter klinischer Studien langfristig abbildbar ist (54). So stehen sowohl für den deterministischen Verlauf der FA als auch für den Wirksamkeitsnachweis von Omaveloxolon vor dem Hintergrund einer Seltenen Erkrankung belastbare Datengrundlagen zur Verfügung.

Die Wirksamkeit von Omaveloxolon ist signifikant und klinisch relevant. In der randomisierten und kontrollierten klinischen Studie MOXIE Teil 2 konnte gezeigt werden, dass bei Patient*innen mit FA unter Behandlung mit Omaveloxolon die mFARS-Scores im Vergleich zu Patient*innen in der Kontrollgruppe nach 48 Wochen signifikant niedriger waren (siehe Modul 4.4) (2, 25). In der FA-COMS zeigten Patient*innen mit FA eine kontinuierliche, deterministische Verschlechterung ihres Gesundheitszustands gemessen mit dem mFARS-Score um 1,9 Punkte pro Jahr (27). Eine Erhöhung um bereits einen Punkt auf der mFARS entspricht dabei wie unter 3.2.1 beschrieben bereits einer bedeutsamen und spürbar stärkeren Beeinträchtigung der Patient*innen. Mit Omaveloxolon steht nun eine Behandlungsoption zur Verfügung, die den Fortschritt der Erkrankung signifikant und klinisch relevant verlangsamen kann. Der positive Effekt in allen Domänen des mFARS zeigt die bedeutsame und multifaktorielle Wirkung der Therapie für die Patient*innen über den Verlauf ihrer Erkrankung. Die Ergebnisse werden durch die offene Extensionsstudie MOXIE OLE bestätigt. Ein verblindeter Vergleich der frühen (ehemaliger Omaveloxolon-Arm) und späten (ehemalige Placebo-Arm) Omaveloxolon-Gabe konnte zudem zeigen, dass der positive Behandlungseffekt über die Dauer der MOXIE-Studie Teil 2 hinaus erhalten bleibt und von Patient*innen, welche erst später (48 Wochen) mit der Behandlung beginnen nicht mehr im selben Ausmaß aufgeholt werden kann (25). Somit ermöglicht Omaveloxolon Patient*innen mit FA, ihre Mobilität und Eigenständigkeit länger zu erhalten, weshalb betroffene Patient*innen entsprechend besonders von einem frühzeitigen Therapiebeginn profitieren.

In Bezug auf die Sicherheit konnte in den MOXIE-Studien gezeigt werden, dass Omaveloxolon im Allgemeinen gut verträglich ist und auch bei kontinuierlicher Anwendung ein gut handhabbares Sicherheitsprofil aufweist (2, 25, 64).

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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Friedreich-Ataxie (FA) zählt zu den Seltenen Erkrankungen (42). Gleichzeitig ist die FA die häufigste Form unter den erblichen Ataxien in Europa, von der hauptsächlich weiße Menschen betroffen sind (3). Aufgrund der autosomal-rezessiven Vererbung der FA kommt es beim Auftreten der Erkrankung nicht zu geschlechtsspezifischen Unterschieden. Zudem gibt es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Patient*innen in Bezug auf das Alter bei Erkrankungsbeginn (4). Zur Herleitung der Prävalenz von FA in Deutschland wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Wenngleich weltweite (FA-COMS) und europaweite (European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies [EFACTS]) Register zur Erfassung von FA-Patient*innen existieren, wird das Auftreten der Erkrankung in Deutschland aktuell nicht vollumfänglich systematisch erfasst (27, 65). Eine rein auf deutschen Registerdaten basierende Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ist entsprechend nicht möglich.

Prävalenz in Europa

Eine Übersicht der Prävalenzangaben aus der Literatur ist in Tabelle 3-2 dargestellt. Eine exakte Angabe zur Prävalenz in Europa ist nicht möglich, vielmehr legt die verfügbare Literatur einen Prävalenzgradienten innerhalb von Europa nahe (66). Die höchsten Prävalenzen finden sich demnach in West- und Südeuropa (Spanien: 0,8 - 1 in 20.000; Italien: 1,07 - 2,1 in 100.000; Irland: 1 in 23.000), wohingegen die niedrigsten Prävalenzen in Nord- und Osteuropa bestehen (Schweden: 1 in 420.000; Norwegen: 0,15 - 0,97 in 100.000; Polen: 1 in 250.000). Die genauen Ursachen hierfür sind unklar. Es wird jedoch vermutet, dass die für FA ursächlichen Mutationen ursprünglich durch frühzeitliche Bevölkerungsbewegungen entlang des heutigen Prävalenzgradienten verbreitet wurden (66).

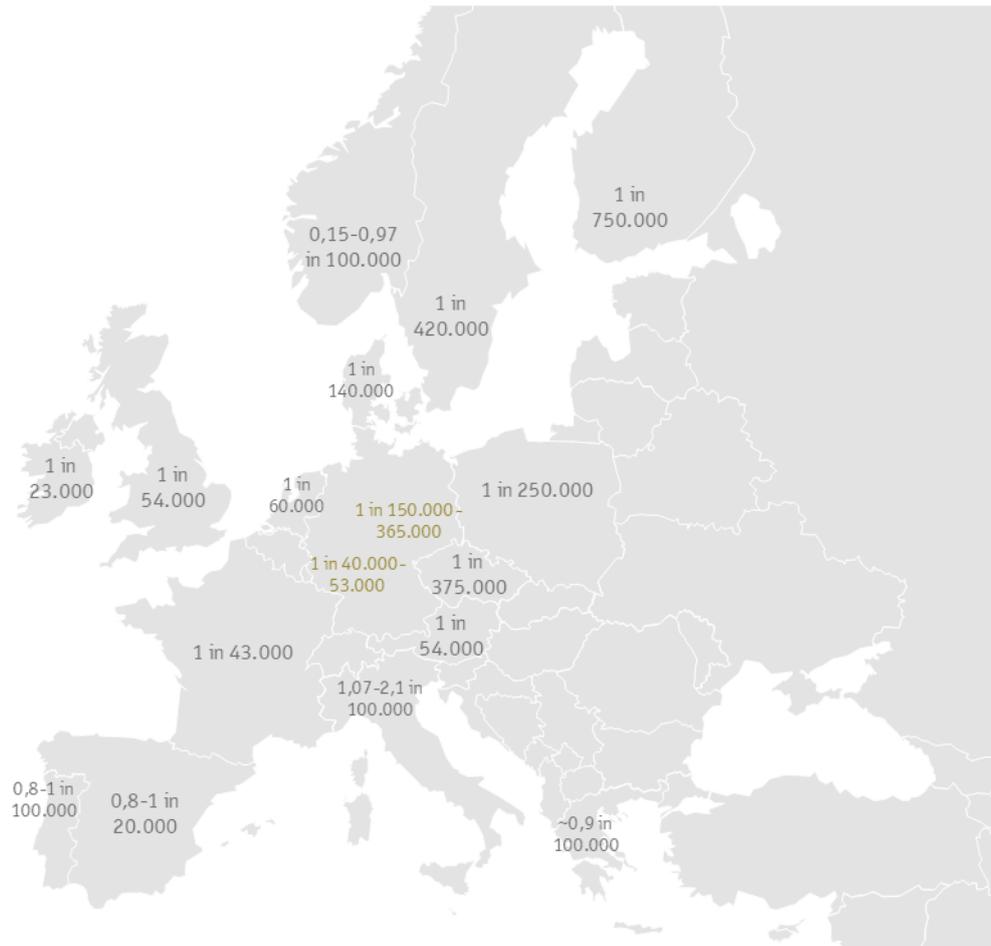


Abbildung 3-2: Grafische Darstellung der Prävalenz der FA in Europa (nach Quellen aus Tabelle 3-2)

Tabelle 3-2: Prävalenz der FA in Europa

Land/Region	Berichtete Prävalenz	Referenzen
Deutschland	1 in 40.000 bis 53.000 (Südwestdeutschland)	Vankan et al. 2013 (66)
	1 in 47.000 (Westdeutschland)	Epplen et al. 1997 (67)
	1 in 150.000 bis 365.000 (Nordostdeutschland)	Vankan et al. 2013 (66)
Österreich	1 in 54.000	Vankan et al. 2013 (66)
Frankreich	1 in 43.000	Cossee et al. 1997 (68)
Niederlande	1 in 60.000	Vankan et al. 2013 (66)
Italien	1,07 - 2,1 in 100.000	Buesch et al. 2022, Romano et al. 2022 (40, 69)
Polen	1 in 250.000	Vankan et al. 2013 (66)
Spanien	0,8 - 1 in 20.000	Polo et al. 1991 (70); Lopez-Arlandis et al. 1995 (71)
Portugal	0,8 - 1 in 100.000	Coutinho et al. 2013 (72); Vankan et al. 2013 (66)
Irland/ Nordirland	1 in 23.000	Vankan et al. 2013 (66)
Großbritannien	1 in 54.000	Winter et al. 1981 (73)
Island	1 in 93.600	Gudmundsson 1969 (74)
Griechenland	0,87 in 100.000	Koutsis et al. 2014 (75)
Norwegen	0,15 - 0,97 in 100.000	Erichsen et al. 2009 (76); Skre 1975 (77)
Schweden	1 in 420.000	Juvonen et al. 2002 (78)
Finnland	1 in 750.000	Buesch et al. 2022 (40)

