

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Omaveloxolon

Dossierbewertung vom 17. Juni 2024

Datum des Amendments: 7. August 2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	5
3 Liste der verwendeten Quellen.....	5
4 Ergebnisse	6
4.1 mFARS	6
5 Zusammenfassung.....	9
Referenzen	10

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verzerrungspotential der mFARS in der Studie MOXle Teil 2.....	6
Tabelle 2: Veränderung in der mFARS (93 Punkte) zu Woche 48; Studie MOXle Teil 2; ITT-Population	7
Tabelle 3: Veränderung in der mFARS (93 Punkte) zu Woche 48 (ergänzend dargestellt); Studie MOXle Teil 2, FAS	8

Abkürzungsverzeichnis

FAS	Full Analysis Set
GAA	Guanin-Adenin-Adenin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares
mFARS	modified Friedreich Ataxia Rating Scale
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurement
N	Anzahl
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 Hintergrund

Omaveloxolon ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Friedreich-Ataxie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 15. März 2024 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie MOXIe (Teil 2) für die Nutzenbewertung herangezogen, eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Omaveloxolon im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen und Patienten mit Friedreich-Ataxie.

Die Nutzenbewertung wurde am 17. Juni 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 22. Juli 2024 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

In der Nutzenbewertung wurde die modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS) aufgrund nicht nachvollziehbarer Operationalisierung und unklarer Validität in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Im Stellungnahmeverfahren legt der pU Ergebnisse der validierten mFARS mit 93 Punkten vor. Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine Darstellung und Bewertung der stetigen Auswertungen zur 93-Punkte-mFARS unter Berücksichtigung der im Nachgang zur mündlichen Anhörung nachgereichten Daten.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 8. Juli 2024 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Analysen für den validierten mFARS (93 Punkte) sowie die nachgereichten Sensitivitätsanalysen im Nachgang der mündlichen Anhörung vom 24. Juli 2024 bewertet und dargestellt.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Omaveloxolon wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 8. Juli 2024 [3] und vom 24. Juli 2024 [4]
- Addendum zum Herstellerdossier [1,2]
- Nutzenbewertung zu Omaveloxolon [5]
- Statistischer Analyseplan der Studie MOXIe (408-C-1402) [6]

4 Ergebnisse

Die mFARS ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erhebung der Krankheitsschwere und misst mittels Funktionstests die körperlichen Funktionen von Patientinnen und Patienten mit Friedreich-Ataxie (FA) in 4 Domänen: bulbäre Funktion, Koordination der oberen Extremitäten, Koordination der unteren Extremitäten und aufrechte Stabilität. Zur Berechnung des Gesamtscores der mFARS werden die einzelnen Werte addiert (maximal zu erreichende Punktzahl: 93). Ein höherer Score indiziert eine stärkere körperliche Beeinträchtigung.

Mit der Stellungnahme legt der pU Ergebnisse der validierten mFARS mit 93 Punkten vor. In der Nutzenbewertung bestanden Unklarheiten hinsichtlich der nicht nachvollziehbaren Operationalisierung und Validität der vorgelegten Version des Fragebogens mit einer maximal zu erreichenden Punktzahl von 99, die zu dessen Nichtberücksichtigung führten [5].

4.1 mFARS

Verzerrungspotential

Das Verzerrungspotential des Endpunkts „mFARS“ in der Studie MOXIE Teil 2 ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Verzerrungspotential der mFARS in der Studie MOXIE Teil 2

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
mFARS	Unklar ¹⁾	Nein ²⁾	Nein	Nein	Hoch

¹⁾ Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass das häufige Auftreten charakteristischer UE im Omaveloxolon-Arm wie bspw. „Übelkeit“ (33,3 %), „Abdominalschmerz“ (21,6 %), „ALT erhöht“ (37,3 %) oder „AST erhöht“ (21,6 %) zu einer Entblindung der betroffenen Personen geführt hat.

