



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Omaveloxolon (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze (Friedreich-Ataxie, ≥ 16 Jahre))

Vom 18. Dezember 2025

## Inhalt

A.Tragende Gründe und Beschluss .....	3
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekostenermittlung .....	17
4. Verfahrensablauf .....	17
5. Beschluss .....	19
6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	27
B.Bewertungsverfahren.....	28
1. Bewertungsgrundlagen .....	28
2. Bewertungsentscheidung .....	28
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	28
2.2 Nutzenbewertung .....	28
C.Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....	29
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	30
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	35
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	36
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	36
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37
5.1 Stellungnahme der Biogen GmbH .....	37
5.2 Stellungnahme von Herrn PD Dr. Brenner .....	74

<b>5.3</b>	<b>Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....</b>	<b>80</b>
<b>5.4</b>	<b>Stellungnahme von Herrn Prof. Dr. Hahn .....</b>	<b>85</b>
<b>5.5</b>	<b>Stellungnahme von Herrn Dr. Nachbauer, PhD .....</b>	<b>88</b>
<b>5.6</b>	<b>Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. .....</b>	<b>92</b>
<b>D.Anlagen</b>	<b>.....</b>	<b>96</b>
<b>1.</b>	<b>Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....</b>	<b>96</b>
<b>2.</b>	<b>Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>102</b>

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung,
7. Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Omaveloxolon (Skyclarys) wurde am 15. März 2024 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Skyclarys zur Behandlung der Friedreich-Ataxie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 19. September 2024 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Omaveloxolon im Anwendungsgebiet „Behandlung der Friedreich-Ataxie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 Verfahrensordnung (VerfO) zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 19. März 2025 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro-Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von 15. März 2024 (Markteinführung) bis einschließlich 20. Februar 2025 (Eingang der Rückmeldung zur Aufforderung des G-BA zur Umsatzoffenlegung) zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. Juli 2025 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 30. Juni 2025 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2025 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Omaveloxolon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Omaveloxolon nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1. Zugelassenes Anwendungsgebiet von Omaveloxolon (Skyclarys) gemäß Fachinformation**

Skyclarys wird angewendet zur Behandlung der Friedreich-Ataxie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.12.2025):**

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

---

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

## **2.1.2. Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

**Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie**

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Omaveloxolon:**

Best Supportive Care

**Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Für das Anwendungsgebiet der Friedreich-Ataxie liegen neben Omaveloxolon keine zugelassenen Arzneimittel vor.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen grundsätzlich Maßnahmen gemäß Heilmittel-Richtlinie bzw. Heilmittelkatalog, z.B. Physiotherapie, Ergotherapie, Stimm-, Sprech-, Sprach-, Schlucktherapie in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine bisherigen Beschlüsse die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie nach systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Insgesamt ist die Evidenz im Anwendungsgebiet der Friedreich-Ataxie limitiert. Für den deutschen Versorgungskontext wird die S1-Leitlinie zu Ataxien des Erwachsenenalters<sup>2</sup> als relevant erachtet.

Neben Omaveloxolon stehen keine zugelassenen Wirkstoffe zur Behandlung der Friedreich-Ataxie zur Verfügung. Gemäß der vorliegenden Evidenz werden keine pharmakologischen Behandlungen als Standardtherapie der Friedreich-Ataxie empfohlen.

Vor diesem Hintergrund wird in der Gesamtschau der o.g. Kriterien Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie für Omaveloxolon zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie bestimmt. Als Best Supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Nicht-medikamentöse Maßnahmen gemäß Heilmittel-Richtlinie bzw. Heilmittelkatalog (Physiotherapie, Ergotherapie, Stimm-, Sprech-, Sprach-, Schlucktherapie) können zur Linderung der Symptome beitragen. Dies trifft auch auf die pharmakologische Behandlung von Begleitsymptomen und Komorbiditäten zu. Dazu gehören u. a. Diabetes mellitus (Behandlung z. B. mit Insulin), Kardiomyopathien (Behandlung z. B. mit Betarezeptorblockern, Angiotensin-Converting-Enzym [ACE]-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor Typ 2 [AT2-Rezeptor]-Antagonisten) und Skoliose (ggf. Behandlung durch operative Korrektur).

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

---

<sup>2</sup> Klockgether T. et al., Ataxien des Erwachsenenalters, S1-Leitlinie, 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien)

### **2.1.3. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Omaveloxolon wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der Phase-II-Studie MOXle vor.

Beim Teil 2 der MOXle-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Studienphase zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Omaveloxolon im Vergleich zu Placebo.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 16$  und  $\leq 40$  Jahren mit genetisch bestätigter Friedreich-Ataxie und einem „modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS)“-Score (in einer 99-Punkte-Version) von  $\geq 20$  und  $\leq 80$ .

Es erfolgte eine 1:1-Randomisierung auf eine Behandlung mit 150 mg Omaveloxolon/Tag oder mit Placebo (jeweils oral appliziert), stratifiziert nach Vorliegen einer Fußfehlstellung in Form eines Pes cavus. Die Behandlung wurde über einen Zeitraum von 48 Wochen verabreicht, gefolgt von einer 4-wöchigen Nachbeobachtung der Sicherheit.

Zusätzlich sollte das vorbestehende Trainingsprogramm während des gesamten Studienzeitraums unverändert fortgeführt werden. Die Therapie von Begleiterkrankungen sollte in stabiler Dosierung fortgeführt werden. Die Einnahme von Antispastika war während der Studie nicht erlaubt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen zu einer Studienteilpopulation, die Patientinnen und Patienten ohne schweren Pes cavus umfasst, als primäre Analysen vor. Das vorliegende Anwendungsgebiet nimmt keine Einschränkung hinsichtlich einer Fußfehlstellung vor. Somit werden die sich auf die gesamte Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten (= Intention-To-Treat [ITT]-Population) in Teil 2 der MOXle-Studie bezogenen Auswertungen als für die Nutzenbewertung relevant erachtet: Insgesamt wurden 51 Patientinnen und Patienten dem Omaveloxolon-Arm und 52 Patientinnen und Patienten dem Placebo-Arm zugeordnet.

Überdies legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu zwei Patientenpopulationen vor, differenziert nach Erhalt der selbstständigen Gehfähigkeit. Für die Fragestellung der Nutzenbewertung ist vorliegend die gesamte vom Anwendungsgebiet umfasste Zielpopulation relevant; folglich werden die Auswertungen zur Gesamtpopulation der Studie herangezogen.

#### *Zur Umsetzung von Best Supportive Care in der Studie MOXle Teil 2*

Gemäß den vorgelegten Angaben führten die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen ein individuelles Trainingsprogramm im Laufe der Studie fort.

Überdies erhielten die Patientinnen und Patienten eine individuelle Therapie der Kardiomyopathie, die eine regelmäßige Überprüfung der Herzfunktion und medikamentöse Behandlungen umfasste. Schmerzmedikation und Antidepressiva kamen im Rahmen der Studie ebenfalls zum Einsatz. Der Einsatz von Antispastika war in der Studie nicht zulässig. Diesbezüglich stellt der Einsatz von Baclofen bei 3 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eine Protokollabweichung dar.

In Empfehlungen zur Behandlung der Symptome der Friedreich-Ataxie wird der vorrangige Stellenwert von nicht-medikamentösen Maßnahmen hervorgehoben. Vor diesem Hintergrund wird in der Gesamtschau die zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive

Care trotz der Einschränkung in Bezug auf den Einsatz von Antispastika als hinreichend umgesetzt erachtet.

#### *Zu weiteren im Dossier vorgelegten Auswertungen*

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier weitere Auswertungen als supportive Evidenz vor. Diese umfasst einen Vergleich von Omaveloxolon Early Start vs. Omaveloxolon Delayed Start sowie einen indirekten Vergleich von Omaveloxolon und „Best Supportive Care“ (ohne Brückenkopparator) anhand von Daten der Open-Label-Extensionsphase der MOXIE-Studie und einer natürlichen Verlaufskohorte aus der Friedreich Ataxia Clinical Outcome Measures Study (FA-COMS).

Die Early-Start-vs.-Delayed-Start-Analyse erlaubt keinen Vergleich von Omaveloxolon gegenüber Best Supportive Care und wird somit im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen. Die auf dem indirekten Vergleich mit einer natürlichen Verlaufskohorte basierenden Auswertungen werden aufgrund von methodischen Limitationen, insbesondere in Bezug auf die Confounder-Identifikation, nicht herangezogen.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

##### Mortalität

Die Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Es traten keine Todesfälle auf.

##### Morbidität

###### *Körperliche Funktionsfähigkeit mittels modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS)*

Die modifizierte Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS) dient der Erfassung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei Patientinnen und Patienten mit Friedreich-Ataxie und umfasst vier Domänen (bulbäre Funktion, Koordination der oberen Extremitäten, Koordination der unteren Extremitäten und aufrechte Stabilität). Eine höhere Punktzahl indiziert eine stärkere körperliche Beeinträchtigung.

Für die Nutzenbewertung werden die im Dossier vorgelegten Auswertungen auf Basis der validierten 93-Punkte-Version des mFARS herangezogen. Neben Auswertungen zur mittleren Veränderung zu Woche 48 liegen auch Daten zu Responderanalysen, basierend auf der Definition einer klinischen Verbesserung bzw. Verschlechterung durch eine Abnahme um  $\leq 1,9$  bzw. eine Zunahme um  $\geq 1,9$  Punkte auf der mFARS, vorgelegt. Die gewählte Relevanzschwelle entspricht nicht der für die Nutzenbewertung als sachgerecht erachteten Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite.

Bezüglich der Auswertungen zur mittleren Veränderung des mFARS-Gesamtscores zu Woche 48 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Omaveloxolon. Allerdings liegt das 95 %-Konfidenzintervall des Effektmaßes Hedges'  $g$  nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, sodass sich nicht ableiten lässt, dass der Effekt klinisch relevant ist.

###### *Aktivitäten des täglichen Lebens mittels Friedreich's Ataxia-Activities of Daily Living (FA-ADL)*

Der FA-ADL dient der patientenberichteten Erfassung von Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten.

Anhand von 9 krankheitsspezifischen Items, die auf einer Skala von 0 (keine Einschränkung) bis 4 Punkten (Durchführung der Tätigkeit/Aktivität nicht möglich) machen Patientinnen und Patienten Angaben zu Einschränkungen bei Tätigkeiten, Funktionen und Aktivitäten im täglichen Leben (Sprache, Schlucken, Essen schneiden und Handhabung von Utensilien,

Ankleiden, persönliche Hygiene, Stürze, Gehen, Qualität der Sitzposition und Blasenfunktion). Der Gesamtscore ergibt sich aus der Summe der Itemwerte und kann Werte von 0 (keine Einschränkung) bis 36 Punkte (maximale Einschränkung) annehmen.

Im Dossier werden Auswertungen zur Veränderung zu Woche 48 auf Basis des FA-ADL vorgelegt. In diesen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Häufigkeit von Stürzen*

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zur Häufigkeit von Stürzen vor. Im Dossier ist die Information erhalten, dass die Erhebung der Daten patientenberichtet mittels eines Sturztagebuches in Papierformat erfolgte.

Es sollten alle Stürze zwischen Screening und Behandlungsende dokumentiert werden mit Angabe von Datum und Uhrzeit jedes Sturzes, der dem Sturz vorangegangenen Aktivität, der wahrgenommenen Ursache des Sturzes, sowie eventuellen Verletzungen nach dem Sturz.

Die Auswertung erfolgte auf Basis der Gesamtzahl der Stürze von Behandlungsbeginn bis Behandlungsende unter Berechnung von Inzidenzraten. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Allgemeiner Gesundheitszustand mittels Patient Global Impression of Change (PGI-C)*

Der PGI-C wird zur patientenberichteten Erfassung der Veränderung des Gesundheitszustandes im Vergleich zum Behandlungsbeginn eingesetzt. Die Frage zur Änderung des Gesundheitszustandes seit Behandlungsbeginn wird anhand einer 7-Punkteskala von „sehr verbessert“ (= 1), „stark verbessert“ (= 2), „ein wenig verbessert“ (= 3), „unverändert“ (= 4), „wenig schlechter“ (= 5), „viel schlechter“ (= 6) und „sehr viel schlechter“ (= 7) beantwortet.

Vorliegend werden die im Dossier vorgelegten Auswertungen zu Responderanalysen auf Basis der Definition einer Verbesserung (< 4 Punkte) bzw. Verschlechterung (> 4 Punkte) im PGI-C herangezogen.

Sowohl für die Verschlechterung als auch für die Verbesserung zu Woche 48 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Feinmotorik der oberen Extremitäten mittels 9-Hole Peg Test (9-HPT)*

Der 9-Hole Peg Test (9-HPT) dient der Erfassung der feinmotorischen Funktionsfähigkeit der Arme und Hände. Es wird die Zeit gemessen, die eine Patientin bzw. ein Patient benötigt, um 9 Stifte jeweils einzeln aus einem Behälter zu nehmen, in Löcher eines Brettes zu stecken und wieder in den Behälter zurückzulegen. Längere Testzeiten spiegeln eine stärkere Beeinträchtigung der Funktion der oberen Extremitäten wider.

Die feinmotorische Funktionsfähigkeit ist grundsätzlich patientenrelevant im vorliegenden Anwendungsgebiet. Im Dossier werden Daten zur Ausführgeschwindigkeit (Pegs/Sekunde) dargestellt. Auswertungen zur für die Bewältigung der Aufgabe benötigten Dauer in Sekunden, die zur Beurteilung der Veränderung der Feinmotorik der oberen Gliedmaßen als relevant für eine inhaltlich sinnvolle und verständliche Interpretation angesehen werden, liegen nicht vor.