Prävalenz in Deutschland

Epidemiologische Daten zur FA in Deutschland sind limitiert. In einer Publikation von Epplen et al. 1997 wird auf Basis eines genetischen Screenings von einer Prävalenz von 1 in 47.000 in Westdeutschland ausgegangen. Auf Basis von Daten der Deutschen Heredo Ataxie Gesellschaft wurde zusätzlich eine Prävalenz von 1 in 40.000 bis 53.000 (Südwestdeutschland) bis 1 in 150.000 bis 365.000 (Nordostdeutschland) ermittelt (66). Hierbei zeigte sich somit auch innerhalb von Deutschland ein Prävalenzgefälle von Südwestdeutschland zu Nordostdeutschland. Um die Prävalenz der FA in ganz Deutschland möglichst genau zu bestimmen, wurden die in Vankan et al. 2013 publizierten Prävalenzen der einzelnen

Bundesländer auf deren jeweilige aktuelle Bevölkerungszahl angewendet (siehe Tabelle 3-3; Ergebnisse sind hierbei sowie nachfolgend auf ganze Patientenzahlen gerundet).

Tabelle 3-3: Bestimmung der FA-Prävalenz in Deutschland

Bundesland	Population am 31.12.2022 ¹	Berichtete Prävalenz von 1 Fall pro ²	Resultierende Anzahl an FA-Patient*innen pro Bundesland
Baden-Württemberg	11.280.257	55.000	205
Bayern	13.369.393	45.000	297
Berlin	3.755.251	150.000	25
Brandenburg	2.573.135	150.000	17
Bremen	684.864	75.000	9
Hamburg	1.892.122	75.000	25
Hessen	6.391.360	75.000	85
Niedersachsen	8.140.242	75.000	109
Mecklenburg-Vorpommern	1.628.378	150.000	11
Nordrhein-Westfalen	18.139.116	55.000	330
Rheinland-Pfalz	4.159.150	55.000	76
Saarland	992.666	55.000	18
Sachsen	4.086.152	150.000	27
Sachsen-Anhalt	2.186.643	125.000	17
Schleswig-Holstein	2.953.270	75.000	39
Thüringen	2.126.846	125.000	17
Gesamt	84.358.845	64.497	1.307
1: Bevölkerung am 31.12.2022 nach Nationalität und Bundesländern, Statistisches Bundesamt, Stand 20. Juni 2023 (79)			
2: Vankan et al. 2013 (66)			

Durch die Addition der sich ergebenden Patientenzahlen pro Bundesland ergeben sich für Gesamtdeutschland 1.307 FA-Patient*innen. Dies entspricht rechnerisch einer Prävalenz von 1 in 64.497. Diese Zahlen sind mit Unsicherheiten behaftet, da sie lediglich auf einer einzelnen Quelle aus dem Jahr 2013 beruhen. Des Weiteren haben klinische Faktoren wie beispielsweise eine erschwerte Diagnosestellung zu Beginn der Erkrankung einen Einfluss auf die genaue Bestimmung der Prävalenz (siehe Abschnitt 3.3.6).

Gesamtpopulation der FA-Patient*innen in Deutschland

Die Gesamtpopulation der FA-Patient*innen in Deutschland wird auf Basis der ermittelten Prävalenz sowie der aktuellen Bevölkerungszahlen für Deutschland berechnet. Nach Angaben des Statistischen Bundesamts betrug die Einwohnerzahl 2023 84,6 Millionen (80). Mittels einer

Projektion der ermittelten FA-Prävalenz von 1 in 64.497 aus dem Jahr 2022 auf die aktuelle Gesamtbevölkerung ergibt sich entsprechend eine Gesamtanzahl von 1.312 FA-Patient*innen in Deutschland (Tabelle 3-4, Schritt 2). Das zu bewertende Arzneimittel Skyclarys™ wird gemäß der Produktinformation zur Behandlung von FA bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren eingesetzt, sodass für die Ermittlung der Zielpopulation von Skyclarys™ nur die entsprechende Altersgruppe berücksichtigt wird (1). Hierfür wurde der Anteil der über 16-Jährigen an der Gesamtbevölkerung mit einem Anteil von 84,8 % auf die Population der FA-Patient*innen übertragen (Tabelle 3-4, Schritt 3) (80, 81). Daraus ergibt sich die Anzahl von FA-Patient*innen in einem Alter von über 16 Jahren, welche der Zielpopulation von Skyclarys™ entsprechen.

Tabelle 3-4: Berechnung der Anzahl von Patient*innen in der Zielpopulation von Omaveloxolon

Schritt	Berechnung ¹	Faktor	Anzahl	Referenzen
1	Gesamtbevölkerung in Deutschland (Stand: 2023)	-	84,6 Millionen	(80)
2	Anzahl der FA-Patient*innen gemäß publizierter Literatur	1: 64.497	1.312	(66, 68)
3	Anzahl der FA-Patient*innen ab 16 Jahren in Deutschland (Stand: 2023)	84,8 %	1.112	(81)

1: Die Angaben beruhen auf eigenen Berechnungen (82)

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Als genetisch bedingte Erkrankung hängt die Entwicklung der Prävalenz der FA im Wesentlichen von der Entwicklung des Bevölkerungsstands sowie der Diagnoseprävalenz ab. Da für diese beiden Faktoren innerhalb der nächsten 5 Jahre keine wesentlichen indikations-spezifischen Änderungen zu erwarten sind, ist insgesamt keine bedeutsame Veränderung in Prävalenz oder Inzidenz der FA anzunehmen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt

3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Omaveloxolon (Skyclarys™)	1.112 (Unsicherheit nicht bezifferbar)	967 (Unsicherheit nicht bezifferbar)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Eine Übersicht der einzelnen Schritte zur Berechnung der Anzahl an GKV-Patient*innen in der Zielpopulation von Skyclarys™ ist nachstehend in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl von GKV-Patient*innen in der Zielpopulation von Omaveloxolon

Schritt	Berechnung ¹	Faktor	Anzahl	Referenzen
1	Gesamtbevölkerung in Deutschland (Stand: 2023)	-	84,6 Millionen	(80)
2	Anzahl der FA-Patient*innen gemäß publizierter Literatur	1: 64.497	1.312	(66, 68)
3	Anzahl der FA-Patient*innen ab 16 Jahren in Deutschland (Stand: 2023)	84,8 %	1.112	(81)
4	Anzahl der GKV-Patient*innen in der Omaveloxolon-Zielpopulation (Stand: 2023)	87,0 %	967	(83)

1: Die Angaben beruhen auf eigenen Berechnungen (82)

Um die Anzahl an GKV-Patient*innen in der Zielpopulation von Skyclarys™ zu berechnen wurde zunächst auf Basis von Daten des Bundesministerium für Gesundheit (BMG, Stand: 2023) ein Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung von 87,0 % ermittelt (83).

Dieser Anteil wurde anschließend auf die Anzahl der FA-Patient*innen von über 16 Jahren in Deutschland (hergeleitet in Abschnitt 3.2.3) angewendet, woraus sich eine Anzahl von **967 FA-Patient*innen** ergibt, die in der GKV versichert sind und der Zielpopulation von Skyclarys™ entsprechen (Tabelle 3-6, Schritt 4). Aufgrund der unzureichenden Verfügbarkeit aktueller epidemiologischer Literatur sind die vorliegenden Daten allerdings mit Unsicherheit behaftet.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Omaveloxolon (Skyclarys™)	Patient*innen mit Friedreich-Ataxie ab einem Alter von 16 Jahren	Mindestens gering	967
	Patient*innen mit Friedreich-Ataxie ab einem Alter von 16 Jahren mit einer GAA-Repeat-Länge ≥ 675	Beträchtlich	Nicht bezifferbar

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Omaveloxolon (Skyclarys™) wird angewendet zur Behandlung der Friedreich-Ataxie (FA) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren (1).