²⁾ Zu Woche 48 liegen Daten für 42 Personen (82,4 %) im Omaveloxolon-Arm und für 50 Personen (96,2 %) im Placebo-Arm vor. Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Aufgrund fehlender Werte und des Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen von 13,8 % in den Rücklaufquoten zu Woche 48 wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ITT: Intention to Treat; mFARS: modified Friedreich Ataxia Rating Scale; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Statistische Methoden

Gemäß statistischem Analyseplan (SAP) war zur Bestimmung der LS-Mean-Differenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen für die mFARS (nach 48 Wochen) eine Analyse mittels „Mixed Model for Repeated Measurement“ (MMRM) präspezifiziert [6]. Die Analyse bezieht die Visiten zu Woche 4, 12, 18, 24, 36 und 48 mit ein. Eine Imputation von fehlenden Werten wurde nicht vorgenommen.

Ergebnisse

Die Ergebnisse für die Veränderung von Baseline zu Woche 48 in der mFARS (93 Punkte) in der Intention-to-Treat (ITT)-Population der Studie MOXle Teil 2 werden für das Amendment herangezogen und sind in Tabelle 2 dargestellt. Der pU legt die Ergebnisse der mFARS im Full Analysis Set (FAS) vor, d. h. alle Personen ohne Pes cavus. Pes cavus ist definiert als eine muskuloskelettale Fußdeformität, die durch ein hohes Fußgewölbe gekennzeichnet ist (= Hohlfuß). Die Subpopulation mit Pes cavus war auf 20 % der gesamten randomisierten Population begrenzt. Der pU gibt an, dass diese Fußdeformität insbesondere in den Subskalen „Koordination der unteren Extremitäten“ und „Aufrechte Stabilität“ zu methodischen Schwierigkeiten bei der Erhebung der mFARS führen kann, welche das Ergebnis verzerren können. Dies wird als nicht sachgerecht angesehen. Pes cavus ist der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung und ist in beiden Studienarmen gleichverteilt. Zudem wird der Pes cavus in der statistischen Analyse im MMRM berücksichtigt (siehe Tabelle 2). Lediglich zum Vergleich der beiden Analysen werden die Ergebnisse des FAS ergänzend in Tabelle 3 dargestellt.

In der ITT-Population zeigte sich für den mFARS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Omaveloxolon gegenüber Placebo zu Woche 48 (LS-Mean-Differenz: -1,82 (95% KI: [-3,59; -0,06]); $p = 0,043$) der anhand von Hedges' g als nicht klinisch relevant eingeschätzt wird (Tabelle 2). Im FAS (ergänzend dargestellt) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Omaveloxolon gegenüber Placebo zu Woche 48, der anhand von Hedges' g nicht klinisch relevant war (Tabelle 3).

Tabelle 2: Veränderung in der mFARS (93 Punkte) zu Woche 48; Studie MOXle Teil 2; ITT-Population

Studie MOXle Teil 2 mFARS ¹⁾	Omaveloxolon N = 51	Placebo N = 52
Baseline n (%) MW (SD)	51 (100) 40,7 (10,2)	52 (100) 37,8 (10,8)
Veränderung von Baseline zu Woche 48 n (%) LS Mean (SE)	42 (82,4) -1,01 (0,64)	50 (96,2) 0,82 (0,60)
LS-Mean-Differenz [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert	-1,82 [-3,59; -0,06]; 0,043	
Hedges' g [95%-KI] ²⁾	-0,42 [-0,84, -0,01]	

¹⁾ Skala von 0 bis 93 Punkten; höhere Werte korrespondieren mit stärkeren körperlichen Beeinträchtigungen.

²⁾ MMRM mit „Studienzentrum“, „Vorliegen eines Pes cavus“, „Baseline-mFARS-Wert“, „Behandlungsgruppe“, „Erhebungszeitpunkt“, „Interaktion Behandlungsgruppe x Erhebungszeitpunkt“ und „Interaktion Baseline-mFARS-Wert x Erhebungszeitpunkt“. Keine Imputation von fehlenden Werten.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mFARS: modified Friedreich Ataxia Rating Scale; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

**Tabelle 3: Veränderung in der mFARS (93 Punkte) zu Woche 48 (ergänzend dargestellt);
Studie MOXle Teil 2, FAS**

Studie MOXle Teil 2 mFARS¹⁾	Omaveloxolon N = 40	Placebo N = 42
<i>Baseline</i>		
n (%)	40 (100)	42 (100)
MW (SD)	40,8 (10,4)	38,6 (11,0)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 48</i>		
n (%)	34 (85,0)	41 (97,6)
LS Mean (SE)	-1,44 (0,69)	0,83 (0,64)
LS-Mean-Differenz [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert	-2,27 [-4,17; -0,37]; 0,020	
Hedges' g [95%-KI] ²⁾	-0,54 [-1,00, -0,08]	

¹⁾ Skala von 0 bis 93 Punkten; höhere Werte korrespondieren mit stärkeren körperlichen Beeinträchtigungen.