#### *Funktionsfähigkeit der unteren Extremitäten mittels Timed 25 Foot Walk Test (T25-FWT)*

Der Timed 25 Foot Walk Test (T25-FWT) dient der Erfassung der Gehfähigkeit. Es wird die Zeit gemessen, die eine Patientin bzw. ein Patient benötigt, um eine Strecke von 25 Fuß (7,6 m) zu bewältigen. Längere Testzeiten spiegeln eine stärkere Beeinträchtigung der Gehfähigkeit wider.

Die Gehfähigkeit ist grundsätzlich patientenrelevant im vorliegenden Anwendungsgebiet. Im Dossier werden Daten zur Gehgeschwindigkeit dargestellt. Auswertungen zur für die Bewältigung der Aufgabe benötigten Dauer in Sekunden, die zur Beurteilung der Veränderung der Gehfähigkeit als relevant für eine inhaltlich sinnvolle und verständliche Interpretation angesehen werden, liegen nicht vor.

## Lebensqualität

### *Short Form (36)-Gesundheitsfragebogen (SF-36)*

Beim SF-36 handelt es sich um ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus acht Domänen und insgesamt 36 Fragen. Zusätzlich werden die 8 Domänen zu einem körperlichen Summenscore (PCS) sowie einem psychischen Summenscore (MCS) zusammengefasst. Für die Domänen- und Summenscores bedeuten höhere Werte eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Für die Nutzenbewertung werden Auswertungen zu Responderanalysen mit Definition einer Verschlechterung als Veränderung von Baseline zu Woche 48 um  $\leq -9,4$  Punkte im körperlichen Summenscore bzw.  $\leq -9,6$  Punkte im psychischen Summenscore (entspricht jeweils 15 % der Skalenspannweite) vorgelegt.

Für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36 zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

## Nebenwirkungen

Für die Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) sowie der unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es lagen keine Auswertungen zu schweren unerwünschten Ereignissen, definiert durch Grad 3 oder 4 gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), vor.

Im Detail zeigt sich für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Omaveloxolon. Es handelt sich hierbei um einen Endpunkt auf Basis von nicht schweren und nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (UE) auf Systemorganklasse (SOC)-Ebene.

## Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Omaveloxolon zur Behandlung der Friedreich-Ataxie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren liegen Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden Studie MOXIE Teil 2 vor, in der Omaveloxolon gegenüber Placebo verglichen wurde. Die Daten ermöglichen vergleichende Aussagen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care.

Bezüglich der Mortalität traten im Rahmen der Studie in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Omaveloxolon im Endpunkt körperliche Funktionsfähigkeit. Auf Basis von Hedges' g lässt sich

diesbezüglich nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist. Für die Endpunkte Aktivitäten des täglichen Lebens, allgemeiner Gesundheitszustand und Häufigkeit von Stürzen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied.

Hinsichtlich der Lebensqualität ergeben sich anhand der vorliegenden Daten weder im körperlichen noch im psychischen Summenscore des SF-36 statistisch signifikante Unterschiede.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Im Detail zeigt sich ein Nachteil von Omaveloxolon für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE). Insgesamt liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede für die Kategorie Nebenwirkungen vor.

In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der Studie MOXle Teil 2 für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede feststellen. Ein Zusatznutzen von Omaveloxolon für Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie ist somit nicht belegt.

#### **2.1.4. Kurzfassung der Bewertung**

Vorliegend handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Omaveloxolon aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro-Umsatzgrenze. Omaveloxolon ist zur Behandlung der Friedreich-Ataxie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren zugelassen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Omaveloxolon im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde vom G-BA Best Supportive Care bestimmt.

Für die Nutzenbewertung liegen Ergebnisse der doppelblinden randomisierten Studie MOXle Teil 2 vor, in der Omaveloxolon gegenüber Placebo über einen Behandlungszeitraum von 48 Wochen verglichen wurde. Die Daten ermöglichen vergleichende Aussagen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care.

Bezüglich der Mortalität traten im Rahmen der Studie in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Omaveloxolon im Endpunkt körperliche Funktionsfähigkeit. Auf Basis von Hedges' g lässt sich diesbezüglich nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen sich für die Endpunkte Aktivitäten des täglichen Lebens, allgemeiner Gesundheitszustand und Häufigkeit von Stürzen.

Hinsichtlich der Lebensqualität ergeben sich anhand der vorliegenden Daten weder im körperlichen noch im psychischen Summenscore des SF-36 statistisch signifikante Unterschiede.

In der Kategorie Nebenwirkungen liegen insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede vor.

In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der Studie MOXle Teil 2 für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede feststellen. Ein Zusatznutzen von Omaveloxolon für Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie ist somit nicht belegt.

## **2.2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die im Dossier vorgelegten Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese wurden auf Grundlage der gleichen Methodik wie die Angaben hergeleitet, die im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 19. September 2024 im selben Anwendungsgebiet herangezogen wurden.

Dabei ist die Abweichung der Angaben im Vergleich zum Vorbeschluss durch aktuellere Daten zum Anteil der Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 16$  Jahren auf Basis des Bevölkerungsstands vom Statistischen Bundesamt zum Stichtag 31.12.2024 sowie durch Rundungsabweichungen begründet.

Insgesamt sind die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Unsicherheiten behaftet. Diese basieren auf denselben Limitationen wie die Angaben des Vorbeschlusses. Einschränkungen ergeben sich insbesondere bei der Schätzung der Prävalenz durch die unklare Vollständigkeit der Patientenlisten und die begrenzte Aktualität auf Basis der zugrunde liegenden Quelle, sowie durch die fehlende Berücksichtigung einer Spanne und durch die auf der Gesamtbevölkerung basierende Annahme des Anteils von Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 16$  Jahren.

## **2.3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Skyclarys (Wirkstoff: Omaveloxolon) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Oktober 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/skyclarys-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/skyclarys-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Omaveloxolon sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Friedreich-Ataxie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

## **2.4. Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Die Therapiekosten für eine Best Supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best Supportive Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best Supportive Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche

Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

#### Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Omaveloxolon	1 x täglich	365,0	1	365,0
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich			
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich			

#### Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Omaveloxolon	150 mg	150 mg	3 x 50 mg	365,0	1095 x 50 mg
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich				
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Best Supportive Care					
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich				

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten

auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

#### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Omaveloxolon 50 mg	270 HKP	72 570,03 €	1,77 €	4 141,20 €	68 427,06 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2025

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

#### **2.5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

#### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Zusammenfassende Dokumentation

Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den

Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

## Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

### Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Omaveloxolon (Skyclarys); Skyclarys™ 50 mg; Stand: Februar 2025

## **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

## **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Oktober 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 30. Juni 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Omaveloxolon beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Juli 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Omaveloxolon beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. September 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Oktober 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 10. November 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Dezember 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Dezember 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. November 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. November 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. November 2025 2. Dezember 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Dezember 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Dezember 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 18. Dezember 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Omaveloxolon (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze (Friedreich-Ataxie, ≥ 16 Jahre))

Vom 18. Dezember 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Dezember 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 9. Dezember 2025 (BAnz AT 13.01.2026 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

### I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Omaveloxolon in der Fassung des Beschlusses vom 19. September 2024 (BAnz AT 27.11.2024 B2) werden aufgehoben.

2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Omaveloxolon wie folgt ergänzt:

## **Omaveloxolon**

Beschluss vom: 18. Dezember 2025  
In Kraft getreten am: 18. Dezember 2025  
BAnz AT 29.01.2026 B3

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Februar 2024):**

Skyclarys wird angewendet zur Behandlung der Friedreich-Ataxie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. Dezember 2025):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Best Supportive Care

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Omaveloxolon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>3</sup>**

Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie

---

<sup>3</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-86), sofern nicht anders indiziert.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede; im Detail Nachteil im spezifischen UE „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“.
Erläuterungen:		
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit		
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit		
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit		
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit		
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied		
∅: Es liegen keine Daten vor.		
n. b.: nicht bewertbar		

### Studie MOXle (Teil 2):

- randomisierte kontrollierte doppelblinde Phase-II-Studie
- Omaveloxolon versus Placebo (1:1); vergleichende Behandlungsphase von 48 Wochen

### Mortalität

Endpunkt	Omaveloxolon		Placebo		Omaveloxolon vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Gesamtmortalität<sup>a</sup></b>					
	51	0 (0)	52	0 (0)	-

## Morbidität

Endpunkt	Omaveloxolon			Placebo			Omaveloxolon vs. Placebo MWD [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung zu Woche 48 MW [95 %-KI]	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung zu Woche 48 MW [95 %-KI]	
<b>Körperliche Funktionsfähigkeit mittels modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS)<sup>b</sup></b>							
Gesamtscore	50	40,67	50	52	37,81	52	-1,82 [-3,59; -0,06]; 0,043  <u>Hedges' g:</u> -0,42 [-0,84; -0,01]
bulbäre Funktion	50	0,73 (0,50)	-0,08 [-0,18; 0,03]	52	0,63 (0,63)	-0,03 [-0,13; 0,07]	-0,05 [-0,19; 0,10]; -
Koordination der oberen Extremitäten	50	10,75 (3,71)	-0,72 [-1,51; 0,07]	52	9,90 (3,53)	0,11 [-0,62; 0,84]	-0,83 [-1,91; 0,25]; -
Koordination der unteren Extremitäten	50	6,29 (2,58)	-0,13 [-0,73; 0,48]	52	6,25 (2,29)	-0,30 [-0,86; 0,26]	0,17 [-0,66; 1,00]; -
aufrechte Stabilität	50	22,89 (6,53)	-0,11 [-0,88; 0,67]	52	21,02 (7,13)	0,94 [0,22; 1,67]	-1,05 [-2,12; 0,02]; -
<b>Aktivitäten des täglichen Lebens mittels Friedreich's Ataxia-Activities of Daily Living (FA-ADL)<sup>c</sup></b>							
	45	11,03 (4,49)	0,28 [-0,56; 1,12]	51	9,85 (4,72)	1,05 [0,27; 1,84]	-0,78 [-1,93; 0,38] 0,187
Endpunkt	Omaveloxolon			Placebo			Omaveloxolon vs. Placebo
	N	adjustierte Inzidenzrate [95 %-KI]; n <sub>E</sub> /N (SD)		N	adjustierte Inzidenzrate [95 %-KI]; n <sub>E</sub> /N (SD)		Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert
<b>Häufigkeit von Stürzen</b>							
	51	0,04 [0,03; 0,05]; 11,24 (18,98)		52	0,05 [0,03; 0,06]; 15,00 (23,67)		0,82 [0,50; 1,34]; 0,425

Endpunkt	Omaveloxolon		Placebo		Omaveloxolon vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand mittels Patient Global Impression of Change (PGI-C)<sup>d</sup></b>					
Verbesserung <sup>e</sup>	44	19 (43,2)	51	13 (25,5)	1,69 [0,95; 3,01]; 0,075
Verschlechterung <sup>f</sup>	44	13 (29,5)	51	23 (45,1)	0,66 [0,38; 1,14]; 0,134

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Omaveloxolon		Placebo		Omaveloxolon vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>g</sup>
<b>Short Form (36)-Gesundheitsfragebogen (SF-36)</b>					
<b>Körperlicher Summenscore (Physical Component Summary, PCS)</b>					
Verschlechterung <sup>h</sup>	44	3 (7)	51	4 (8)	0,89 [0,21; 3,71]; 0,880
<b>Psychischer Summenscore (Mental Component Summary, MCS)</b>					
Verschlechterung <sup>i</sup>	44	3 (7)	51	3 (6)	1,16 [0,25; 5,42]; 0,914

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Omaveloxolon		Placebo		Omaveloxolon vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>g</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	51	51 (100)	52	52 (100)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	51	5 (10)	52	3 (6)	1,70 [0,43; 6,74]; 0,531
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	51	4 (8)	52	2 (4)	2,04 [0,39; 10,65]; 0,530
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	51	34 (67)	52	21 (40)	1,65 [1,13; 2,42]; 0,010
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamt mortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UE.</p> <p>b. Die körperliche Funktionsfähigkeit wurde mit dem mFARS in der Version mit einer Gesamtpunktzahl von 93 Punkten (Wertebereich der Skala für den Gesamtscore: 0 bis 93 Punkte) erfasst. Niedrigere Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>c. Niedrigere Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 36).</p> <p>d. Daten entsprechend Dossier und Beschluss zur Nutzenbewertung von Omaveloxolon vom 19.09.2024.</p> <p>e. Verbesserung ist definiert als &lt; 4 Punkte (jegliche Verbesserung) im PGI-C zu Woche 48.</p> <p>f. Verschlechterung ist definiert als &gt; 4 Punkte (jegliche Verschlechterung) im PGI-C zu Woche 48.</p> <p>g. p-Wert: eigene Berechnung des IQWiG</p> <p>h. Eine Abnahme des Scores um <math>\geq 9,4</math> Punkte zu Woche 48 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>i. Eine Abnahme des Scores um <math>\geq 9,6</math> Punkte zu Woche 48 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p>					

#### Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); FA-ADL = Friedreich's Ataxia-Activities of Daily Living; KI = Konfidenzintervall; mFARS = modified Friedreich's Ataxia Rating Scale; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n<sub>E</sub> = Anzahl der Ereignisse (Summe der Ereignisse über alle Patientinnen und Patienten); n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PGI-C = Patient Global Impression of Change; RR = Relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SF-36 = Short Form (36)-Gesundheitsfragebogen; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