FA ist eine Seltene Erkrankung, für die bislang keine kausale und effektive Therapie zur Verfügung stand. Patient*innen wurden patientenindividuell lediglich symptomatisch und unterstützend behandelt. Mit dem Markteintritt von Omaveloxolon steht Betroffenen mit FA nun erstmals eine effektive, sichere und spezifisch für die Erkrankung zugelassene Therapieoption zur Verfügung. Für an FA erkrankte Patient*innen ab 16 Jahren besteht durch die Entwicklung von Omaveloxolon zum ersten Mal die Möglichkeit, das stetige und unaufhaltsame Fortschreiten ihrer Erkrankung bedeutsam zu verlangsamen. Hiervon können alle Patient*innen im zugelassenen Anwendungsgebiet profitieren. Insbesondere wird therapeutische Effekt von Omaveloxolon bei Patient*innen mit einer GAA-Repeat-Länge ≥ 675 sichtbar, die eine im Durchschnitt erhöhte Progressionsrate aufweisen. Dies liegt daran, dass der krankheitsverlangsamende Effekt von Omaveloxolon in dieser Patientengruppe innerhalb des Studienrahmens von 48 Wochen besonders deutlich dargestellt werden kann, im

Vergleich zu den FA-Patient*innen, die einen langsamen Krankheitsfortschritt verzeichnen. Bei Betrachtung der Gesamtanalyse kann jedoch davon ausgegangen werden, dass für alle 967 Patient*innen im zugelassenen Anwendungsgebiet ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Für die Charakterisierung der Zielpopulation und die Beschreibung des therapeutischen Bedarfs in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 wurde Fachliteratur in Form von Leitlinien, Übersichtspublikationen und primären Fachpublikationen herangezogen. Zur Identifizierung von Übersichtspublikationen und primären Fachpublikationen wurde eine orientierende, bibliografische Freihandsuche durchgeführt.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5

Die Angaben zur Prävalenz der FA basieren auf den Daten der jeweils angegebenen Literatur und Publikationen zu epidemiologischen Studien. Zur Ermittlung des Anteils an GKV-Versicherten in Deutschland wurden die aktuellen Bevölkerungszahlen in Deutschland des

Statistischen Bundesamts (Stand 2023) verwendet. Zudem wurden die Angaben des BMG zur Zahl der GKV-Versicherten im Jahresdurchschnitt 2022 (Stand: 21.03.2023) in Deutschland herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). *Omaveloxolon (Skyclarys™) EPAR Produktinformation, Stand: 26.02.2024.* 2024.
2. Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB, Subramony SH, Corti M, Hoyle JC, et al. *Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIe Study).* Ann Neurol. 2021;89(2):212-25.
3. Corben LA, Lynch D, Pandolfo M, Schulz JB, Delatycki MB. *Consensus clinical management guidelines for Friedreich's ataxia.* Orphanet J Rare Dis. 2014;9:184.
4. Parkinson MH, Boesch S, Nachbauer W, Mariotti C, Giunti P. *Clinical features of Friedreich's ataxia: classical and atypical phenotypes.* Journal of neurochemistry. 2013;126:103-17.
5. Delatycki MB, Bidichandani SI. *Friedreich ataxia- pathogenesis and implications for therapies.* Neurobiol Dis. 2019;132:104606.
6. Bidichandani SI, Delatycki MB. *Friedreich Ataxia.* In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright© 1993-2022, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
7. Rodden LN, Rummey C, Dong YN, Lynch DR. *Clinical evidence for variegated silencing in patients with Friedreich ataxia.* Neurology Genetics. 2022;8(3).
8. Schöls L, Amoiridis G, Przuntek H, Frank G, Epplen JT, Epplen C. *Friedreich's ataxia. Revision of the phenotype according to molecular genetics.* Brain: a journal of neurology. 1997;120(12):2131-40.
9. Filla A, De Michele G, Cavalcanti F, Pianese L, Monticelli A, Campanella G, et al. *The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia.* American journal of human genetics. 1996;59(3):554.
10. Chiang S, Kovacevic Z, Sahni S, Lane DJ, Merlot AM, Kalinowski DS, et al. *Frataxin and the molecular mechanism of mitochondrial iron-loading in Friedreich's ataxia.* Clinical science. 2016;130(11):853-70.
11. González-Cabo P, Palau F. *Mitochondrial pathophysiology in Friedreich's ataxia.* Journal of neurochemistry. 2013;126:53-64.
12. La Rosa P, Bertini ES, Piemonte F. *The NRF2 Signaling Network Defines Clinical Biomarkers and Therapeutic Opportunity in Friedreich's Ataxia.* Int J Mol Sci. 2020;21(3).

13. Koeppen AH, Ramirez RL, Becker AB, Mazurkiewicz JE. *Dorsal root ganglia in Friedreich ataxia: satellite cell proliferation and inflammation*. Acta Neuropathol Commun. 2016;4(1):46.
14. Lynch DR, Johnson J. *Omaveloxolone: potential new agent for Friedreich ataxia*. Neurodegener Dis Manag. 2021;11(2):91-8.
15. Bolotta A, Pini A, Abruzzo PM, Ghezzi A, Modesti A, Gamberi T, et al. *Effects of tocotrienol supplementation in Friedreich's ataxia: A model of oxidative stress pathology*. Experimental Biology and Medicine. 2020;245(3):201-12.
16. Lu MC, Ji JA, Jiang ZY, You QD. *The Keap1-Nrf2-ARE Pathway As a Potential Preventive and Therapeutic Target: An Update*. Med Res Rev. 2016;36(5):924-63.
17. Shan Y, Schoenfeld RA, Hayashi G, Napoli E, Akiyama T, Iodi Carstens M, et al. *Frataxin deficiency leads to defects in expression of antioxidants and Nrf2 expression in dorsal root ganglia of the Friedreich's ataxia YG8R mouse model*. Antioxid Redox Signal. 2013;19(13):1481-93.
18. Paupe V, Dassa EP, Goncalves S, Auchère F, Lönn M, Holmgren A, et al. *Impaired nuclear Nrf2 translocation undermines the oxidative stress response in Friedreich ataxia*. PLoS One. 2009;4(1):e4253.
19. D'Oria V, Petrini S, Travaglini L, Priori C, Piermarini E, Petrillo S, et al. *Frataxin deficiency leads to reduced expression and impaired translocation of NF-E2-related factor (Nrf2) in cultured motor neurons*. Int J Mol Sci. 2013;14(4):7853-65.
20. Dürr A. *Friedreich's ataxia: treatment within reach*. The Lancet Neurology. 2002;1(6):370-4.
21. Zhang S, Napierala M, Napierala JS. *Therapeutic Prospects for Friedreich's Ataxia*. Trends Pharmacol Sci. 2019;40(4):229-33.
22. Pandolfo M. *Friedreich ataxia: the clinical picture*. J Neurol. 2009;256 Suppl 1:3-8.
23. Lynch DR, Schadt K, Kichula E, McCormack S, Lin KY. *Friedreich ataxia: multidisciplinary clinical care*. Journal of multidisciplinary healthcare. 2021:1645-58.
24. Fichera M, Castaldo A, Mongelli A, Marchini G, Gellera C, Nanetti L, et al. *Comorbidities in Friedreich ataxia: incidence and manifestations from early to advanced disease stages*. Neurological Sciences. 2022;43(12):6831-8.
25. Lynch DR, Chin MP, Boesch S, Delatycki MB, Giunti P, Goldsberry A, et al. *Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's Ataxia: Delayed-Start Analysis of the MOXIE Extension*. Movement disorders. 2023;38(2):313-20.
26. Delatycki MB, Corben LA. *Clinical features of Friedreich ataxia*. Journal of child neurology. 2012;27(9):1133-7.
27. Patel M, Isaacs CJ, Seyer L, Brigatti K, Gelbard S, Strawser C, et al. *Progression of Friedreich ataxia: quantitative characterization over 5 years*. Annals of clinical and translational neurology. 2016;3(9):684-94.
28. Bürk K. *Friedreich Ataxia: current status and future prospects*. Cerebellum Ataxias. 2017;4:4.
29. Williams CT, De Jesus O. *Friedreich Ataxia*. 2020.
30. Rummey C, Farmer JM, Lynch DR. *Predictors of loss of ambulation in Friedreich's ataxia*. EClinicalMedicine. 2020;18:100213.
31. Costabile T, Capretti V, Abate F, Liguori A, Paciello F, Pane C, et al. *Emotion Recognition and Psychological Comorbidity in Friedreich's Ataxia*. Cerebellum. 2018;17(3):336-45.
32. Payne RM, Wagner GR. *Cardiomyopathy in Friedreich ataxia: clinical findings and research*. Journal of child neurology. 2012;27(9):1179-86.