²⁾ MMRM mit „Studienzentrum“, „Baseline-mFARS-Wert“, „Behandlungsgruppe“, „Erhebungszeitpunkt“, „Interaktion Behandlungsgruppe x Erhebungszeitpunkt“ und „Interaktion Baseline-mFARS-Wert x Erhebungszeitpunkt“. Keine Imputation von fehlenden Werten.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mFARS: modified Friedreich Ataxia Rating Scale; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Mit der Stellungnahme reicht der pU p-Werte der Interaktionstests für die mFARS und die Subgruppen „Alter“, „Geschlecht“, „GAA1-Repeat-Länge“, „Geographische Region“ und „Pes cavus“ nach. Alle Interaktionstests waren nicht statistisch signifikant. Die GAA1-Repeat-Länge liegt nur für ca. 80 % der ITT-Population vor. Ein Pes cavus war auf 20 % der ITT-Population begrenzt. Die nach Pes cavus und GAA1-Repeat-Länge zusätzlich durchgeführten Interaktionstests beinhalten Subgruppen mit weniger als 10 Personen und werden als nicht adäquat angesehen und nicht herangezogen.

In der Nutzenbewertung zu Omaveloxolon zeigten sich Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in verschiedenen Baseline-Charakteristika wie z. B. Geschlecht, Kardiomyopathien und operative Behandlung der Skoliose [5]. In den nachgereichten Post-hoc-Sensitivitätsanalysen zu Woche 48 in der ITT-Population für die mFARS (93 Punkte) wurden die demographischen oder krankheitsspezifischen Faktoren einzeln als Kovariate in die MMRM-Analyse hinzugenommen. In den Analysen zeigt sich unabhängig von den demographischen oder krankheitsspezifischen Faktoren ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Omaveloxolon.

5 Zusammenfassung

Die modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS) ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erhebung der Krankheitsschwere bei Patientinnen und Patienten mit Friedreich-Ataxie. Mit der Stellungnahme legt der pU Ergebnisse der validierten mFARS mit 93 Punkten vor. Es wurde die präspezifizierte kontinuierliche Auswertung herangezogen.

Das Verzerrungspotential der mFARS in der Studie MOXIE Teil 2 wird aufgrund der fehlenden Werte und des Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen von 13,8 % in den Rücklaufquoten zu Woche 48 als hoch eingestuft. Es zeigte sich in der ITT-Population für die mFARS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Omaveloxolon gegenüber Placebo zu Woche 48 (LS-Mean-Differenz: -1,82 (95% KI: [-3,59; -0,06])); $p = 0,043$), der anhand von Hedges' g als nicht klinisch relevant eingeschätzt wird.

Referenzen

1. **Biogen.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Omaveloxolon (Skyclarys), Behandlung der Friedreich-Ataxie (FA) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen; Addendum 1 [unveröffentlicht]. 08.07.2024.
2. **Biogen.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Omaveloxolon (Skyclarys), Behandlung der Friedreich-Ataxie (FA) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen; Addendum 2 [unveröffentlicht]. 24.07.2024.
3. **Biogen.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Omaveloxolon [unveröffentlicht]. 08.07.2024.
4. **Biogen.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Omaveloxolon; Nachreichung [unveröffentlicht]. 08.07.2024.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Omaveloxon [online]. Berlin (GER): G-BA; 2024. [Zugriff: 29.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7561/2024-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Omaveloxolon_D-1049.pdf.
6. **Reata Pharmaceuticals.** A phase 2 study of the safety, efficacy, and pharmacodynamics of RTA 408 in the treatment of Friedreich's ataxia (MOXIe); study 408-C-1402 (part 2), statistical analysis plan version 2.0 [unveröffentlicht]. 18.09.2019.