## **2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie

circa 990 Patientinnen und Patienten

## **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Skyclarys (Wirkstoff: Omaveloxolon) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Oktober 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/skyclarys-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/skyclarys-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Omaveloxolon sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Friedreich-Ataxie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

#### **4. Therapiekosten**

##### **Jahrestherapiekosten:**

###### Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Omaveloxolon	277 509,74 €
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### **5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

###### Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

#### **II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. Dezember 2025 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 18. Dezember 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

BAnz AT 29.01.2026 B3

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

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. Juni 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Omaveloxolon eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Oktober 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

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

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

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

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

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

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

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

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

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

[Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Omaveloxolon \(Neubewertung Orphan > 30 Mio: Friedreich-Ataxie, ≥ 16 Jahre\) - Gemeinsamer Bundesausschuss](#)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

**Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Omaveloxolon (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Friedreich-Ataxie, ≥ 16 Jahre)**

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Omaveloxolon
- **Handelsname:** Skyclarys
- **Therapeutisches Gebiet:** Friedreich-Ataxie (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Biogen GmbH
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2025-07-01-D-1218

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.10.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.10.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze).  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

#### Modul 1

(PDF 947,97 kB)

#### Modul 2

(PDF 512,65 kB)

#### Modul 3A

(PDF 1,38 MB)

#### Modul 3B

(PDF 1,37 MB)

#### Modul 4A

(PDF 5,90 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Omaveloxolon (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Friedreich-Ataxie, ≥ 16 Jahre) - Gemeinsam

**Modul 4B**

(PDF 6,05 MB)

**Anhang 4-G zu Modul 4A und 4B**

(PDF 1,61 MB)

**Anhang 4-H zu Modul 4A und 4B**

(PDF 6,10 MB)

**Anhang 4-I zu Modul 4A und 4B**

(PDF 669,89 kB)

**Anhang 4-J zu Modul 4A und 4B**

(PDF 1,44 MB)

**Anhang 4-K zu Modul 4A und 4B**

(PDF 1,07 MB)

**Anhang 4-L zu Modul 4A und 4B**

(PDF 4,70 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

**Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

(PDF 1,49 MB)

**Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Omaveloxolon (Skyclarys)**

Skyclarys wird angewendet zur Behandlung der Friedreich-Ataxie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren.

**Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie**

**Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie**

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Omaveloxolon:**

- Best-Supportive-Care (BSC)

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stand der Information: Oktober 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.10.2025 veröffentlicht:

**Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 1,06 MB)

[Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Omaveloxolon \(Neubewertung Orphan > 30 Mio: Friedreich-Ataxie, ≥ 16 Jahre\) - Gemeinsar](#)

**Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren**

(PDF 243,63 kB)

## **Stellungnahmen**

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.10.2025
- Mündliche Anhörung: 10.11.2025

Bitte melden Sie sich bis zum 03.11.2025 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

#### Stellungnahme abgeben

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

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

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

**Word**

(WORD 37,34 kB)

#### Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.10.2025** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile **Stellungnahme - Omaveloxolon - 2025-07-01-D-1218**). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 10.11.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.11.2025 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Dezember 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### Beschlüsse

[Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Omaveloxolon \(Neubewertung Orphan > 30 Mio: Friedreich-Ataxie, ≥ 16 Jahre\) - Gemeinsame Zugehörige Verfahren](#)

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.03.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. November 2025 um 14:58 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

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

**Wirkstoff Omaveloxolon**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Biogen GmbH	21.10.2025
Hr. PD Dr. Brenner, Neurologische Klinik Universitätsklinik Ulm	14.10.2025
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	16.10.2025
Hr. Prof. Hahn, Klinik für Pädiatrische Neurologie, Muskelkrankungen und Sozialpädiatrie, UKGM Standort Gießen	21.10.2025
Hr. Dr. Nachbauer, PhD, Tirol Kliniken GmbH, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich (ohne Anerkennung einer Rechtspflicht)	21.10.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.10.2025

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Biogen GmbH</b>						
Hr. Dr. Bielen	Ja	Mein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Henning	Ja	Mein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Hoffmann	Ja	Mein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Patel	Ja	Mein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Hr. PD Dr. Brenner, Neurologische Klinik Universitätsklinik Ulm</b>						
Hr. PD Dr. Brenner	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja
<b>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</b>						
Fr. Dr. Lampert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Szilagyi	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Hr. Prof. Hahn, Klinik für Pädiatrische Neurologie, Muskelkrankungen und Sozialpädiatrie, UKGM Standort Gießen</b>						
Hr. Prof. Dr. Hahn	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
<b>Hr. Dr. Nachbauer, PhD, Tirol Kliniken GmbH, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich (ohne Anerkennung einer Rechtspflicht)</b>						
Hr. Dr. Nachbauer, PhD	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
<b>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Mein	Nein	Nein	Nein	Nein

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

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

### **5.1 Stellungnahme der Biogen GmbH**

Datum	21.10.2025
Stellungnahme zu	Omaveloxolon/Skyclarys™
Stellungnahme von	Biogen GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 26. September 2025 ist im Rahmen der Bewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V die Nutzenbewertung des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Omaveloxolon (Handelsname: Skyclarys™) veröffentlicht worden.</p> <p>Omaveloxolon ist die erste zugelassene Therapie zur Behandlung der Friedreich-Ataxie (FA) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren. Omaveloxolon erhielt von der European Medicines Agency (EMA) am 27.06.2018 den Orphan Drug-Status und wurde am 09.02.2024 zugelassen [1]. Biogen wurde nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze auf Basis der Verfahrensordnung (VerfO) Kapitel 5 § 12 Nummer 2 aufgefordert, gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 ein neues vollständiges Dossier zum 01.07.2025 einzureichen [2].</p> <p>Die FA ist eine seltene, erbliche, progradient-neurodegenerative Form der Ataxie, welche primär durch einen fortschreitenden Verlust von motorischen und koordinativen Fähigkeiten, eine beeinträchtigte Lebensqualität und eine teils erheblich verkürzte Lebenserwartung gekennzeichnet ist. Die durchschnittliche Lebenserwartung liegt zwischen 37 und 50 Jahren und ist damit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich herabgesetzt [3-5]. Derzeit stehen außer Omaveloxolon keine zugelassenen und wirksamen Optionen zur Behandlung der FA zur Verfügung.</p>	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit Omaveloxolon ist die erste, krankheitsspezifische Therapie für FA verfügbar, die eine klinisch bedeutsame Verlangsamung der Krankheitsprogression bewirkt. Somit ermöglicht Omaveloxolon-Patient*innen mit FA ihre Mobilität und Eigenständigkeit länger zu erhalten.</p> <p>Nach Ansicht von Biogen kann für die <b>Gesamtpopulation ein mindestens geringer Zusatznutzen</b> abgeleitet werden. In der Population mit höherer Krankheitslast (Anwendungsgebiet (AWG) A: Gait-Score &gt; 2, kann nicht mehr selbstständig gehen), lässt sich ein <b>beträchtlicher Zusatznutzen</b> ableiten. Unterstützend dazu zeigt sich in der Auswertung der schnell progredienten Population mit einer größeren Guanin-Adenin-Adenin (GAA) Repeatlänge im kürzeren Allel (<math>\text{GAA}_1 \geq 675</math>) ein <b>beträchtlicher Zusatznutzen</b>. Dies sind zwei klar definierbare Patientenpopulationen (hohe Krankheitslast und schnellerer Krankheitsprogress), die trotz der zugrunde liegenden langsamen Krankheitsprogression der FA, einen klinisch signifikanten Effekt von Omaveloxolon zeigen und den bedeutenden Fortschritt in der Behandlung der Friedreich-Ataxie darstellen.</p> <p>Bezüglich der am 01. Oktober 2025 veröffentlichten Nutzenbewertung möchte Biogen sich zu folgenden Punkten äußern:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Anwendungsgebiete (AWG) A &amp; B nach Gehverlust (Gait-Score): Die Darstellung nach Krankheitsschwere in Form des Fortschreitens des Gehverlusts sowie der Ausschluss der Patient*innen mit schwerem Pes cavus sind sachgemäß.</li></ol>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Omaveloxolon zeigt ein akzeptables Sicherheitsprofil mit vorwiegend milden und moderaten, meist transienten Nebenwirkungen</p> <p>3. Erläuterungen zu Datenbasis und Methodik</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Verwendung der 93-Punkte-mFARS</li><li>b) Daten zu Patient*innen unter Beobachtung pro Woche</li><li>c) Methodik der Berechnung des Hedges' g</li><li>d) Ergänzende Ergebnisse und Methodik der Subgruppenanalysen</li></ul>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24, Z. 14- 17	<p><b>1. Anwendungsgebiete (AWG) A &amp; B nach Gehverlust (Gait-Score):</b> Die Darstellung nach Krankheitsschwere in Form des Fortschreitens des Gehverlusts sowie der Ausschluss der Patient*innen mit schwerem Pes cavus sind sachgemäß.</p> <p>Das IQWiG stellt fest: „Hierfür wurden Patientinnen und Patienten, die nicht mehr selbstständig gehen können, über einen Wert von &gt; 2 Punkten im Item E7 „Gait“ (Gang) der Subskala aufrechte Stabilität der modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS) definiert. Patientinnen und Patienten, die noch selbstständig gehen können, wurden über einen Wert von ≤ 2 Punkten definiert. Die Aufteilung der Fragestellung durch den pU wird als nicht sachgerecht bewertet und folglich erfolgt die vorliegende Nutzenbewertung anhand der Fragestellung des G-BA.“</p> <p>Das IQWiG stellt fest: „Die primäre Analyse der Wirksamkeit sollte allein auf Basis der Patientinnen und Patienten mit negativem Pes cavus-Status erfolgen. Nach Angaben des pU würde ein schwerer Pes cavus die Ergebnisse der mFARS, insbesondere in den Subskalen Koordination der unteren Extremitäten und aufrechte Stabilität, verzerrten. Das Anwendungsgebiet der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst jedoch auch Patientinnen und Patienten</p>	

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit positivem Pes-cavus-Status. Somit sind die Ergebnisse der gesamten Intention-to-treat-Population der Studie relevant und werden für die Nutzenbewertung herangezogen.“</p> <p><b><u>Position Biogen:</u></b></p> <p>Die Zielpopulation ist durch die AWG A und B abgedeckt und wird in den korrespondierenden Modulen beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>AWG A:</b> Patient*innen, die nicht mehr selbstständig gehen können und auf Mobilitätshilfen wie Gehstöcke, Begleitpersonen, Krücken, Rollatoren oder Rollstühle angewiesen sind. Dieser Schweregrad entspricht einem Gait-Score auf der mFARS von &gt; 2</li> <li>• <b>AWG B:</b> Patient*innen, die noch selbstständig gehen können und nicht zwingend eine Mobilitätshilfe zur Fortbewegung benötigen. Dieser Schweregrad entspricht einem Gait-Score auf der mFARS von ≤ 2</li> </ul> <p>Unter Rücksichtnahme methodischer Eigenschaften der mFARS wird der positive Effekt von Omaveloxolon unverzerrt in der Population ohne schweren Pes cavus beobachtet.</p>	<p>Im Dossier wurden Auswertungen zu einer Studienteilpopulation, die Patientinnen und Patienten ohne schweren Pes cavus umfasst, als primäre Analysen vorgelegt. Das vorliegende Anwendungsgebiet nimmt keine Einschränkung hinsichtlich einer Fußfehlstellung vor. Somit werden die sich auf die gesamte Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten (= Intention-To-Treat [ITT]-Population) in Teil 2 der MOXle-Studie bezogenen Auswertungen als für die Nutzenbewertung relevant erachtet: Insgesamt wurden 51 Patientinnen und Patienten dem Omaveloxolon-Arm und 52 Patientinnen und Patienten dem Placebo-Arm zugeordnet.</p> <p>Überdies liegen im Dossier Auswertungen zu zwei Patientenpopulationen vor, differenziert nach Erhalt der selbstständigen Gehfähigkeit. Für die Fragestellung der Nutzenbewertung ist vorliegend die gesamte vom Anwendungsgebiet umfasste Zielpopulation relevant; folglich</p>

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Medizinische und methodische Relevanz des Ausschlusses von Patient*innen mit schwerem Pes cavus</u></p> <p>In der Studie MOXIE Teil 2 waren jeweils 10 Patient*innen mit schwerem Pes cavus pro Behandlungsarm eingeschlossen, bei welchen somit bereits eine irreversible, den Alltag und die Mobilität einschränkende Deformation eingetreten ist.</p> <p>In der Intention-to-Treat (ITT)-Population ohne schweren Pes cavus der Studie MOXIE Teil 2 sind Patient*innen ausgeschlossen, welche an einer schweren Ausprägung dieser Fußdeformität leiden. Von schwerem Pes cavus Betroffene weisen eine signifikante Verringerung ihrer Fuß-Belastungsfläche und einen erhöhten Druck im Bereich des Vorderfußes auf. Dementsprechend kann die Mobilität bei Patient*innen mit schwerem Pes cavus durch den anatomisch bedingten Nachteil einer reduzierten oder veränderten Auflagefläche beeinträchtigt werden [6; 7]. Es kommt außerdem bei schweren Ausprägungen vermehrt zu Fußschmerzen [8].</p>	<p>werden die Auswertungen zur Gesamtpopulation der Studie herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ein schwerer Pes cavus kann bei der Erhebung der mFARS insbesondere in den Subskalen „Lower Limb Coordination“ und „Upright Stability“ zu methodischen Schwierigkeiten führen, welche das Ergebnis verzerren können. Für eine unverzerrte Einschätzung des Behandlungseffekts werden daher die Ergebnisse der ITT-Population unter Ausschluss der Patient*innen mit schwerem Pes cavus dargestellt.</p> <p>Auch in der Population ohne schweren Pes cavus liegen verschiedene mildere Stadien einer krankheitsspezifischen Fußdeformität vor, welche anhand verschiedener Röntgenbilder des Fußes für die Gesamtpopulation dokumentiert wurden und sich zwischen den Armen im Median ähneln (siehe Modul 4A, Tabelle 4-14). Die Population ohne schweren Pes cavus entspricht somit der Versorgungsrealität, da Pes cavus als Symptom der FA in seiner nicht schweren Ausprägung in dieser Population vertreten ist. Expert*innen in der Behandlung von FA bestätigen zudem, dass ein schwerer Pes cavus in der Praxis selten vorkommt.</p>	