33. Tsou AY, Paulsen EK, Lagedrost SJ, Perlman SL, Mathews KD, Wilmot GR, et al. *Mortality in Friedreich ataxia*. J Neurol Sci. 2011;307(1-2):46-9.
34. Hanson E, Sheldon M, Pacheco B, Alkubeysi M, Raizada V. *Heart disease in Friedreich's ataxia*. World Journal of Cardiology. 2019;11(1):1.
35. Legrand L, Maupain C, Monin M-L, Ewencyk C, Isnard R, Alkouri R, et al. *Significance of NT-proBNP and high-sensitivity troponin in Friedreich ataxia*. Journal of clinical medicine. 2020;9(6):1630.
36. Labelle H, Tohme S, Duhaim M, Allard P. *Natural history of scoliosis in Friedreich's ataxia*. JBJS. 1986;68(4):564-72.
37. Friedreich's Ataxia Research Alliance (FARA). *The Voice of the Patient - Summary report resulting from an Externally Led Patient-Focused Drug Development meeting, a parallel effort to the U.S. Food and Drug Administration's (FDA's) 2017* [cited 2023 24.05.2023]. <https://www.curefa.org/pdf/news/FA-Voice-of-the-Patient.pdf>.
38. Nieto A, Hernández-Torres A, Pérez-Flores J, Montón F. *Depressive symptoms in Friedreich ataxia*. International Journal of Clinical and Health Psychology. 2018;18(1):18-26.
39. White VB, Leib JR, Farmer JM, Biesecker BB. *Exploration of transitional life events in individuals with Friedreich ataxia: Implications for genetic counseling*. Behavioral and Brain Functions. 2010;6(1):1-12.
40. Buesch K, Zhang R. *A systematic review of disease prevalence, health-related quality of life, and economic outcomes associated with Friedreich's Ataxia*. Current Medical Research and Opinion. 2022;38(10):1739-49.
41. Koeppe AH. *Friedreich's ataxia: pathology, pathogenesis, and molecular genetics*. Journal of the neurological sciences. 2011;303(1-2):1-12.
42. Indelicato E, Nachbauer W, Eigentler A, Amprosi M, Matteucci Gothe R, Giunti P, et al. *Onset features and time to diagnosis in Friedreich's Ataxia*. Orphanet journal of rare diseases. 2020;15(1):1-8.
43. Dogan I, Romanzetti S, Didszun C, Mirzazade S, Timmann D, Saft C, et al. *Structural characteristics of the central nervous system in Friedreich ataxia: an in vivo spinal cord and brain MRI study*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2019;90(5):615-7.
44. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). *Ataxien des Erwachsenenalters*. AWMF online. 2023;AWMF-Registernummer: 030/031.
45. Fogel BL, Perlman S. *Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias*. The Lancet Neurology. 2007;6(3):245-57.
46. Schulz JB, Boesch S, Bürk K, Dürr A, Giunti P, Mariotti C, et al. *Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective*. Nat Rev Neurol. 2009;5(4):222-34.
47. Wallace SE, Bird TD. *Molecular genetic testing for hereditary ataxia: What every neurologist should know*. Neurology: Clinical Practice. 2018;8(1):27-32.
48. Bürk K, Mälzig U, Wolf S, Heck S, Dimitriadis K, Schmitz-Hübsch T, et al. *Comparison of three clinical rating scales in Friedreich ataxia (FRDA)*. Movement disorders. 2009;24(12):1779-84.
49. Rummey C, Corben LA, Delatycki MB, Subramony S, Bushara K, Gomez CM, et al. *Psychometric properties of the Friedreich ataxia rating scale*. Neurology Genetics. 2019;5(6).

50. Rummey C, Zesiewicz TA, Perez-Lloret S, Farmer JM, Pandolfo M, Lynch DR. *Test-retest reliability of the Friedreich's ataxia rating scale*. Annals of clinical and translational neurology. 2020;7(9):1708-12.
51. Rummey C, Harding IH, Delatycki MB, Tai G, Rezende T, Corben LA. *Harmonizing results of ataxia rating scales: mFARS, SARA, and ICARS*. Annals of clinical and translational neurology. 2022.
52. Reata Ireland Limited. *Clinical Study Report: A Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia*. 2020.
53. Lynch D, Goldsberry A, Rummey C, Farmer J, Boesch S, delatycki m, et al. *Direct utility of natural history data in analysis of clinical trials: Propensity match-based analysis of Omaveloxolone in Friedreich ataxia using the FA-COMS dataset*. medRxiv. 2022:2022.08. 12.22278684.
54. Rummey C, Corben LA, Delatycki M, Wilmot G, Subramony SH, Corti M, et al. *Natural History of Friedreich's Ataxia: Heterogeneity of Neurological Progression and Consequences for Clinical Trial Design*. Neurology. 2022:10.1212/WNL.0000000000200913.
55. Subramony S, May W, Lynch D, Gomez C, Fischbeck K, Hallett M, et al. *Measuring Friedreich ataxia: interrater reliability of a neurologic rating scale*. Neurology. 2005;64(7):1261-2.
56. Ghaderi Berntsson S, Holtz A, Melberg A. *Does intrathecal baclofen have a place in the treatment of painful spasms in friedreich ataxia*. Case reports in neurology. 2013;5(3):201-3.
57. Klockgether T, Lüdtke R, Kramer B, Abele M, Bürk K, Schöls L, et al. *The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients*. Brain: a journal of neurology. 1998;121(4):589-600.
58. Bhidayasiri R, Perlman SL, Pulst S-M, Geschwind DH. *Late-onset Friedreich ataxia: phenotypic analysis, magnetic resonance imaging findings, and review of the literature*. Archives of neurology. 2005;62(12):1865-9.
59. Corben LA, Collins V, Milne S, Farmer J, Musheno A, Lynch D, et al. *Clinical management guidelines for Friedreich ataxia: best practice in rare diseases*. Orphanet journal of rare diseases. 2022;17(1):415.
60. McCormick A, Shinnick J, Schadt K, Rodriguez R, Addonizio L, Hirano M, et al. *Cardiac transplantation in Friedreich Ataxia: Extended follow-up*. Journal of the neurological sciences. 2017;375:471-3.
61. Sedlak TL, Chandavimol M, Straatman L. *Cardiac transplantation: a temporary solution for Friedreich's ataxia-induced dilated cardiomyopathy*. The Journal of heart and lung transplantation. 2004;23(11):1304-6.
62. Yoon G, Soman T, Wilson J, George K, Mital S, Dipchand AI, et al. *Cardiac transplantation in Friedreich ataxia*. Journal of child neurology. 2012;27(9):1193-6.
63. Ho C, Straatman L. *A review of pediatric palliative care service utilization in children with a progressive neuromuscular disease who died on a palliative care program*. Journal of child neurology. 2013;28(1):40-4.
64. Lynch DR, Farmer J, Hauser L, Blair IA, Wang QQ, Mesaros C, et al. *Safety, pharmacodynamics, and potential benefit of omaveloxolone in Friedreich ataxia*. Ann Clin Transl Neurol. 2019;6(1):15-26.
65. Reetz K, Dogan I, Hohenfeld C, Didszun C, Giunti P, Mariotti C, et al. *Nonataxia symptoms in Friedreich ataxia: report from the registry of the European Friedreich's*

- Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS)*. *Neurology*. 2018;91(10):e917-e30.
66. Vankan P. *Prevalence gradients of Friedreich's Ataxia and R1b haplotype in Europe co-localize, suggesting a common Palaeolithic origin in the Franco-Cantabrian ice age refuge*. *Journal of neurochemistry*. 2013;126:11-20.
67. Epplen C, Epplen JT, Frank G, Mitterski B, Santos EJ, Schöls L. *Differential stability of the (GAA)_n tract in the Friedreich ataxia (STM7) gene*. *Human genetics*. 1997;99:834-6.
68. Cossée M, Schmitt M, Campuzano V, Reutenauer L, Moutou C, Mandel J-L, et al. *Evolution of the Friedreich's ataxia trinucleotide repeat expansion: founder effect and premutations*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997;94(14):7452-7.
69. Romano S, Bacigalupo I, Marcotulli C, Cioffi E, Bertini ES, Vasco G, et al. *A Clinical and Epidemiological Prevalence Study on Friedreich's Ataxia in Latium, Italy*. *Neuroepidemiology*. 2022;56(3):212-8.
70. Polo J, Calleja J, Combarros O, Berciano J. *Hereditary ataxias and paraplegias in Cantabria, Spain: an epidemiological and clinical study*. *Brain*. 1991;114(2):855-66.
71. Lopez-Arlandis J, Vilchez J, Palau F, Sevilla T. *Friedreich's ataxia: an epidemiological study in Valencia, Spain, based on consanguinity analysis*. *Neuroepidemiology*. 1995;14(1):14-9.
72. Coutinho P, Ruano L, Loureiro JL, Cruz VT, Barros J, Tuna A, et al. *Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: a population-based prevalence study*. *JAMA neurology*. 2013;70(6):746-55.
73. Winter R, Harding A, Baraitser M, Bravery M. *Intrafamilial correlation in Friedreich's ataxia*. *Clinical genetics*. 1981;20(6):419-27.
74. Gudmundsson KR. *Prevalence and occurrence of some rare neurological diseases in Iceland*. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1969;45(1):114-8.
75. Koutsis G, Kladi A, Karadima G, Houlden H, Wood NW, Christodoulou K, et al. *Friedreich's ataxia and other hereditary ataxias in Greece: An 18-year perspective*. *Journal of the neurological sciences*. 2014;336(1-2):87-92.
76. Erichsen AK, Koht J, Stray-Pedersen A, Abdelnoor M, Tallaksen CM. *Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study*. *Brain*. 2009;132(6):1577-88.
77. Skre H. *Friedreich's ataxia in Western Norway*. *Clinical genetics*. 1975;7(4):287-98.
78. Juvonen V, Kulmala S-M, Ignatius J, Penttinen M, Savontaus M-L. *Dissecting the epidemiology of a trinucleotide repeat disease—example of FRDA in Finland*. *Human genetics*. 2002;110:36-40.
79. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Bevölkerung am 31.12.2022 nach Nationalität und Bundesländern; Stand 20.06.2023*. 2023.
80. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Bevölkerungsstand: Amtliche Einwohnerzahl Deutschlands* 2023 2023 [21.12.2023]. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/inhalt.html>.
81. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Bevölkerungsstand nach Altersjahren 2022 2023* [13.02.2023]. <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0005&byypass=true&levelindex=1&levelid=1709556793641#abreadcrumb>.
82. Biogen GmbH. *Berechnung der Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation von Omaveloxolon 2023*.

83. Bundesministerium für Gesundheit (BMG-DdGW). *Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2022, Stand: 21. März 2023*. 2023.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Omaveloxolon (Skyclarys™)	Patient*innen mit Friedreich-Ataxie ab einem Alter von 16 Jahren	Kontinuierlich, 3 Kapseln mit je 50 mg Omaveloxolon als orale Dosis pro Tag	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend. ¹				
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>¹ 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. SGB: Sozialgesetzbuch.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Omaveloxolon (Skyclarys™) wird angewendet zur Behandlung der FA bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren (1). Laut Fachinformation (Stand: Februar 2024) erfolgt die Gabe von drei Kapseln mit je 50 mg Omaveloxolon kontinuierlich einmal pro Tag (Tabelle 3-8) (2).

Durch die tägliche Gabe von Omaveloxolon ergeben sich 365 Behandlungen pro Patient*in pro Jahr.

Gleichzeitig handelt es sich bei Omaveloxolon um ein Arzneimittel zur Behandlung einer Seltenen Erkrankung (Orphan Drug) (3), daher werden keine Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gemacht. Dies gilt für die nachfolgenden Abschnitte entsprechend.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Omaveloxolon (Skyclarys™)	Patient*innen mit Friedreich-Ataxie ab einem Alter von 16 Jahren	Kontinuierlich, 3 Kapseln mit je 50 mg Omaveloxolon als orale Dosis pro Tag	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend. ¹			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>¹ 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. mg: Milligramm; SGB: Sozialgesetzbuch.</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Omaveloxolon (Skyclarys™)	Patient*innen mit Friedreich-Ataxie ab einem Alter von 16 Jahren	365	3 Kapseln mit je 50 mg Omaveloxolon =150 mg	365 Behandlungstage x 150 mg Omaveloxolon = 54.750 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend. ¹				
¹ 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. mg: Milligramm; SGB: Sozialgesetzbuch.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Gemäß Fachinformation (Stand Februar 2024) werden drei Kapseln mit je 50 mg Omaveloxolon einmal täglich eingenommen (2). Insgesamt beträgt der Verbrauch pro Gabe/ pro Tag 150 mg Omaveloxolon. Bei 365 Behandlungstagen ergibt sich daraus ein Jahresverbrauch von 54.750 mg Omaveloxolon pro Patient*in.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren

Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Omaveloxolon (Skyclarys™)	1-Monatspackung mit 90 Kapseln: AVP: 28.493,90 € (inkl. zu verrechnender Apothekenzuschlag (gem. §3 (1) AMPreisV) und 19 % Mehrwertsteuer)	26.867,90 € (2,00 € ¹ ; 1.624,00 € ²)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend. ³		
¹ 2,00 € Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V ² 7,00 % Herstellerrabatt nach §130a, Abs. 1 SGB V ³ 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. AMPreisV: Arzneimittelpreisverordnung; AVP: Apothekenabgabepreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-11 basieren auf dem aktuellen Herstellerabgabepreis (HAP) für eine Monatspackung mit 90 Kapseln von 23.200 € exkl. zu verrechnendem Apothekenzuschlag (gem. § 3 (1) AMPreisV) und 19 % Mehrwertsteuer.

Zur Ermittlung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte vom Apothekenabgabepreis (AVP) abgezogen:

- 2,00 € Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V
- 7,00 % Herstellerrabatt nach § 130a, Abs. 1 SGB V

Der AVP von Omaveloxolon mit einer Packungsgröße von 90 Kapseln beträgt 28.493,90 €. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenabschlag: 2,00 € und Herstellerrabatt von 7,00 % = 1.624,00 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 26.867,90 € pro Packung.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Omaveloxolon (Skyclarys™)	Patient*innen mit Friedreich-Ataxie ab einem Alter von 16 Jahren	Quantitative Bestimmung des/der natriuretischen Peptides/Peptide BNP und/oder NT-Pro-BNP und/oder MR-Pro-ANP (EBM: 32097)	Vor Behandlungsbeginn, anschließend einmal pro Quartal	4+1 ¹
		Bestimmung des Lipidprofils (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride) gemäß Anlage 1 der Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie (EBM: 32882)	Vor Behandlungsbeginn, anschließend einmal pro Quartal	4+1 ²
		Bestimmung von GPT (=ALT) (EBM: 32070)	Vor Behandlungsbeginn einmalig und in den ersten drei Behandlungsmonaten monatlich, anschließend einmal pro Quartal.	4+3 ³
		Bestimmung von GOT (=AST) (EBM: 32069)		4+3 ³
		Bestimmung des Bilirubin-Gesamtwertes (EBM: 32058)		4+3 ³
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend. ⁴				
<p>¹ Gemäß der Fachinformation von Omaveloxolon (Stand: 26.02.2024) muss der BNP-Wert vor Beginn der Behandlung und anschließend in regelmäßigen Abständen während der Behandlung überwacht werden (2).</p> <p>² Gemäß der Fachinformation von Omaveloxolon (Stand: 26.02.2024) soll das Lipidprofil vor Beginn der Behandlung und anschließend in regelmäßigen Abständen während der Behandlung überwacht werden (2).</p> <p>³ Gemäß der Fachinformation von Omaveloxolon (Stand: 26.02.2024) sollen die Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit Omaveloxolon kontrolliert werden, in den ersten 3 Behandlungsmonaten monatlich und anschließend in regelmäßigen Abständen, wie es klinisch erforderlich ist. Die drei zusätzlichen Untersuchungen fallen entsprechend nur im ersten Behandlungsjahr an (2).</p> <p>⁴ 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.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BNP: B-Typ natriuretisches Peptid; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; HDL: High Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein; MR-Pro-ANP: Midregional pro-atrial natriuretic peptide; NT-Pro-BNP: N-Terminal pro-B-Typ natriuretisches Peptid; SGB: Sozialgesetzbuch.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlichen GKV-Leistungen beruhen auf den Angaben in der Fachinformation von Omaveloxolon (Stand: Februar 2024) in Abschnitt 4.4. 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 (2).

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 (2).

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. Der BNP-Wert muss vor Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung überwacht werden. 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 (2).

Zur Annäherung an die Regelmäßigkeit der Untersuchungen im klinischen Alltag wurde ein quartalsweiser Abstand zwischen den Untersuchungen angenommen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel	
Omaveloxolon (Skyclarlys™)	
Quantitative Bestimmung des/der natriuretischen Peptides/Peptide BNP und/oder NT-Pro-BNP und/oder MR-Pro-ANP (EBM: 32097)	19,40€
Bestimmung des Lipidprofils (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride) gemäß Anlage 1 der Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie (EBM: 32882)	1,00€
Bestimmung von GPT (=ALT) (EBM: 32070)	0,25€
Bestimmung von GOT (=AST) (EBM: 32069)	0,25€
Bestimmung des Bilirubin-Gesamtwertes (EBM: 32058)	0,25€
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Nicht zutreffend. ¹	
a: Die Kosten und die EBM-Ziffern der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit Stand vom 1. Quartal 2024 (4).	
¹ 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. ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BNP: B-Typ natriuretisches Peptid; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HDL: High Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein; MR-Pro-ANP: Midregional pro-atrial natriuretic peptide; NT-Pro-BNP: N-Terminal pro-B-Typ natriuretisches Peptid; SGB: Sozialgesetzbuch.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die zusätzlichen GKV-Leistungen wurden der Fachinformation von Omaveloxolon (Stand: Februar 2024) entnommen. Die Kosten und die EBM-Ziffern der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf dem Onlinekatalog des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit Stand vom 1. Quartal 2024 (4).