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Unter Berücksichtigung methodischer Eigenschaften der mFARS wird der positive Effekt von Omaveloxolon unverzerrt in der Population ohne schweren Pes cavus beobachtet. In den eingereichten Hauptanalysepulationen nach Gait-Score sind Patient*innen mit schwerem Pes cavus daher ausgeschlossen.</b></p> <p><b><u>Medizinische Relevanz der Einteilung nach Gehfähigkeit (Gait-Score)</u></b></p> <p>Die Ataxie, gekennzeichnet durch den allmählichen Verlust der selbstständigen Gehfähigkeit, ist das prägende und namensgebende Symptom der FA, und ein wichtiger Marker für einen klinisch bedeutsamen Progress [9-11]. Die Immobilisierung wird von Patient*innen als eines der einschneidendsten Erlebnisse der Erkrankung beschrieben [12]. Da sich in der FA vorwiegend eine Ataxie der unteren Extremitäten zeigt, ist der Gehfähigkeit damit ein besonderer Stellenwert in der Krankheitslast zuzumessen.</p> <p>Dem Parameter Gehfähigkeit kommt zusammen mit der Länge der GAA1-Repeats und dem Alter bei Krankheitsbeginn eine elementare Bedeutung zu, sowohl bei der Bestimmung des ataktischen Kernsymptoms als auch bei der Prognosestellung. Dies bestätigen</p>	

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Korrelationsanalysen von Patel et al. (2016), welche den ataktischen Schweregrad, gemessen mit einer generellen Behinderungsskala, die sich vornehmlich an der Gehfähigkeit als differenzierendes Kriterium orientiert (Functional Disability Staging, FDS), mit der Gesamt-Funktionalität der mFARS in Verbindung bringen. Darüber hinaus korreliert der ataktische Schweregrad, und damit auch der Grad der Gangbeeinträchtigung, mit weiteren Messgrößen zur FA-Dysfunktionalität bzw. Leistungsparametern (Kontrast-Sehschärfe, 9-Hole-Peg-Test (9-HPT), Timed 25 Foot Walk (T25-FW), summierte Z-Scores [9-HPT/T25-FWT/Sehschärfe]) (<math>p &lt; 0,0001</math>) [13-15].</p> <p>In klinischen Studien (inklusive der dargestellten randomisierten, kontrollierten Studie [RCT] MOXle Teil 2) kann der graduelle Verlust der Gehfähigkeit, von nur minimal eingeschränktem Gang, über den Verlust des selbstständigen Gehens bis hin zu schwerer Beeinträchtigung und schließlich Rollstuhlnutzung über das Item E7 „Gait“ (Gang) der Subskala E (Upright Stability) der mFARS abgebildet werden [1; 16; 17]. Die Einteilung in Schweregrade des FA-Progresses anhand der Gehfähigkeit wird in verschiedenen Publikationen vorgenommen und ist in der Indikation als</p>	

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>patientenrelevant anzusehen [13; 15]. Auch der G-BA hat die Patientenrelevanz des selbständigen Gehens bereits im Kontext der Bewertung von Cerliponase alfa für die Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 anerkannt. Die Verbesserung motorischer Fertigkeiten, insbesondere des selbständigen Gehens, wurde hierbei mittels der Hamburg Motor-Language-Skala erfasst und als zentraler Aspekt der Krankheitsprogression bei CLN2 hervorgehoben[18]. Außerdem wurde die mFARS in der ersten Nutzenbewertung von Omaveloxolon als validiert und patientenrelevant bewertet [19]. Die Bewertung der Gehfähigkeit korreliert dabei mit allen Items der mFARS und verfügt über klar definierte Kategorien (0-5), um die Einschränkungen im Gehen zu beurteilen.</p> <p>Zudem ähnelt die Bewertung der Gehfähigkeit verschiedenen anderen, etablierten Skalen, die den Grad der Behinderung im Alltag durch fortschreitenden Gehverlust beurteilen; darunter etwa die Domäne Gait auf der SARA [20], die in der Europäischen FA-Kohortenstudie EFACCTS (European Friedreich's Ataxia Consortium</p>	

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>for Translational Studies) verwendete Disability stage [10], sowie das Functional Disability Staging (FDS) [13; 14].</p> <p>In einer Analyse der für seltene Erkrankungen großen, historischen FA-Kohorte Friedreich's Ataxia Clinical Outcome Measures (FACOMS) von Rummey <i>et al.</i> aus dem Jahr 2020 konnte eine hohe Überschneidung zwischen den Stufen des Items „Gait“ und den Schweregraden der FDS gezeigt werden [9]. Damit repräsentiert die Gehfähigkeit eine gute Einschätzungsmöglichkeit des Schweregrades der vorliegenden FA-Erkrankung und der akuten Behinderung im Alltag.</p> <p><b>Es lässt sich also durch die klinisch einfach durchführbare Feststellung der Gehfähigkeit eine Population identifizieren, welche einer besonderen Krankheitslast durch die FA unterliegt und somit einzeln zu betrachten ist</b></p> <p><b><u>Methodische Relevanz der Einteilung nach Gehfähigkeit (Gait-Score)</u></b></p> <p>Die durchschnittliche Krankheitsprogression der Friedreich-Ataxie verläuft langsam. Bei einem solchen Krankheitsverlauf ist es</p>	

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erwartbar, dass klinisch signifikante Therapieeffekte – wie sie unter Omaveloxolon beobachtet wurden – zunächst insbesondere in schwerer betroffenen Patientengruppen sichtbar werden. Durch die dargestellte Einteilung des Patientenkollektivs nach Krankheitsschwere (nicht mehr selbstständig gehfähig) und Progressionsrate (GAA1-Repeatlänge <math>\geq 675</math>) kann die klinisch relevante Wirksamkeit von Omaveloxolon aufgezeigt werden. Diese Einteilung basiert auf klar definierten, klinisch einfach erfassbaren und für die FA relevanten Kriterien.</p> <p>Im ersten Therapiejahr verbessern sich die FA-Patient*innen unter der Omaveloxolon-Behandlung in dieser Population auf der mFARS statistisch signifikant im Vergleich zum Komparator Placebo + Best Supportive Care und es kommt, entgegen des natürlichen Krankheitsverlaufes, zu einer Stabilisierung des Krankheitsbildes. Bei Patient*innen, die noch selbstständig gehen können (Gait-Score <math>\leq 2</math>, ohne schweren Pes cavus), ist ein gleichgerichteter Effekt zu beobachten, der sich jedoch noch nicht als statistisch signifikant zeigen konnte (siehe Modul 4B).</p>	

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese Beobachtung deckt sich mit der Auswertung nach der GAA1-Repeatlänge, welche als Sensitivitätsanalyse präsentiert wird (Modul 4, Anhang 4-I). Patient*innen mit höherer GAA1-Repeatlänge (<math>\geq 675</math>) und somit schnellerer Progression, zeigten innerhalb der Studiendauer von 48 Wochen für die ITT-Population ohne schweren Pes cavus einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil für Omaveloxolon.</p> <p>Diese Ergebnisse müssen im Kontext einer sehr langsam fortschreitenden, jedoch schwerwiegenden und bislang nicht spezifisch behandelbaren Indikation betrachtet werden. Um bspw. einen Unterschied unter Omaveloxolon basierend auf einer minimalen klinisch bedeutsamen Differenz (MCID) von 15 % auf der mFARS nachzuweisen, wäre für die Gesamtpopulation eine Studiendauer von 7-8 Jahren erforderlich. Eine derartige Studie ist jedoch sowohl aus ethischen als auch aus logistischen Gründen nicht durchführbar.</p> <p>Die Darstellung nach Krankheitsfortschritt bzw. Schweregrad ermöglicht es, diese Unterschiede im Rahmen einer zeitlich angemessenen, hochwertigen Studie bereits nachzuweisen. Die präsentierten Daten basieren auf einer randomisierten,</p>	

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kontrollierten und doppelblinden Studie mit angemessener Dauer für eine seltene Erkrankung und stellen die bestverfügbare Evidenz für die Behandlung mit Omaveloxolon in der Friedreich-Ataxie dar.</p> <p><b>Sowohl in der primären Analyse nach Gehfähigkeit als auch in der Sensitivitätsanalyse nach dem prognostischen Faktor GAA-Repeatlänge kann anhand der Population mit höherer Krankheitslast (Gait-Score &gt; 2 bzw. GAA-Repeatlänge ≥ 675) ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet werden.</b></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Auswertung anhand der Gehfähigkeit und somit des Fortschrittes der Erkrankung ist in der langsam progredienten, neurodegenerativen Erkrankung FA eine Möglichkeit, Patientengruppen mit erhöhter Krankheitslast zu identifizieren.</p> <p>Die Einteilung nach Gehfähigkeit ist klinisch einfach durchführbar und identifiziert eine Population mit besonderer Krankheitslast durch die FA. Der Ausschluss der Patient*innen mit schwerer Fußdeformation (Pes cavus) sorgt für ein unverzerrtes Ergebnis im primären Endpunkt mFARS. Die dargestellten</p>	

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hauptanalysepopulationen sind somit aus Sicht der Biogen GmbH als relevant anzuerkennen.</p> <p>Es kann somit nach Ansicht von Biogen für die <b>Gesamtpopulation ein mindestens geringer Zusatznutzen</b> abgeleitet werden. In der Population mit höherer Krankheitslast (Gait-Score &gt;2, ohne schweren Pes cavus), lässt sich ein <b>beträchtlicher Zusatznutzen</b> ableiten. Dies stellt einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung der Friedreich-Ataxie dar.</p>	
S. I.11, Z. 4 – 7 und 13 - 18	<p><b>2. Omaveloxolon zeigt ein akzeptables Sicherheitsprofil mit vorwiegend transienten milden und moderaten Nebenwirkungen</b></p> <p>Das IQWiG stellt fest: „Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Omaveloxolon gegenüber Best Supportive Care (BSC). Es ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Omaveloxolon gegenüber BSC.“ und „In der Gesamtschau zeigt sich ein negativer Effekt in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs). Dieser negative Effekt von Omaveloxolon in einem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen wird als nicht</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ausreichend angesehen, um einen geringeren Nutzen von Omaveloxolon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.“</p> <p><b><u>Position Biogen:</u></b></p> <p>Bei den unter Omaveloxolon vermehrt aufgetretenen unerwünschten Ereignissen (UE) in der System Organ Class (SOC) „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ handelt es sich um erwartete Nebenwirkungen, welche der Fachinformation nach vorübergehend sind (75,8 % der Ereignisse traten in den ersten 12 Wochen der Behandlung auf) und wurden im Rahmen der Zulassungsstudie in keinem Fall als schwer oder schwerwiegend eingestuft [21].</p> <p>Anhand der im Dossier präsentierten Daten der RCT MOXle Teil 2 kann zudem gezeigt werden, dass die behandelten Patient*innen durch diese UE keine Verschlechterung der Lebensqualität erfuhren, was anhand der in beiden Studienarmen stabil bleibenden Werte im SF-36 deutlich wird. Zudem wurde gezeigt, dass es sich bei allen aufgetretenen Ereignissen um milde UE handelte.</p> <p>Die temporäre Natur der gastrointestinalen UE ist zusammenfassend in Tabelle 2 dargestellt. Für die Analysen wurden einerseits die UE</p>	

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zusammengefasst, die innerhalb der ersten 12 Wochen nach Start der Behandlung auftraten; andererseits dementsprechend die UE, die mehr als 12 Wochen nach Behandlungsstart auftraten.</p> <p>Die berichteten signifikanten Unterschiede in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zuungunsten von Omaveloxolon traten in der Gesamtpopulation (Safety-Population) ausschließlich in den ersten 12 Wochen der Behandlung auf. Im Zeitraum ab 12 Wochen Behandlung bis zum Ende der Studie bestehen keine signifikanten Unterschiede in der SOC und den zugehörigen PTs mehr.</p> <p>Das Gleiche ist in den Hauptanalysepunktionen nach Gait-Score zu beobachten. In der Population mit Gait-Score <math>\leq 2</math> (noch selbstständig gehfähig, ohne schweren Pes cavus) bestehen bis 12 Wochen nach Behandlungsstart signifikante Unterschiede in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, sowie vereinzelter PTs. Diese Signifikanzen waren im Zeitraum <math>\geq 12</math> Wochen nicht mehr vorhanden, die Zahl der Ereignisse der UE nach PT unterschritten zudem die Darstellungsschwelle (Auftreten bei mindestens 10 % der Patient*innen).</p> <p>Bei Patient*innen mit erhöhter Krankheitslast (Gait-Score <math>&gt; 2</math>, ohne schweren Pes cavus) traten während der gesamten Studiendauer</p>	

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>keine signifikanten Unterschiede in den gastrointestinalen Nebenwirkungen auf.</p> <p>Im Verlauf der Studie gab es zudem keine Therapieabbrüche aufgrund dieser unerwünschten Ereignisse (siehe Tabelle 3). Dies unterstützt, dass die gastrointestinalen Nebenwirkungen überwiegend temporärer Natur sind und keinen nachhaltigen Schaden für Patient*innen darstellen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die in der Studie MOXle Teil 2 vermehrt aufgetretenen UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sind bekannt, mild, führten nicht zum Abbruch der Therapie und sind zudem als temporär einzufordern. Es entsteht somit kein langfristiger Schaden bei den behandelten Patient*innen.</p> <p>Die Nebenwirkungen sind außerdem im Kontext einer wirksamen Intervention zu betrachten, die die Progression einer schwerwiegenden, neurodegenerativen Erkrankung verlangsamen kann. Somit besteht ein langfristiger Nutzen für die Patient*innen.</p> <p>Der Langzeitnutzen von Omaveloxolon für die Patient*innen wird somit nicht durch die bekannten Nebenwirkungen eingeschränkt.</p>	

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 29, Z. 9-15  S. 33, Z. 3-14  S. 32, Z. 15- 20  S. 41, Z. 10- 24	<p><b>3. Erläuterungen zu Datenbasis und Methodik</b></p> <p>a) Das IQWiG weist auf die in der MOXle Teil 2 präspezifizierte Variante der mFARS mit 99 Punkten hin: „In der Studie MOXle Teil 2 wurde jedoch die mittlere Veränderung zu Woche 48 mit einem mFARS Gesamtscore von maximal 99 Punkten als primärer Endpunkt definiert. Hierfür wurden zwar ebenfalls nur die 4 Subskalen der mFARS erfasst. Im Gegensatz zur Auswertung der mFARS mit maximal 93 Punkten, gehen jedoch in die im Studienprotokoll der MOXle definierten Auswertungen die 2 Items Gesichtsatrophie und Zungenatrophie mit ein, was zu maximal 99 Punkten führt. Der pU begründet diese Art der Auswertung nicht.“</p> <p>b) Das IQWiG stellte fest: „Alle anderen Ergebnisse haben ein hohes Verzerrungspotenzial wegen unvollständiger Beobachtungen aufgrund potenziell informativer Gründe. Für diese Einschätzung wurden, sofern vorliegend, die Anzahlen an Patientinnen und Patienten mit Werten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten verwendet. Für die Häufigkeit von Stürzen lagen zwar laut pU von 51 vs. 52 Patientinnen und Patienten bis mindestens Woche 36 Daten vor. Allerdings hat von den 6 vs. 1. Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch (12 % vs. 2 %) mindestens 1</p>	

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientin oder 1 Patient vor Woche 12 die Studie abgebrochen, was der Angabe widerspricht, dass bis mindestens Woche 36 Daten zu allen Patientinnen und Patienten vorlagen. Eine vollständige Übersicht dazu, wann die Beobachtung (oder die Studie) für die Patientinnen und Patienten jeweils endete, findet sich nicht. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine Angaben zu den Anzahlen an Patientinnen und Patienten unter Beobachtung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten vor.“</p> <p>c) Das IQWiG weist auf Unklarheiten in der Methodik zur Berechnung des Hedges' g hin. „Zur Beurteilung der klinischen Relevanz einer Mittelwertdifferenz (MWD) wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) herangezogen. Der pU legt hierzu Berechnungen vor, die er mit Hedges' g bezeichnet. Er beschreibt allerdings nicht ausreichend, wie die Berechnung durchgeführt wurde. Insbesondere wird nicht erklärt, wodurch die Schätzung der über die Behandlungsgruppen gepoolten Standardabweichung, die im ursprünglichen Hedges' g enthalten ist, ersetzt wird.“ Die verwendete Methodik wird in dieser Stellungnahme daher noch einmal ausgeführt.</p>	

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>d) Das IQWiG schreibt: „Der pU führt für das Merkmal Alter für die folgenden Endpunkte keine Interaktionstests durch: die durch den 9-HPT festgestellte Feinmotorik der oberen Gliedmaßen (je nicht dominante und dominante Hand), Gesundheitszustand (PGI-C), Einschränkung von Alltagsaktivitäten (FA-ADL) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs).“ und „In den vorgelegten Subgruppenanalysen zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Alter im Endpunkt Gehfähigkeit (p-Wert für die Interaktion: 0,043). Die Ergebnisse pro Subgruppe werden aber vom pU nicht dargestellt. Die Relevanz der Interaktion kann daher nicht beurteilt werden. Es liegt insgesamt eine potenzielle inhaltliche Unvollständigkeit vor. Der pU gibt beim Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) an, zur Testung der Homogenität die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt zu haben, ohne zu sagen, welche Modellart verwendet wurde ...“</p> <p><b><u>Position Biogen:</u></b></p>	

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Zu a:</b> Die mFARS ist ein Instrument, welches die zentralen körperlichen Funktionen der FA erhebt und entsprechend ihrer Schwere einem Score zuordnet. Diese wurde im Laufe der Zeit durch den Einsatz in der klinischen Praxis weiterentwickelt [16; 22]. Die Skala liegt daher in verschiedenen Formen mit unterschiedlichem Einschluss von Items/Domänen und somit unterschiedlicher Gesamtpunktzahl vor. Alle Formen sind spezifisch für die FA entwickelt worden.</p> <p><b><u>93 vs. 99-Punkteversion der mFARS</u></b></p> <p>Für die Studie MOXle Teil 2 war die 99-Punkteskala präspezifiziert. Diese unterscheidet sich von der validierten 93-Punkteskala lediglich durch zwei Items „Facial atrophy“ (A1) und „Tongue atrophy“ (A2). Die beiden Items korrelieren nur schwach mit anderen Items der bulbären und anderen Domänen des Fragebogens und sind für die Beurteilung der klinischen Symptomatik der FA-Patient*innen nicht spezifisch [16; 22].</p> <p>Sämtliche im Dossier dargestellten mFARS-Daten basieren daher auf post hoc durchgeführten Analysen mit der 93-Punkte-Version der Skala, welche im zugehörigen Orphan-Verfahren von Omaveloxolon als valide und patientenrelevante Version anerkannt wurde [23]. Die</p>	<p>Für die Nutzenbewertung werden die im Dossier vorgelegten Auswertungen auf Basis der validierten 93-Punkte-Version des mFARS herangezogen. Neben Auswertungen zur mittleren Veränderung zu Woche 48 liegen auch Daten zu Responderanalysen, basierend auf der Definition einer klinischen Verbesserung bzw. Verschlechterung durch eine Abnahme um <math>\leq 1,9</math> bzw. eine Zunahme um <math>\geq 1,9</math> Punkte auf der mFARS, vorgelegt. Die gewählte Relevanzschwelle entspricht nicht der für die Nutzenbewertung als sachgerecht erachteten Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite.</p> <p>Bezüglich der Auswertungen zur mittleren Veränderung des mFARS-Gesamtscores zu Woche 48 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von</p>

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daten zur 99-Punkte-Version wurden im Orphan-Verfahren dagegen als nicht bewertungsrelevant erachtet [23]. Beide Varianten der mFARS zeigen gleichgerichtete Effekte.</p> <p><u>Klinisch relevanter Schwellenwert einer natürlichen Progression der FA auf der mFARS</u></p> <p>Basierend auf der für seltene Erkrankungen großen, historischen FA-Kohorte FACOMS wurde eine natürliche Jahresprogredienz von 1,9 Punkten auf der mFARS ermittelt. Dieser Wert leitet sich aus den Registerdaten zur durchschnittlichen FA-Progression über einen Zeitraum von 5 Jahren ab, die in Patel et al. 2016 (vergleiche dort: Tabelle 6) publiziert wurden [15].</p> <p>Der vom G-BA geforderte 15 %-Schwellenwert entspricht auf der 99- bzw. 93-Punkte-mFARS 14 – 15 Punkten. Eine Extrapolation der durchschnittlichen Verschlechterung von 1,9 Punkten in der mFARS pro Jahr führt insgesamt erst bei einer Beobachtungsdauer von fast 8 Jahren zu einem klinisch relevanten Progress von über 15 % des Gesamtscores der mFARS. Es ist demnach medizinisch nicht begründbar im Rahmen einer klinischen Studie einen derartig langen Beobachtungszeitraum zu ermöglichen. Die Responderanalyse der mFARS anhand des Schwellenwertes von 1,9 Punkten ist durch die Literatur gestützt und bewertungsrelevant. Die Relevanz dieser</p>	<p>Omaveloxolon. Allerdings liegt das 95 %-Konfidenzintervall des Effektmaßes Hedges' <math>g</math> nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, sodass sich nicht ableiten lässt, dass der Effekt klinisch relevant ist.</p>

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verlangsamung für die Patient*innen ist durch die klinischen Sachverständigen in der mündlichen Anhörung des Orphan-Verfahrens bestätigt worden, insbesondere vor dem Hintergrund das ein Rückgang der Neurodegeneration in dieser Erkrankung nicht zu erwarten ist [24]. Die Unterschreitung dieses Wertes – also eine Zunahme des mFARS-Gesamtscores unterhalb der Schwelle von 1,9 Punkten – kommt einer Verlangsamung der Krankheitsprogression gleich und ist ein bedeutsames Therapieziel in einer Indikation, für die es bis zur Zulassung von Omaveloxolon keine wirksame Behandlung gab.</p> <p>Die Responderanalyse in der MOXle-Studie basierend auf der natürlichen jährlichen Progression von 1,9 Punkten zeigte bereits nach 48 Wochen in der Intention-to-treat (ITT)-Population einen numerischen Vorteil, in der Population mit geringerer Krankheitslast (Gait-Score ≤ 2, ohne schweren Pes cavus) einen numerischen Vorteil und in der Population mit einer höheren Krankheitslast (Gait-Score &gt; 2, ohne schweren Pes cavus) einen signifikanten Vorteil für Omaveloxolon (dargestellt in Modul 4A Tabelle 4-20). Das natürliche, jährliche Fortschreiten der Erkrankung wird somit signifikant und klinisch relevant verlangsamt.</p>	

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																								
	<p><b>Zu b.:</b> Es werden zusätzliche Daten mit dieser Stellungnahme gezeigt. Wie Tabelle 1 zu entnehmen ist, findet weder für den Endpunkt „Häufigkeit von Stürzen“ noch für UE eine relevante Verzerrung durch ausgeschiedene Patient*innen statt. In Punkt 2 wurden zusätzliche Analysen für die UE &gt; 12 Wochen nach Behandlungsstart eingereicht, in denen nur die Patient*innen aufgenommen wurden, die innerhalb des Zeitraums &gt; 12 Wochen nach Behandlungsstart unter Beobachtung standen. Es zeigt sich kein relevanter Unterschied zu den mit dem Dossier eingereichten Daten</p> <p><i>Tabelle 1: Patient*innen unter Beobachtung nach Wochen für die Endpunkte Häufigkeit von Stürzen und UE</i></p> <table border="1" data-bbox="280 1008 1179 1373"> <thead> <tr> <th>Beobachtungs-periode</th> <th>Omaveloxolon (N = 51)</th> <th>Placebo (N = 52)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Häufigkeit von Stürzen (ITT-Population)</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tag 1 bis Woche ≤ 12</td> <td>51</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td>Woche &gt; 12 bis ≤ 24</td> <td>49</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>Woche &gt; 24 bis ≤ 36</td> <td>45</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>Woche &gt; 36 bis ≤ 48</td> <td>45</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td><b>UE (Safety-Population)<sup>a</sup></b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>&gt; 12 Wochen nach Studienstart</td> <td>50 (98 %)</td> <td>51 (98 %)</td> </tr> </tbody> </table>	Beobachtungs-periode	Omaveloxolon (N = 51)	Placebo (N = 52)	<b>Häufigkeit von Stürzen (ITT-Population)</b>			Tag 1 bis Woche ≤ 12	51	52	Woche > 12 bis ≤ 24	49	51	Woche > 24 bis ≤ 36	45	51	Woche > 36 bis ≤ 48	45	51	<b>UE (Safety-Population)<sup>a</sup></b>			> 12 Wochen nach Studienstart	50 (98 %)	51 (98 %)	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Beobachtungs-periode	Omaveloxolon (N = 51)	Placebo (N = 52)																								
<b>Häufigkeit von Stürzen (ITT-Population)</b>																										
Tag 1 bis Woche ≤ 12	51	52																								
Woche > 12 bis ≤ 24	49	51																								
Woche > 24 bis ≤ 36	45	51																								
Woche > 36 bis ≤ 48	45	51																								
<b>UE (Safety-Population)<sup>a</sup></b>																										
> 12 Wochen nach Studienstart	50 (98 %)	51 (98 %)																								