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Omaveloxolon (Skyclarys™)	Patient*innen mit Friedreich-Ataxie ab einem Alter von 16 Jahren	Quantitative Bestimmung des/der natriuretischen Peptides/Peptide BNP und/oder NT-Pro-BNP und/oder MR-Pro-ANP (EBM: 32097)	4 x 19,40€ = 77,60€ + 1 x 19,40€ ¹
		Bestimmung des Lipidprofils (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride) gemäß Anlage 1 der Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie (EBM: 32882)	4 x 1,00€ = 4,00€ + 1 x 1,00€ ²
		Bestimmung von GPT (=ALT) (EBM: 32070)	4 x 0,25€ = 1,00€ + 3 x 0,25€ = 0,75€ ³
		Bestimmung von GOT (=AST) (EBM: 32069)	4 x 0,25€ = 1,00€ + 3 x 0,25€ = 0,75€ ³
		Bestimmung des Bilirubin-Gesamtwertes (EBM: 32058)	4 x 0,25€ = 1,00€ + 3 x 0,25€ = 0,75€ ³
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend. ⁴			
<p>a: Die Kosten und die EBM-Ziffern der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit Stand vom 1. Quartal 2024 (4).</p> <p>¹ Gemäß der Fachinformation von Omaveloxolon (Stand: Februar 2024) muss der BNP-Wert vor Beginn der Behandlung und anschließend in regelmäßigen Abständen während der Behandlung überwacht werden (2), dementsprechend fallen zusätzliche Kosten für eine einmalige Erhebung an.</p> <p>² Gemäß der Fachinformation von Omaveloxolon (Stand: Februar 2024) soll das Lipidprofil vor Beginn der Behandlung und anschließend in regelmäßigen Abständen während der Behandlung überwacht werden (2).</p> <p>³ Gemäß der Fachinformation von Omaveloxolon (Stand: Februar 2024) sollen die Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit Omaveloxolon kontrolliert werden, in den ersten 3 Behandlungsmonaten monatlich und anschließend in regelmäßigen Abständen, wie es klinisch erforderlich ist. Die drei zusätzlichen Untersuchungen fallen entsprechend nur im ersten Behandlungsjahr an (2).</p> <p>⁴ 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.</p>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BNP: B-Typ natriuretisches Peptid; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HDL: High Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein; MR-Pro-ANP: Midregional pro-atrial natriuretic peptide; NT: N-Terminal; SGB: Sozialgesetzbuch.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Omaveloxolon (Skyclarys™)	Patient*innen mit Friedreich-Ataxie ab einem Alter von 16 Jahren	326.892,78 €	84,60 € (+19,40 € ¹ + 1,00 € ² + 2,25 € ³)	Nicht zutreffend	327.000,03 € ⁵
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend. ⁴					
Quelle: (5)					
¹ Gemäß der Fachinformation von Omaveloxolon (Stand: Februar 2024) muss der BNP-Wert vor Beginn der Behandlung und anschließend in regelmäßigen Abständen während der Behandlung überwacht werden (2), dementsprechend fallen zusätzliche Kosten für eine einmalige Erhebung an.					
² Gemäß der Fachinformation von Omaveloxolon (Stand: Februar 2024) soll das Lipidprofil vor Beginn der Behandlung und anschließend in regelmäßigen Abständen während der Behandlung überwacht werden (2).					
³ Gemäß der Fachinformation von Omaveloxolon (Stand: Februar 2024) sollen die Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit Omaveloxolon kontrolliert werden, in den ersten 3 Behandlungsmonaten monatlich und anschließend in regelmäßigen Abständen, wie es klinisch erforderlich ist. Die drei zusätzlichen Untersuchungen fallen entsprechend nur im ersten Behandlungsjahr an (2).					
⁴ 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.					
⁵ Es sind die Jahrestherapiekosten für das erste Behandlungsjahr angegeben.					
BNP: B-Typ natriuretisches Peptid; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden.

Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Omaveloxolon (Skyclarys™) ist die erste untersuchte, geprüfte und zugelassene Therapie zur Behandlung der Friedreich-Ataxie (FA) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren (2). Grundsätzlich wird Omaveloxolon allen identifizierten Patient*innen der Zielpopulation des Anwendungsgebiets, wie in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 beschrieben, zugänglich sein. Der tatsächliche Versorgungsanteil kann allerdings auf Basis verschiedener Faktoren abweichen. Die Biogen GmbH geht aufgrund von bisherigen Erkenntnissen aus dem Härtefallprogramm von Omaveloxolon in Deutschland sowie den Daten des EFACTS-Registers davon aus, dass die mit Omaveloxolon zu behandelnde FA-Population in Deutschland vermutlich kleiner ist, als es in der begrenzten zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Literatur dargestellt wird. Zudem ist anzunehmen, dass nach der Einführung von Omaveloxolon die Anzahl der behandelten Patient*innen langsam und graduell zunehmen wird, da es mit hoher Sicherheit derzeit noch FA-Patient*innen in Deutschland gibt, die noch nicht zentral erfasst sind.

Therapieabbrüche

In der Studie MOXIE Teil 2 kam es bei insgesamt 4 Patient*innen (7,8 %) unter Omaveloxolon-Behandlung zum Abbruch der Therapie (Aspartat-Aminotransferase erhöht und Alanin-Aminotransferase erhöht, Tachykardie ventrikulär, Muskelspasmen, Rosazea). Auf Basis dieser Ergebnisse wird eine niedrige Therapieabbruchrate für das zu bewertende Arzneimittel ohne relevante Auswirkungen auf den zu erwartenden Versorgungsanteil erwartet.

Diagnose

Im frühen Krankheitsstadium der FA kann die Diagnosestellung aufgrund des komplexen Krankheitsbilds und der Seltenheit der Erkrankung insbesondere bei fehlenden Hinweisen durch familiäre Anamnese erschwert sein (6). Dies kann zu einem niedrigeren tatsächlichen Versorgungsanteil führen.

Versorgungsbereich

Die Behandlung mit Omaveloxolon sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung von Patient*innen mit Friedreich-Ataxie besitzt (2). Die Behandlung mit Omaveloxolon ist auf Basis der vorliegenden Informationen sowohl im stationären als auch ambulanten Versorgungsbereich zu erwarten.

Kontraindikationen

Gegenanzeigen liegen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation (Stand: Februar 2024) genannten sonstigen Bestandteile vor. Es wird von keiner relevanten Einschränkung ausgegangen.

Insgesamt ist eine exakte Quantifizierung des tatsächlich erwartbaren Versorgungsanteils auf Basis der o.g. Angaben nicht möglich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da ein konkreter Versorgungsanteil nicht exakt beziffert werden kann, ist eine konkrete Darstellung der Änderung der Jahrestherapiekosten nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die im Abschnitt 3.3 gemachten Angaben wurden im Wesentlichen der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Omaveloxolon (Stand: Februar 2024) entnommen (2). Die angegebenen Kosten für die Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Omaveloxolon wurden auf Basis der in der Lauer-Taxe® (Stand: 15. März 2024) verfügbaren Daten berechnet. Die angegebenen Kosten für die Therapie mit Omaveloxolon wurden auf Basis der aktuellen Regelungen der Arzneimittelpreisverordnung und der gesetzlichen Rabattregelungen kalkuliert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). *Omaveloxolon (Skyclarys™) EPAR Produktinformation*, Stand: 26.02.2024. 2024.
2. Reata Ireland Limited. *Fachinformation: Omaveloxolon (Skyclarys™)* Stand: Februar 2024. 2024.
3. European Medicines Agency (EMA). *Omaveloxolon Public summary of opinion on orphan designation*; Stand: 16.05.2023. 2018.
4. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)*, Stand: 1. Quartal 2024 2024 [cited 2024 19.01.2024]. https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2024.pdf.
5. Biogen GmbH. *Daten und Berechnungen zu den Kosten der Therapie für die GKV*. 2024.
6. Indelicato E, Nachbauer W, Eigentler A, Amprosi M, Matteucci Gothe R, Giunti P, et al. *Onset features and time to diagnosis in Friedreich's Ataxia*. *Orphanet journal of rare diseases*. 2020;15(1):1-8.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Informationen bezüglich der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation des Arzneimittels Skylarys™ (Stand: Februar 2024) entnommen (1).

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 verlorene 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 Tabelle 3-16 zusammengestellt (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Tabelle 3-16: Empfohlene Dosisanpassungen für Omaveloxolon bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren.

Arzneimittelklasse der Begleitmedikation	Dosierungsempfehlung
Starke CYP3A4-Inhibitoren	<p>Es wird empfohlen, eine gleichzeitige Anwendung zu vermeiden.</p> <p>Wenn eine gleichzeitige Anwendung unvermeidbar ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Die Dosis von Omaveloxolon auf 50 mg einmal täglich reduzieren und engmaschig auf Nebenwirkungen überwachen. •Falls Nebenwirkungen auftreten, die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren beenden.
Moderate CYP3A4-Inhibitoren	<p>Es wird empfohlen, eine gleichzeitige Anwendung zu vermeiden.</p> <p>Wenn eine gleichzeitige Anwendung unvermeidbar ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Die Dosis von Omaveloxolon auf 100 mg einmal täglich reduzieren und engmaschig auf Nebenwirkungen überwachen. •Falls Nebenwirkungen auftreten, die Dosis von Omaveloxolon auf 50 mg einmal täglich reduzieren.

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung aufgrund des Lebensalters erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

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

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 (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Der Einfluss einer mäßigen und schweren Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Omaveloxolon wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

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

Dieses Arzneimittel ist zum Einnehmen.

Omaveloxolon soll auf nüchternen Magen mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Die Skyclarys-Kapseln sollten im Ganzen geschluckt werden.