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Quelle: [25]</p> <p><sup>a</sup>Nach Abbruch der Studie wurden die Patient*innen weitere 30 Tage bezüglich UE nachbeobachtet, weshalb es zwischen der ITT- und Safety- Population zu Unterschieden bei den Patient*innen unter Beobachtung kommen kann</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt</p> <p><b>Zu c.:</b> Das Hedges' g und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall (KI) basieren auf dem Least Squares Mean Difference (LSMD), abgeleitet aus dem MMRM bzw. der ANCOVA. In das MMRM und die ANCOVA gingen die jeweils für den Endpunkt relevanten Kovariaten ein, wie beschrieben in Modul 4.</p> <p>Die gepoolte Standardabweichung wurde wie folgt geschätzt: Zunächst wurde der Standardfehler des LSMD berechnet, indem die obere und untere Grenze des 95 %-KI herangezogen wurden. Der Standardfehler wurde dabei als Mittelwert der Differenzen zwischen der Mittelwertdifferenz und den jeweiligen Konfidenzgrenzen geteilt durch den z-Wert von 1,96 (für ein 95 %-KI) ermittelt.</p> <p>Die gepoolte Standardabweichung wurde anschließend unter Berücksichtigung der Stichprobengrößen der beiden Gruppen berechnet. Hierbei wurde ein Gewichtungsfaktor verwendet, der die relative Größe der Gruppen berücksichtigt, um eine präzise Schätzung der Variabilität zu gewährleisten.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p><i>Formel 1: Schätzung der gepoolten Standardabweichung</i></p> $SD_{pooled} = \frac{1}{\sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2}}} \cdot SE_{LSMD}$ <p><b>Zu d.:</b> Zur Berechnung der Interaktionsterme der Subgruppen für den Endpunkt UE wurde das logistische Modell des relativen Risikos (RR) verwendet. Wie in Modul 4 (Anhang 4-H) bereits aufgeführt, lagen jedoch nicht in allen Armen des Subgruppenmerkmals Alter mindestens 10 Patient*innen vor. Eine Auswertung der Subgruppe ist damit gemäß Modulvorlage nicht vorgesehen, und die geringe Stichprobengröße schränkt den Erkenntnisgewinn durch weitere Analysen ein. Vorher eingereichte Interaktionsterme für die Subgruppe Alter stammen aus vorläufigen Analysen, die aus Effizienzgründen unverändert für das Modul übernommen wurden.</p> <p>Die als fehlend kritisierten Ergebnisse im T25-FWT (Interaktionsterm: <math>p = 0,043</math>) der Subgruppe Alter für die ITT-Population werden der Vollständigkeit halber mit dieser Stellungnahme nachgereicht. In den Ergebnissen der kontinuierlichen Auswertung für die Gruppe <math>&lt; 18</math> Jahre alt ist eine statistische Signifikanz zu sehen (<math>p</math>-Wert: 0,0359), in der Gruppe <math>\geq 18</math> Jahre ist jedoch keine</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>statistische Signifikanz zu beobachten (p-Wert: 0,7168). Für beide Gruppen zeigt sich formal keine klinische Relevanz anhand des 95 %-KI des Hedges' g.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Zu a:</b> Die mFARS in der 93-Punkte-Version ist als valide und patientenrelevant in der Nutzenbewertung anzuerkennen. Das endpunktspezifische Verzerrungspotential der mFARS ist als niedrig einzustufen. Die durch die Fachliteratur gestützte klinische Relevanzschwelle von 1,9 Punkten ist aufgrund der langsam fortschreitenden Erkrankung anzuerkennen.</p> <p><b>Zu b:</b> Für die Endpunkte „Häufigkeit von Stürzen“, UE, SUE und UE (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) ist das Verzerrungspotential als niedrig einzustufen.</p> <p><b>Zu c:</b> Die im Dossier verwendete Methodik zur Berechnung des Hedges' g wurde spezifiziert und ist als sachgerecht anzuerkennen.</p> <p><b>Zu d:</b> Eine Verzerrung aufgrund potenziell informativer Gründe ist zu streichen. Die endpunktspezifische Verzerrung ist daher als niedrig einzustufen.</p>	

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Gesamtfazit:</b>	<p>Unter Berücksichtigung der relevanten und geeigneten Daten für die Nutzenbewertung zeigt sich in der RCT ein <b>beträchtlicher Zusatznutzen</b> für die Patient*innen mit FA, bei denen bereits eine erhebliche Beeinträchtigung der Gehfähigkeit eingetreten ist, und die daher einer besonders hohen Krankheitslast unterliegen (Gait-Score &gt; 2, ohne schweren Pes cavus). Der Effekt ist gleichgerichtet auch für die Population mit einem Gait-Score ≤ 2 ohne schweren Pes cavus, welcher aber innerhalb der limitierten Dauer einer RCT noch nicht im gleichen Ausmaß zu beobachten ist. Über die gesamte Population (ITT-Population) ist ein mindestens <b>geringer Zusatznutzen</b> abzuleiten. Die unter der Behandlung auftretenden Nebenwirkungen sind für den größten Teil der Patient*innen von milder oder moderater Natur, und zeitlich begrenzt. Der Langzeitnutzen von Omaveloxolon für die Patient*innen wird dadurch nicht eingeschränkt.</p> <p>Mit Omaveloxolon ist die erste, krankheitsmodifizierende, spezifische Therapie für FA verfügbar, die eine klinisch bedeutsame Verlangsamung der Krankheitsprogression bewirkt. Die Ergebnisse der <i>Delayed-Start- vs. Early-Start</i>-Analyse aus der offenen Extensionsphase MOXle OLE bestätigten, dass dieser positive Behandlungseffekt auch langfristig erhalten bleibt und von Patient*innen, die erst später mit Omaveloxolon behandelt werden, nicht mehr aufzuholen ist. Auch die <i>Propensity Score Matching</i>-Analyse bestätigt</p>	<p>Für die Nutzenbewertung liegen Ergebnisse der doppelblinden randomisierten Studie MOXle Teil 2 vor, in der Omaveloxolon gegenüber Placebo über einen Behandlungszeitraum von 48 Wochen verglichen wurde. Die Daten ermöglichen vergleichende Aussagen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care.</p> <p>Bezüglich der Mortalität traten im Rahmen der Studie in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle auf.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Omaveloxolon im Endpunkt körperliche Funktionsfähigkeit. Auf Basis von Hedges' g lässt sich diesbezüglich nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen sich für die Endpunkte Aktivitäten des täglichen Lebens, allgemeiner Gesundheitszustand und Häufigkeit von Stürzen.</p> <p>Hinsichtlich der Lebensqualität ergeben sich anhand der vorliegenden Daten weder im körperlichen noch im psychischen Summenscore des SF-36 statistisch signifikante Unterschiede.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen liegen insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede vor.</p> <p>In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der Studie MOXle Teil 2 für die Endpunktkatoren Mortalität, Morbidität,</p>

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den positiven Langzeiteffekt von Omaveloxolon. Vor dem Hintergrund des durchschnittlichen natürlichen jährlichen Progresses von 1,9 Punkten in der mFARS, zeigte sich mit einer LSMD von 3,61 Punkten (SE = 0,9263; p = 0,0001) nach 3 Jahren unter Behandlung mit Omaveloxolon eine um 55 % verlangsamte Progression im Vergleich zu der natürlichen Verlaufskohorte. Somit ermöglicht Omaveloxolon Patient*innen mit FA ihre Mobilität und Eigenständigkeit länger zu erhalten.</p> <p>In der <b>Gesamtschau</b> ist aus Sicht der Biogen GmbH die Ableitung eines <b>Hinweises auf einen mindestens geringen Zusatznutzen</b> folgerichtig. In der Patientenpopulation Patient*innen mit Gait-Score &gt; 2 ohne schweren Pes cavus ist ein <b>beträchtlicher Zusatznutzen</b> ableitbar.</p>	<p>gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede feststellen. Ein Zusatznutzen von Omaveloxolon für Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie ist somit nicht belegt.</p>

Tabelle 2: Anzahl der Patient\*innen mit mindestens einem UE in SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ≤ oder > 12 Wochen nach Start

Population	Erkrankung (SOC/PT)	≤ 12 Wochen			> 12 Wochen <sup>a</sup>		
		Omaveloxolon (N = 51)	Placebo (N = 52)	RR [95 %-KI] p-Wert	Omaveloxolon (N = 50)	Placebo (N = 51)	RR [95 %-KI] p-Wert
Safety-Population	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	30 (59 %)	12 (23 %)	2,55 [1,475; 4,404] <b>0,0008</b>	14 (28 %)	13 (25 %)	1,10 [0,576; 2,096] 0,7883
	Abdominalschmerz (PT)	10 (20 %)	2 (4 %)	5,10 [1,174; 22,133] <b>0,0294</b>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>
	Diarröh (PT)	9 (18 %)	3 (6 %)	3,06 [0,878; 10,658] 0,0788	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>
	Übelkeit (PT)	13 (25 %)	4 (8 %)	3,31 [1,157; 9,488] <b>0,0254</b>	5 (10 %)	4 (8 %)	1,28 [0,363; 4,475] 0,7177
	Erbrechen (PT)	7 (14 %)	4 (8 %)	1,78 [0,556; 5,727] 0,3356	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>
Safety-Population, Gait-Score ≤ 2, ohne schweren Pes cavus	Erkrankung (SOC/PT)	Omaveloxolon (N = 25)	Placebo (N = 26)	RR [95 %-KI] p-Wert	Omaveloxolon (N = 24)	Placebo (N = 26)	RR [95 %-KI] p-Wert
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	15 (60 %)	2 (8 %)	7,80 [1,983; 30,679] <b>0,0033</b>	8 (33 %)	5 (19 %)	1,73 [0,657; 4,572] 0,2696
	Abdominalschmerz (PT)	7 (28 %)	0 (0 %)	15,58 [0,936; 259,145] 0,0552	4 (17 %)	0 (0 %)	9,72 [0,551; 171,544] 0,1205
	Diarröh (PT)	5 (20 %)	1 (4 %)	5,20 [0,652; 41,443] 0,1195	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>

Population	Erkrankung (SOC/PT)	≤ 12 Wochen			> 12 Wochen <sup>a</sup>		
		Omaveloxolon (N = 51)	Placebo (N = 52)	RR [95 %-KI] p-Wert	Omaveloxolon (N = 50)	Placebo (N = 51)	RR [95 %-KI] p-Wert
	Übelkeit (PT)	8 (32 %)	0 (0 %)	17,65 [1,073; 290,562] <b>0,0442</b>	3 (12 %)	3 (12 %)	1,08 [0,241; 4,860] 0,9236
	Erbrechen (PT)	4 (16 %)	0 (0 %)	9,35 [0,529; 165,116] 0,1272	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>
Safety-Population, Gait-Score > 2, ohne schweren Pes cavus	Erkrankung (SOC/PT)	Omaveloxolon (N = 16)	Placebo (N = 16)	RR [95 %-KI] p-Wert	Omaveloxolon (N = 16)	Placebo (N = 15)	RR [95 %-KI] p-Wert
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	11 (69 %)	5 (31 %)	2,20 [0,990; 4,888] 0,0525	3 (19 %)	6 (40 %)	0,47 [0,142; 1,546] 0,2152
	Abdominale Beschwerden (PT)	2 (12 %)	0 (0 %)	5,00 [0,259; 96,587] 0,2906	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>
	Diarröh (PT)	2 (12 %)	2 (12 %)	1,00 [0,160; 6,255] 1,0000	1 (6 %)	2 (13 %)	0,47 [0,047; 4,651] 0,5282
	Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)	2 (12 %)	0 (0 %)	5,00 [0,259; 96,587] 0,2906	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>
	Übelkeit (PT)	4 (25 %)	2 (12 %)	2,00 [0,425; 9,418] 0,3873	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>
	Erbrechen (PT)	2 (12 %)	2 (12 %)	1,00 [0,160; 6,255] 1,0000	1 (6 %)	2 (13 %)	0,47 [0,047; 4,651] 0,5282

<sup>a</sup> In die Analysen > 12 Wochen nach Behandlungsstart wurden für die Stellungnahme nur Patient\*innen eingeschlossen, die > 12 Wochen nach Behandlungsstart noch unter Beobachtung standen.

<sup>b</sup> Im dargestellten Zeitraum erfüllt die Anzahl der Ereignisse nicht mehr die Kriterien zur Darstellung (Auftreten bei mindestens 10 % der Patient\*innen).

UE wurden nach MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1 kodiert.

Quelle: [25]

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 3: Anzahl der Patient\*innen mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach allen SOC und PT – deskriptive Darstellung; n(%)

<b>SOC/PT</b>	<b>Omaveloxolon (N = 51)</b>	<b>Placebo (N = 52)</b>
<b>Herzerkrankungen (SOC)</b>	1 (2 %)	1 (2 %)
Vorhofflimmern (PT)	0 (0 %)	1 (2 %)
Tachykardie ventrikulär (PT)	1 (2 %)	0 (0 %)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>	1 (2 %)	1 (2 %)
Erythrose (PT)	0 (0 %)	1 (2 %)
Rosazea (PT)	1 (2 %)	0 (0 %)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)</b>	1 (2 %)	0 (0 %)
Muskelspasmen (PT)	1 (2 %)	0 (0 %)
<b>Untersuchungen (SOC)</b>	1 (2 %)	0 (0 %)
Alaninaminotransferase erhöht (PT)	1 (2 %)	0 (0 %)
Aspartataminotransferase erhöht (PT)	1 (2 %)	0 (0 %)
UE wurden nach MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1 kodiert.		
Quelle: [25]		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
95 %-KI	95 %-Konfidenzintervall
9-HPT	9-Hole-Peg-Test
ANCOVA	Analysis of Covariance
AWG	Anwendungsgebiet
BSC	Best Supportive Care
EFACTS	European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies
EMA	European Medicines Agency
FA	Friedreich-Ataxie
FACOMS	Friedreich's Ataxia Clinical Outcome Measures
FDS	Functional Disability Staging
GAA	Guanin-Adenin-Adenin
GAA1	Kürzeres GAA-Allel
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
LSMD	Least Squares Mean Difference
MCID	Minimale klinisch bedeutsame Differenz
mFARS	modified Friedreich Ataxia Rating Scale
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
SARA	Scale for the Assessment and Rating of Ataxia
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SOC	System Organ Class
T25-FWT	Timed 25 Foot Walk Test
UE	Unerwünschte Ereignisse
VerFO	Verfahrensordnung

## Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA) 2024. Omaveloxolon (Skyclarys™) EPAR - Public assessment report, Stand: 26.02.2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Omaveloxolon (Skyclarys®) - Überschreitung der Umsatzgrenze von 30 Millionen Euro.
3. Schulz, J. B., Boesch, S., Bürk, K., Dürr, A., Giunti, P., Mariotti, C., Poussset, F., Schöls, L., Vankan, P. & Pandolfo, M. 2009. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. *Nature Reviews Neurology*, 5, 222–34.
4. Bidichandani, S. I., Delatycki, M. B., Napierala, M. & Duquette, A. 2025. Friedreich ataxia. *GeneReviews®*.
5. Williams, C. T. & De Jesus, O. 2020. Friedreich ataxia.
6. Fernández-Seguín, L. M., Diaz Mancha, J. A., Sánchez Rodríguez, R., Escamilla Martínez, E., Gómez Martín, B. & Ramos Ortega, J. 2014. Comparison of plantar pressures and contact area between normal and cavus foot. *Gait & posture*, 39, 789–92.
7. Maring, J. R. & Croarkin, E. 2007. Presentation and progression of Friedreich ataxia and implications for physical therapist examination. *Physical therapy*, 87, 1687–96.
8. Burns, J., Landorf, K. B., Ryan, M. M., Crosbie, J. & Ouvrier, R. A. 2007. Interventions for the prevention and treatment of pes cavus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
9. Rummey, C., Farmer, J. M. & Lynch, D. R. 2020. Predictors of loss of ambulation in Friedreich's ataxia. *EClinicalMedicine*, 18, 100213.
10. Indelicato, E., Reetz, K., Maier, S., Nachbauer, W., Amprosi, M., Giunti, P., Mariotti, C., Durr, A., de Rivera Garrido, F. J. & Klopstock, T. 2024. Predictors of Survival in Friedreich's Ataxia: A Prospective Cohort Study. *Movement Disorders*, 39, 510–8.
11. Gouelle, A., Norman, S., Sharot, B., Salabarria, S., Subramony, S. & Corti, M. 2021. Gauging gait disorders with a method inspired by motor control theories: a pilot study in Friedreich's ataxia. *Sensors*, 21, 1144.
12. Friedreich's Ataxia Research Alliance (FARA) 2017. 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) [Online]. Verfügbare unter: <https://www.curefa.org/pdf/news/FA-Voice-of-the-Patient.pdf> [Zugriff am 24.05.2023].
13. Subramony, S., May, W., Lynch, D., Gomez, C., Fischbeck, K., Hallett, M., Taylor, P., Wilson, R. & Ashizawa, T. 2005. Measuring Friedreich ataxia: interrater reliability of a neurologic rating scale. *Neurology*, 64, 1261–2.
14. Lynch, D., Farmer, J., Tsou, A., Perlman, S., Subramony, S., Gomez, C., Ashizawa, T., Wilmot, G., Wilson, R. & Balcer, L. 2006. Measuring Friedreich ataxia: complementary features of examination and performance measures. *Neurology*, 66, 1711–6.

15. Patel, M., Isaacs, C. J., Seyer, L., Brigatti, K., Gelbard, S., Strawser, C., Foerster, D., Shinnick, J., Schadt, K. & Yiu, E. M. 2016. Progression of Friedreich ataxia: quantitative characterization over 5 years. *Annals of clinical and translational neurology*, 3, 684–94.
16. Rummey, C., Corben, L. A., Delatycki, M. B., Subramony, S. H., Bushara, K., Gomez, C. M., Hoyle, J. C., Yoon, G., Ravina, B., Mathews, K. D., Wilmot, G., Zesiewicz, T., Perlman, S., Farmer, J. M. & Lynch, D. R. 2019. Psychometric properties of the Friedreich Ataxia Rating Scale. *Neurology. Genetics*, 5, 371.
17. Rummey, C., Corben, L. A., Delatycki, M., Wilmot, G., Subramony, S. H., Corti, M., Bushara, K., Duquette, A., Gomez, C., Hoyle, J. C., Roxburgh, R., Seeberger, L., Yoon, G., Mathews, K., Zesiewicz, T., Perlman, S. & Lynch, D. R. 2022. Natural History of Friedreich's Ataxia: Heterogeneity of Neurological Progression and Consequences for Clinical Trial Design. *Neurology*, 10.1212/WNL.00000000000200913.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cerliponase alfa (Neubewertung nach Fristablauf (Neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 2)).
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Omaveloxolon (Friedreich-Ataxie, ≥ 16 Jahre).
20. Schmitz-Hübsch, T., du Montcel, S. T., Baliko, L., Berciano, J., Boesch, S., Depondt, C., Giunti, P., Globas, C., Infante, J., Kang, J. S., Kremer, B., Mariotti, C., Melegh, B., Pandolfo, M., Rakowicz, M., Ribai, P., Rola, R., Schöls, L., Szymanski, S., van de Warrenburg, B. P., Dürr, A., Klockgether, T. & Fancellu, R. 2006. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology*, 66, 1717–20.
21. Biogen Netherlands B.V. 2025. Fachinformation: Omaveloxolon (Skyclarys™) Stand: Februar 2025.
22. Reata Pharmaceuticals, I. 2020. A Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. 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 - Datum der Veröffentlichung: 17. Juni 2024.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Mündliche Anhörung - gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Omaveloxolon (D-1049) - Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 22. Juli 2024 von 10:00 Uhr bis 10:40 Uhr - Stenografisches Wortprotokoll.
25. Biogen GmbH 2025. Omaveloxolon (Skyclarys™) - Biogen GmbH - Addendum zu Modul 4A und 4B - Behandlung der Friedreich-Ataxie (FA) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren - Stand: 22.10.2025.

## 5.2 Stellungnahme von Herrn PD Dr. Brenner

Datum	<< 14.10.2025 >>
Stellungnahme zu	<< Omaveloxolon / Skyclarys >>
Stellungnahme von	<p><i>PD Dr. med. David Brenner</i></p> <p><i>Oberarzt</i></p> <p><i>Neurologische Klinik</i></p> <p><i>Universitätsklinik Ulm</i></p> <p><i>Oberer Eselsberg 45</i></p> <p><i>89081 Ulm</i></p>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Brenner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bis zur Einführung von Omaveloxolon bestand keine krankheitsmodifizierende Therapie (Lynch et al., 2021). Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte MOXle-Part-2-Studie umfasste 103 FRDA-Patienten über 48 Wochen. Primärer Endpunkt war die Veränderung des modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS). Omaveloxolon zeigte eine Verbesserung um -1,55 Punkte, während Placebo eine Verschlechterung um +0,85 Punkte aufwies. Die Differenz von -2,40 Punkten (<math>p = 0,014</math>) war statistisch signifikant bewertet (Lynch et al., 2021).</p> <p>Das IQWiG bewertet den beobachteten Unterschied als statistisch signifikant, jedoch klinisch nicht relevant, da die Effektgröße unter einer arbiträr definierten 15%-Schwelle liege. Diese Schwelle ist für FRDA weder validiert noch krankheitsspezifisch begründet (IQWiG, 2025) und verkennt den klinisch-relevanten Effekt von Omaveloxolon. Eine Verbesserung von -1,55 mFARS-Punkten entspricht einer Verlangsamung der Progression um etwa 3–4 Jahre, einer Verlangsamung der Krankheitsprogression um 50% entsprechend. Langzeitdaten (MOXle Extension) zeigen eine anhaltende Stabilisierung der Erkrankung über Jahre (Lynch et al., 2023 und 2024). Der Effekt ist also dauerhaft und kumulativ klinisch bedeutsam. FDA (2023) und EMA (2024) erkannten die klinische Relevanz an. In Subgruppen mit pes cavus oder eingeschränkter Gehfähigkeit zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung von &gt;15% in der MOXle-Studie (Lynch et al., 2021). Diese gut definierbaren</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Dr. Brenner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Subgruppen repräsentieren Patienten mit fortgeschritteneren Stadien, also die Gruppe mit dem größten medizinischen Bedarf.</p> <p>FRDA ist eine seltene Erkrankung. Bei seltenen Krankheiten sind Effektgrößen methodisch limitiert, weshalb selbst kleine absolute Verbesserungen funktionell große Auswirkungen haben, sodass eine kontextsensitive Interpretation angezeigt ist. Selbst kleine, aber stabile Verbesserungen wie Verbesserungen der Sprechstörung, der Schluckstörung, der Ventilation, der Rumpfstabilität, der Standstabilität, der Feinmotorik, der Fatigue und nicht zuletzt des psychischen Befindens sind klinisch bedeutsam. Nach eigener Erfahrung aus der Langzeitbehandlung von 16 Patienten zeigen nahezu alle Patienten Verbesserungen in einzelnen oder mehreren Krankheitsdomänen, jede für sich klinisch relevant, und eine Stabilisierung der Krankheitsprogression. Eine Stabilisierung, gar Verbesserung bei einer neurodegenerativen ist außergewöhnlich, da die Erkrankung ansonsten stetig fortschreitet.</p> <p>Nach eigener Erfahrung und Auswertung von Langzeitlabordaten ist die Leberwerterhöhung ein initiales und transientes Problem (eigene, unpublizierte Daten), da sich die erhöhten Leberwerte bei nahezu allen Patienten im Verlauf der Behandlung normalisieren. Dies belegt auch eine kürzliche Veröffentlichung hierzu (Gunther et al., 2025).</p> <p>Zusammenfassend belegen die Daten eine klinisch relevante Wirksamkeit, eine Verlangsamung der Krankheitsprogression und eine funktionelle Stabilisierung bei allen Patienten unter Behandlung mit Omaveloxolon. Das IQWiG verkennt die Krankheitsdynamik und den</p>	

Stellungnehmer: Dr. Brenner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
funktionellen Nutzen kleiner Verbesserungen. Nach Maßstäben des IQWiG statistisch nicht relevant darf nicht gleichgesetzt werden mit „klinisch nicht relevant“ – diese Einschätzung erscheint mir nicht adäquat und anmaßend.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Brenner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

- EMA. (2024). Assessment report: Skyclarys (Omaveloxolon). European Medicines Agency.
- FDA. (2023). Approval letter: Omaveloxolon for Friedreich's ataxia. U.S. Food and Drug Administration.
- IQWiG. (2025). Dossierbewertung nr. Nr. 2095: Omaveloxolon – Friedreich-Ataxie. doi: 10.60584/A25-86
- Gunther, Katherine et al. "Safety Monitoring of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia: Results from One Year of Clinical Treatment." *Neurology and therapy* vol. 14,3 (2025): 1105-1114. doi:10.1007/s40120-025-00749-3
- Lynch, David R et al. "Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIE Study)." *Annals of neurology* vol. 89,2 (2021): 212-225. doi:10.1002/ana.25934
- Lynch, David R et al. "Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's Ataxia: Delayed-Start Analysis of the MOXIE Extension." *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* vol. 38,2 (2023): 313-320. doi:10.1002/mds.29286
- Lynch, David R et al. "Propensity matched comparison of omaveloxolone treatment to Friedreich ataxia natural history data." *Annals of clinical and translational neurology* vol. 11,1 (2024): 4-16. doi:10.1002/acn3.51897

### **5.3 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**

Datum	16.10.2025
Stellungnahme zu	Omaveloxolon (Skyclarys)
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: Sanofi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 1. Oktober 2025 wurde auf der Internetseite des G-BA die vorläufige Nutzenbewertung vom IQWiG für den Wirkstoff Omaveloxolon (Skyclarys) für die Behandlung der Friedreich-Ataxie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren veröffentlicht. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens möchte die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH zu folgenden Punkten Stellung nehmen.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
p. I.9, I.10, I.39	<p>Anmerkung:</p> <p><b>Kritische Betrachtung der Relevanzschwelle nach IQWiG Methodik bei statistisch signifikanten Vorteilen bei Orphan Drugs</b></p> <p>Das IQWiG stellte in der Nutzenbewertung für die patientenrelevanten Endpunkte <b>Funktionalität</b> (erhoben mit der <i>Modified Friedreich-Ataxia-Rating-Scale</i>, mFARS) und <b>Gesundheitszustand</b> (erhoben mit dem <i>Patient's Global Impression of Change</i>, PGI-C) <b>statistisch signifikante Vorteile von Omaveloxolon</b> gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie <i>Best Supportive Care</i> (BSC) fest.</p> <p><b>Funktionalität (mFARS):</b> Die Mittelwertdifferenz (MWD) der Änderungen zu Woche 48 war statistisch signifikant (MWD: -1,82; [95 %-KI: -3,59; -0,06]; p = 0,043). Die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) betrug -0,42 [95 %-KI: -0,84; -0,01].</p> <p><b>Gesundheitszustand (PGI-C):</b> Die MWD der Änderungen zu Woche 48 war statistisch signifikant (MWD: -0,56; [95 %-KI: -1,06; -0,06]; p = 0,028). Die SMD betrug -0,45 [95 %-KI: -0,86; -0,04].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>mFARS</i> Bezüglich der Auswertungen zur mittleren Veränderung des mFARS-Gesamtscores zu Woche 48 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Omaveloxolon. Allerdings liegt das 95 %-Konfidenzintervall des Effektmaßes Hedges'g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, sodass sich nicht ableiten lässt, dass der Effekt klinisch relevant ist.</p> <p><i>PGI-C</i> Im Rahmen der Nutzenbewertung werden die im Dossier vorgelegten Auswertungen zu Responderanalysen auf Basis der</p>