Bei Patienten, die die Kapseln nicht im Ganzen schlucken können, können die Skyclarys-Kapseln geöffnet und der gesamte Inhalt auf 2 Esslöffel Apfelmus gestreut eingenommen werden. Die Patienten müssen die gesamte Arzneimittel/Apfelmus-Mischung sofort auf nüchternen Magen einnehmen, und zwar mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit. Die Mischung darf nicht für eine spätere Anwendung aufbewahrt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aminotransferasenanstieg

Die Behandlung mit Omaveloxolon in klinischen Studien bei Patienten mit Friedreich-Ataxie 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

$> 5 \times \text{ULN}$ 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 $> 3 \times \text{ULN}$ ansteigen und der Bilirubin-Wert auf $> 2 \times \text{ULN}$, muss Omaveloxolon sofort abgesetzt und die Leberfunktionstest wiederholt werden. Die Untersuchungen sind nach Bedarf fortzusetzen. Wenn sich die auffälligen Laborwerte 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 Friedreich-Ataxie 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 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 Friedreich-Ataxie 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.

Skyclarys enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Omaveloxolon ist ein Substrat von CYP3A4. Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren oder CYP3A4-Induktoren beeinflusst die Pharmakokinetik von Omaveloxolon.

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Omaveloxolon

Starke oder moderate CYP3A4-Inhibitoren

In einer klinischen Studie vergrößerte die gleichzeitige Anwendung von Skyclarys mit Itraconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, die Fläche unter der Kurve (AUC_{0-inf}) und die

maximale Plasmakonzentration (C_{\max}) um das etwa 4- bzw. 3-Fache. In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden vergrößerte die gleichzeitige Anwendung von Verapamil (120 mg einmal täglich) die AUC und C_{\max} um das 1,24- bzw. 1,28-Fache. Verapamil ist bekanntlich ein moderater CYP3A4-Inhibitor und ein Inhibitor des P-gp-Transporters. Wenn die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren unvermeidlich ist, ist eine Reduktion der Dosis von Skyclarys mit Überwachung des Patienten in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Beispiele für starke und moderate CYP3A4-Inhibitoren sind Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Ciprofloxacin, Ciclosporin, Fluconazol und Fluvoxamin.

Da Grapefruit und Grapefruitsaft CYP3A4-Inhibitoren sind, müssen die Patienten darauf hingewiesen werden, dass sie diese während der Einnahme von Skyclarys vermeiden müssen (siehe Abschnitt 4.4).

Starke oder moderate CYP3A4-Induktoren

Omaveloxolon ist ein Substrat von CYP3A4. Die gleichzeitige Anwendung von Skyclarys mit starken oder moderaten CYP3A4-Induktoren kann die Exposition gegenüber Omaveloxolon signifikant herabsetzen und somit die Wirksamkeit von Skyclarys reduzieren. Aufgrund des potenziellen Wirksamkeitsverlusts sind Patienten, die mit Skyclarys behandelt werden, darauf hinzuweisen, während der Einnahme von Skyclarys die Anwendung starker oder moderater CYP3A4-Induktoren zu vermeiden, und es sollten nach Möglichkeit Alternativen in Erwägung gezogen werden. Beispiele für starke und moderate CYP3A4-Induktoren sind Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Rifampicin, Johanniskraut und Efavirenz.

Einfluss von Omaveloxolon auf andere Arzneimittel

Folgende Substanzen wurden in klinischen Studien mit 150 mg Omaveloxolon an gesunden Probanden untersucht:

Substrate von CYP3A4

Die AUC von Midazolam, einem Substrat von CYP3A4, verringerte sich bei gleichzeitiger Anwendung mit Omaveloxolon um etwa 45 %, was darauf hindeutet, dass Omaveloxolon ein schwacher CYP3A4-Induktor ist und die Exposition gegenüber Substraten von CYP3A4 verringern kann. Die gleichzeitige Anwendung von Skyclarys kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva herabsetzen. Patient*innen ist zu raten, die gleichzeitige Anwendung mit kombinierten hormonellen Kontrazeptiva (z. B. die Pille, Verhütungspflaster, Vaginalring), Implantaten und nur Gestagen-haltigen Pillen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.6).

Substrate von CYP2C8

Die AUC von Repaglinid, einem Substrat von CYP2C8, verringerte sich bei gleichzeitiger Anwendung mit Omaveloxolon um etwa 35 %, was darauf hindeutet, dass Omaveloxolon ein schwacher CYP2C8-Induktor ist und die Exposition gegenüber Substraten von CYP2C8 herabsetzen kann.

Substrate von BCRP

Die AUC von Rosuvastatin, einem Substrat von BCRP und OATP1B1, verringerte sich bei gleichzeitiger Anwendung mit Omaveloxolon um etwa 30 %, was darauf hindeutet, dass Omaveloxolon ein schwacher Induktor von BCRP ist und die Exposition gegenüber Substraten von BCRP herabsetzen kann.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Omaveloxolon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Skyclarys soll während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht angewendet werden. Die Patientinnen müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, bevor sie die Behandlung mit Skyclarys beginnen sowie während der Behandlung und für 28 Tage nach dem Absetzen der Behandlung.

Skyclarys kann die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva herabsetzen (siehe Abschnitt 4.5). Patientinnen sind anzuweisen, die gleichzeitige Anwendung mit kombinierten hormonellen Kontrazeptiva (wie z. B. Pille, Verhütungspflaster, Vaginalring) zu vermeiden. Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, ist zu raten, während der gleichzeitigen Anwendung von Skyclarys und für 28 Tage nach dessen Absetzen eine alternative Verhütungsmethode (wie z. B. ein nicht-hormonelles Intrauterinsystem) oder zusätzlich eine nicht-hormonelle Verhütungsmethode (z. B. Kondome) anzuwenden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten darüber vor, ob Omaveloxolon in die Muttermilch übergeht. Omaveloxolon geht bei säugenden Ratten in die Muttermilch über und löste bei den Nachkommen behandlungsbedingte Wirkungen aus (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das neugeborene Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Skyclarys soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkungen von Skyclarys auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Daten ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Omaveloxolon kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach der Anwendung von Omaveloxolon kann Ermüdung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die bei Skyclarys am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren ALT-Anstieg und Kopfschmerzen (jeweils 37,3 %), Gewichtsabnahme (34,0 %), Übelkeit (33,3 %), AST-Anstieg und Ermüdung (jeweils 21,6 %), Diarrhoe (19,6 %), Schmerzen im Oropharynx (17,6 %), Erbrechen (15,7 %), Rückenschmerzen, Muskelspasmen und Grippe (jeweils 13,7 %) und verminderter Appetit (11,8 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die in der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 51 mit Skyclarys 150 mg/Tag über 48 Wochen behandelten Patienten (mediane Exposition 0,92 Patientenjahre) beobachtet wurden, sind in Tabelle 2 nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet aufgeführt. Ausgewählte Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle näher beschrieben.

Tabelle 3-17: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Grippe	Sehr häufig
	Harnwegsinfektion	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetit vermindert	Sehr häufig
	Hypertriglyzeridämie	Häufig
	Very Low Density Lipoprotein erhöht	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Schmerzen im Oropharynx	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Sehr häufig
	Diarrhoe	Sehr häufig
	Erbrechen	Sehr häufig
	Oberbauchschmerzen	Häufig
	Abdominalschmerz	Häufig
Leber- und	ALT erhöht	Sehr häufig

Gallenerkrankungen	AST erhöht	Sehr häufig
	GGT erhöht	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	Sehr häufig
	Muskelspasmen	Sehr häufig
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Dysmenorrhoe	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Sehr häufig
Untersuchungen	BNP erhöht ^a	Häufig
	Gewicht erniedrigt ^b	Sehr häufig
<p>a Basierend auf Laboruntersuchungen mit Werten > 200 pg/ml.</p> <p>b Basierend auf Gewichtsbestimmungen in der Klinik mit einem Gewichtsverlust von \geq 5 % unter der Behandlung.</p> <p>ALT=Alanin-Aminotransferase; AST=Aspartat-Aminotransferase; BNP=B-Typ natriuretisches Peptid; GGT=Gamma-Glutamyltransferase.</p>		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Bei den in der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit Skyclarys behandelten Patienten trat Übelkeit bei 33,3 % auf, Diarrhoe bei 19,6 %, Erbrechen bei 15,7 %, Oberbauchschmerzen bei 9,8 % und Abdominalschmerz bei 7,8 % der Patienten. Alle Ereignisse wurden hinsichtlich der Schwere als leicht oder mittelschwer eingestuft und 75,8 % der Ereignisse traten in den ersten 12 Wochen der Behandlung auf.

Aminotransferasenanstiege

Bei den in der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit Skyclarys behandelten Patienten umfassten Nebenwirkungen in Form von Aminotransferasenanstiegen die folgenden: ALT-Anstiege trat bei 37,3 % der Patienten auf, AST-Anstiege bei 21,6 % der Patienten und Gamma-Glutamyltransferase (GGT)-Anstiege bei 5,9 % der Patienten. Zu Behandlungsunterbrechungen wegen Aminotransferasenanstiegen kam es bei 11,8 % der mit Skyclarys behandelten Patienten. Bei einem 9 Patienten (2 %) wurde die Behandlung wegen eines Aminotransferasenanstiegs gemäß Protokoll abgebrochen.

Bei den mit Skyclarys behandelten Patienten lag die Inzidenz von ALT- oder AST-Anstiegen $\geq 3 \times$ ULN während der Behandlung bei 29,4 %, wobei 15,7 % der Patienten Anstiege $\geq 5 \times$ ULN zeigten. Anstiege von $\geq 3 \times$ ULN waren im Allgemeinen vorübergehend und

reversibel, wobei 80 % dieser Patienten innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen maximale Werte erreichten. Beim Abbruchbesuch zeigte keiner dieser Patienten ALT- oder AST-Anstiege $\geq 3 \times \text{ULN}$. Die Mittelwerte bildeten sich im Allgemeinen bei fortgesetzter Behandlung oder nach einer Unterbrechung der Behandlung in Richtung Ausgangswert zurück. Kein Patient hatte einen gleichzeitigen Anstieg des Gesamtbilirubins von $> 1,5 \times \text{ULN}$.

BNP-Anstieg

In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurde bei den mit Skyclarys behandelten Patienten ein Anstieg der BNP-Werte beobachtet. Die mittleren BNP-Werte waren in Woche 4 erhöht und blieben bis einschließlich Woche 48 erhöht, wobei die Spitzenwerte in Woche 24 erreicht wurden. Die mittleren BNP-Werte blieben unter der ULN ($< 100 \text{ pg/ml}$). Insgesamt 13,7 % der mit Skyclarys behandelten Patienten zeigten einen Anstieg des BNP-Werts gegenüber dem Ausgangswert und einen BNP-Wert über der ULN (100 pg/ml), verglichen mit 3,8 % der Patienten, die Placebo erhielten. 3,9 % der Patienten hatten während der Behandlung BNP-Werte über 200 pg/ml . Es gab keine Abbrüche aufgrund von BNP-Anstiegen.

Lipidwertanomalien

Unter den Patienten, die in der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit Skyclarys behandelt wurden, wurde bei 3,9 % eine Hypertriglyzeridämie berichtet, bei 3,9 % wurde ein Anstieg des Very-Low-Density-Lipoproteins berichtet und bei 2,0 % wurde eine Hypercholesterinämie berichtet. In Woche 48 stieg in der Skyclarys-Behandlungsgruppe das mittlere LDL um etwa 25 mg/dL und das mittlere HDL sank um etwa 5 mg/dl . Nach dem Absetzen von Skyclarys kehrten die mittleren LDL- und HDL-Werte wieder zu den Ausgangswerten zurück.

Gewichtsabnahme

In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurde bei 2,0 % der mit Skyclarys behandelten Patienten und bei 1,9 % der mit Placebo behandelten eine Gewichtsabnahme berichtet. In beiden Behandlungsgruppen wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen oder Abbrüche aufgrund von vermindertem Appetit oder Gewichtsabnahme berichtet.

Eine Gewichtsabnahme wurde nach Woche 24 beobachtet. Nach 48 Wochen Behandlung betrug die mittlere Gewichtsabnahme im Vergleich zum Ausgangsgewicht $1,35 \text{ kg}$ (SD $3,585 \text{ kg}$) in der Skyclarys-Gruppe und die mittlere Gewichtszunahme im Vergleich zum Ausgangsgewicht betrug $1,17 \text{ kg}$ (SD $4,108 \text{ kg}$) in der Placebo-Gruppe. Unter allen Patienten mit einem BMI-Ausgangswert $< 25 \text{ kg/m}^2$ in beiden Behandlungsgruppen (Skyclarys, $n=37$; Placebo, $n=37$) wurde eine Gewichtsabnahme um mindestens 5 % gegenüber dem Ausgangsgewicht bei 32,4 % der mit Skyclarys behandelten Patienten im Vergleich zu 2,7 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Auf der Grundlage der Bewertung von Skyclarys in den randomisierten, placebokontrollierten Studien stimmte das Sicherheitsprofil von Skyclarys bei pädiatrischen Patienten im Alter von 16 bis unter 18 Jahren (n=24) mit dem Sicherheitsprofil von erwachsenen Patienten überein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Skyclarys. Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung kommt, sind engmaschig zu überwachen und angemessen unterstützend zu behandeln.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Anhang II des EPAR handelt es sich bei Omaveloxolon um ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (2).

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Annex IId des EPAR enthält folgende Informationen zu den „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ (2):

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	<ul style="list-style-type: none"> Keine
Wichtige potenzielle Risiken	<ul style="list-style-type: none"> Medikamenteninduzierte Leberschäden Kongestive Herzinsuffizienz
Fehlende Informationen	<ul style="list-style-type: none"> Verwendung in der Schwangerschaft Langfristige Sicherheit

Tabelle 3-19: Zusammenfassung geplanter zusätzlicher Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Status der Studie	Zusammenfassung der Ziele	Sicherheitsbedenken ausgeräumt	Meilensteine	Fälligkeitstermine
<i>Kategorie 1 - Auferlegte obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz-Tätigkeiten, die Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen sind</i>				
Keine	-	-	-	-
<i>Kategorie 2 - Auferlegte obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz-Tätigkeiten, bei denen es sich um spezifische Verpflichtungen im Zusammenhang mit einer bedingten Zulassung oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen handelt</i>				
Keine	-	-	-	-
<i>Kategorie 3 - Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</i>				
Ein internationales Register zur Beobachtung von mit Omaveloxolon behandelten Patienten mit Friedreich-Ataxie nach dem Inverkehrbringen	<u>Primäre Ziele:</u> Bewertung der langfristigen Sicherheit von Omaveloxolon, so wie es Patienten mit FA in der Praxis verschrieben wird, und Dokumentation und Charakterisierung aller unerwünschten Ereignisse bei Herzinsuffizienz und DILI.	Langfristige Sicherheit von Omaveloxolon	Einreichung des Protokolls	Q3 2023
	<u>Sekundäres Ziel:</u> Erfassung der Gründe und des Zeitpunkts von Behandlungsunterbrechungen, Behandlungsabbrüche und Überdosierungen.	Medikamenteninduzierte Leberschäden	Beginn der Datenerhebung	Q3 2024
		Kongestive Herzinsuffizienz	Jährliche Fortschrittsberichte	Jährlich ab Q4 2025
			Ende der Datenerhebung: Abschlussbericht der Studie:	Q1 2031 Q2 2031
DILI: Arzneimittelinduzierte Leberschädigung (Drug-Induced Liver Injury); FA: Friedreichs Ataxie				

Tabelle 3-20: Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsaktivitäten nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtiges potenzielles Risiko: Medikamenteninduzierte Leberschäden	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> SmPC-Abschnitt 4.4. PIL-Abschnitte 2 und 4. <u>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Eingeschränkte ärztliche Verschreibung <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Spezifischer detaillierter Fragebogen zur Nachbeobachtung von unerwünschten Wirkungen. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Ein multinationales Register zur Beobachtung von mit Omaveloxolon behandelten Patienten mit Friedreich-Ataxie nach der Markteinführung. Abschlussbericht der Studie: Q2 2031
Wichtiges potenzielles Risiko: Kongestive Herzinsuffizienz	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> SmPC-Abschnitt 4.4. PIL-Abschnitte 2 und 4. <u>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Eingeschränkte ärztliche Verschreibung <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Spezifischer detaillierter Fragebogen zur Nachbeobachtung von unerwünschten Wirkungen. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Ein multinationales Register zur Beobachtung von mit Omaveloxolon behandelten Patienten mit Friedreich-Ataxie nach der Markteinführung. Abschlussbericht der Studie: Q2 2031
Fehlende Informationen: Verwendung in der Schwangerschaft	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> SmPC-Abschnitt 4.6. PIL-Abschnitt 2 <u>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Eingeschränkte ärztliche Verschreibung <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Fehlende Informationen: Langfristige Sicherheit	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Nicht verfügbar. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur</u>	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<u>Risikominimierung:</u> Keine	hinausgehen: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Ein multinationales Register zur Beobachtung von mit Omaveloxolon behandelten Patienten mit Friedreich-Ataxie nach der Markteinführung.
PIL: Patient Information Leaflet; SmPC: Fachinformation (Summary of Product Characteristics)		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in Abschnitt 3.4 gemachten Angaben wurden der Fachinformation (Stand: Februar 2024) (1) und dem Risk-Management-Plan (3) entnommen, Anhang IIC wurde dem aktuell verfügbaren EPAR (26.02.2024) entnommen (2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Reata Ireland Limited. *Fachinformation: Omaveloxolon (Skyclarys™) Stand: Februar 2024.* 2024.
2. European Medicines Agency (EMA). *Omaveloxolon (Skyclarys™) EPAR Produktinformation, Stand: 26.02.2024.* 2024.
3. (EMA) EMA. *Risk Management Plan for Skyclarys 150 mg Capsules (Omaveloxolone), Stand: 26.02.2024.* 2024.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.