Stellungnehmer: Sanofi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Trotz dieser statistisch signifikanten Vorteile beurteilt das IQWiG den Effekt in beiden Fällen als <b>nicht relevant</b>, da das <b>95%-KI der SMD</b> nicht vollständig unterhalb der in der IQWiG Methodik festgelegten <b>Irrelevanzschwelle von – 0,2</b> liegt.</p> <p>Die <b>strikte Anwendung der IQWiG-Methodik</b>, welche die klinische Relevanz ausschließlich davon ableitet, dass das Konfidenzintervall der SMD die Irrelevanzschwelle von – 0,2 vollständig unterschreitet, ist bei einer <b>seltenen und langsam fortschreitenden neurodegenerativen Erkrankung</b> wie der Friedreich-Ataxie <b>sehr restriktiv</b> ausgelegt.</p> <p>Omaveloxolon ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer <b>seltenen Erkrankung (Orphan Drug)</b>. Klinische Studien bei seltenen Erkrankungen haben tendenziell <b>niedrige Patientenzahlen</b>, was dazu führt, dass die <b>Konfidenzintervalle zwangsläufig breiter</b> sind, was die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass das 95%-KI die in der IQWiG-Methodik festgelegte Irrelevanzschwelle (– 0,2) berührt oder überschreitet, selbst wenn der mittlere Effekt klinisch relevant ist.</p>	<p>Definition einer Verbesserung (&lt; 4 Punkte) bzw. Verschlechterung (&gt; 4 Punkte) im PGI-C herangezogen.</p> <p>Sowohl für die Verschlechterung als auch für die Verbesserung zu Woche 48 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die Nutzenbewertung für <b>Omaveloxolon bei Friederich-Ataxie</b> liegen in zwei patientenrelevanten Endpunkten (Funktionalität und Gesundheitszustand) <b>statistisch signifikante Vorteile</b> vor.</p> <p>In der Gesamtschau sollte bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden, dass die <b>SMD für die jeweiligen Endpunkte (mFARS SMD: –0,42 und PGI-C SMD: –0,45) einen klinisch relevanten Effekt darstellt</b> und sich die Krankheitssymptomatik trotz progressiver Erkrankung in der Omaveloxolon-Gruppe im Mittel verbesserte (mFARS MWD: –1,01), während sie sich in der Placebo-Gruppe verschlechterte (mFARS MWD: 0,82). Dabei sind insbesondere die methodischen Herausforderungen und geringen Fallzahlen, die typisch für die Bewertung von Orphan Drugs sind, zu berücksichtigen.</p>	

#### Literaturverzeichnis

#### **5.4 Stellungnahme von Herrn Prof. Dr. Hahn**

Datum	<< 22.20.2025 >>
Stellungnahme zu	Omaveloxolon
Stellungnahme von	Herr Prof. Dr. Hahn

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Hahn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bisher wurde für Omav kein Zusatznutzen zuerkannt. Ein wesentlicher Grund hierfür ist, dass zwar statistisch ein signifikanter Unterschied von mit Omav behandelten Patienten gegenüber einer Kontrollpopulation anerkannt, aber kein klinische Relevanz akzeptiert wurde. Nach meiner Einschätzung wird hierbei aber nicht berücksichtigt, dass es sich bei der Friedreich-Ataxie um eine langsam progrediente neurodegenerative Erkrankung handelt. Eine Verbesserung des klinischen Status durch ein Medikament ist eigentlich nicht zu erwarten und ein Stillstand oder eine deutliche Verlangsamung der Progression schon als klinisch relevanter Erfolg zu werten. Die in der Nutzenbewertung herangezogene Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite (entsprechend 14 Punkte Verbesserung gegenüber Placebo auf der mFARS-Skala) ist daher aus meiner Sicht nicht adäquat.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Hahn

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Zulassungsstudie zeigt hoch-signifikante Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Patienten in der Subpopulation mit einem Gait-Score &gt;2 . Diese Subpopulation entspricht klinisch weniger betroffenen Patienten und legt eine bessere Wirksamkeit bei frühem Behandlungsbeginn nahe. Diese Subpopulation zeigte nicht nur hoch signifikante, sondern auch klinisch relevante Unterschiede.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	Im Dossier liegen Auswertungen zu zwei Patientenpopulationen vor, differenziert nach Erhalt der selbstständigen Gehfähigkeit. Für die Fragestellung der Nutzenbewertung ist vorliegend die gesamte vom Anwendungsgebiet umfasste Zielpopulation relevant; folglich werden die Auswertungen zur Gesamtpopulation der Studie herangezogen.
	<p>Anmerkung:</p> <p>Anerkennung eines Zusatznutzens für gehfähige Patienten</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

## Literaturverzeichnis

## **5.5 Stellungnahme von Herrn Dr. Nachbauer, PhD**

Datum	21.10.2025
Stellungnahme zu	Omaveloxolone
Stellungnahme von	<i>Dr. Wolfgang Nachbauer, PhD</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Nachbauer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bezugnehmend auf das Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite möchte ich anmerken, dass ich dieses in Anbetracht der neurodegenerativen Ätiologie der Grunderkrankung als nicht realistisch erachte. Eine Veränderung von 15% oder 14 Punkten auf der mFARS würde bedeuten, dass ein Medikament das Potential hätte den chronisch progredienten Verlauf der Friedreich Ataxie um 5-10 Jahre zurückzusetzen. Dies würde auch bedeuten, dass rollstuhlpflichtige Patienten wieder mit Hilfsmitteln gehen könnten bzw. Patienten, die Hilfsmittel beim Gehen benötigen, wiederum frei gehfähig werden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Sämtliche neurologische Bewertungsskalen bei der Friedreich Ataxie zeigen sogenannte „Ceiling Effekte“ sobald die Patienten die Gehfähigkeit verlieren (vgl. Rummey et al. Annals of Clinical and Translational Neurology. 2022; Reetz K et al. Lancet Neurol. 2021). Dies ist insbesondere auch bei der FARS/mFARS der Fall, da diese - im Vergleich zu anderen Rating Skalen - mehr Elemente zur Erfassung der axialen Ataxie (Steh- und Gehfähigkeit) enthält (vgl. Rummey et al. Annals of Clinical and Translational Neurology. 2022). Die axiale Ataxie wird maßgeblich auch durch die Beteiligung des peripheren Nervensystems, insbesondere der Entwicklung eines Pes cavus, beeinflusst, welche in der mFARS nicht abgebildet ist.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Dr. Nachbauer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nach nunmehr fast 10jähriger Erfahrung mit dieser Substanz, sowohl im Studiensemsetting als auch nun in der klinischen Routine, möchte ich festhalten, dass sich Omaveloxolone vor allem im Langzeitverlauf als gut verträgliches Präparat mit nur geringen Nebenwirkungen herausgestellt hat. Die Erhöhung der Leberwerte gestaltet sich mitunter bei Therapieinitiierung als schwierig zu managen, ist allerdings nicht mit gastrointestinalen Nebenwirkungen oder Einschränkungen der Leberfunktion assoziiert. Die meisten meiner Patienten berichten, dass sie „besser durch den Tag kommen“ und „mehr Energie“ haben.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Nachbauer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

## **5.6 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.**

Datum	22.10.2025
Stellungnahme zu	Omaveloxolon (Skyclarys)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Hintergrund</b>  Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Oktober 2025 eine Nutzenbewertung zu Omaveloxolon (Skyclarys) von Biogen GmbH veröffentlicht.  Omaveloxolon ist unter anderem zugelassen für Patient:innen $\geq 16$ Jahre mit Friedreich-Ataxie. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA BSC fest. Das IQWIG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da die vorgelegte Studie keine positiven Effekte aufzeige. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen mindestens geringen Zusatznutzen.	
<b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b>  Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Omaveloxolon**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 10. November 2025  
von 14:58 Uhr bis 15:17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Biogen GmbH**:

Frau Patel

Frau Henning

Herr Dr. Bielen

Frau Hoffmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Neurologischen Klinik, Uniklinik Ulm**:

Herr PD Dr. Brenner

Angemeldeter Teilnehmender der **Klinik für Pädiatrische Neurologie, Gießen**:

Herr Prof. Hahn

Angemeldeter Teilnehmender der **Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck**:

Herr Dr. Nachbauer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Lampert

Frau Dr. Szilagyi

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:58 Uhr

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren Ich bitte zunächst um Entschuldigung. Wir haben Sie etwas warten lassen müssen, aber die vorherige Anhörung hat überzogen, und deshalb beginnen wir etwas später. Mit diesem Vorwort herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses heute am Montag, dem Anhörungstag. Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes, unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Ich vertrete heute Herrn Professor Hecken.

Die Anhörung bezieht sich auf die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Omaveloxolon. Es handelt sich dabei um ein Orphan, bei dem die Umsatzgrenze von 30 Millionen Euro überschritten wurde. Damit erfolgt eine Nutzenbewertung auf dem üblichen Level. Der Wirkstoff wird zur Behandlung der Friedreich-Ataxie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren angewendet.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die entsprechende Dossierbewertung des IQWiG vom 26. September 2025. Dazu haben wir schriftliche Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer Biogen bekommen. Von den Fachgesellschaften haben wir keine Stellungnahmen erhalten. Als klinische Sachverständige haben Stellungnahmen abgegeben: Herr Dr. Nachbauer von der Uniklinik Innsbruck, Herr Professor Hahn von der Uniklinik Gießen/Marburg und Herr PD Dr. Brenner von der Uniklinik Ulm. Sanofi-Aventis Deutschland hat als weiterer pharmazeutischer Unternehmer eine Stellungnahme abgegeben.

Wie Sie wissen, führen wir ein Wortprotokoll. Dafür ist es erforderlich, dass wir genau festhalten, wer an dieser Anhörung teilnimmt. Ich werde Sie aufrufen und bitte Sie, kurz zu bestätigen, dass Sie anwesend sind. Für den pharmazeutischen Unternehmer Biogen müssten anwesend sein Frau Patel, Frau Henning, Herr Dr. Bielen und Frau Hoffmann, für die Neurologische Klinik der Uniklinik Ulm Herr PD Dr. Brenner, für die Klinik für Pädiatrische Neurologie in Gießen Herr Professor Hahn, für die Universitätsklinik für Neurologie Innsbruck Herr Dr. Nachbauer, für Sanofi-Aventis Deutschland Frau Dr. Lampert und Frau Dr. Szilagyi sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

**Frau Patel (Biogen):** Das mache ich.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Frau Patel, bitte schön.

**Frau Patel (Biogen):** Sehr geehrter Herr Niemann! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte gerne zuerst mein Team vorstellen: Frau Christin Henning, zuständig für HTA und das Omaveloxolon-Dossier, Herr Dr. Holger Bielen, zuständig für die medizinischen Fragestellungen heute, und Frau Katharina Hoffmann, ebenfalls Dossieverantwortliche. Ich selber heiße Sarita Noémi Patel und verantworte den Bereich Market Access bei Biogen Deutschland.

Wahrscheinlich sind wir heute das Schlusslicht mit der Anhörung zu Omaveloxolon. Wie heißt es so schön? – Das Beste kommt zum Schluss. Für die Patienten mit Friedreich-Ataxie ist das sicher richtig; denn sie profitieren tatsächlich von Omaveloxolon im Versorgungsalltag. Eventuell können die klinischen Experten heute ihre Erfahrungen hier einbringen.

Die Frage, die sich stellt, ist: Wie könnte der Beschluss die patientenrelevanten und positiven Erfahrungen aus der Versorgung abbilden? Deshalb halten wir die Differenzierung in Patientenpopulationen nach Krankheitsschwere basierend auf der Gehfähigkeit für sachgerecht. Die Friedreich-Ataxie ist eine Erkrankung, die in zweierlei Hinsicht eine Herausforderung für die Nutzenbewertung darstellt. Es ist erstens eine seltene und zweitens eine langsam fortschreitende Erkrankung.

Für ein Medikament wie Omaveloxolon, das die Progression der Erkrankung deutlich reduziert, teilweise sogar stoppt, müssten über 500 bis 600 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, um das vom IQWiG geforderte Signifikanzniveau zu erreichen. Eine solche Patientenzahl ist im Rare-Disease-Bereich unglaublich schwer zu erbringen. Umgekehrt müsste eine Placebo-kontrollierte Studie etwa sieben bis acht Jahre laufen, bis die erforderliche Responderschwelle von 15 Prozent Verbesserung erreicht wird. So lange dauert es, bis sich der natürliche Krankheitsverlauf auf der Skala um 15 Prozent verschlechtert.

Warum haben wir nun die Patientenpopulationen nach Krankheitsschwere bzw. Gait eingeteilt? Die Bestimmung der selbstständigen Gehfähigkeit ist eine spürbare, klinisch einfach bestimmbare Eigenschaft, die sich aus dem Friedreich-Ataxie-Leitsymptom ableitet und direkt Aufschluss über die Krankheitsschwere gibt. Der Verlust der selbstständigen Gehfähigkeit ist für Patientinnen und Patienten ein elementarer Meilenstein in der Krankheitsgeschichte. Deshalb ist die Aufteilung in zwei Patientenpopulationen nach dem Verlust der selbstständigen Gehfähigkeit patientenrelevant.

Ein weiterer wesentlicher Aspekt ist die Analyse der Population ohne einen schweren Pes cavus. Ein schwerer Pes cavus ist eine starke und nicht reversible skeletale Deformität des Fußes. Bereits in der MOXle-Part-1-Studie wurde beobachtet, dass besonders schwere Ausprägungen von Pes cavus zu Verzerrungen der mFARS-Erhebung führen, insbesondere bei den Items zum Stehen und Gehen.

Deshalb wurde in der MOXle-Part-2-Studie nach diesem Parameter stratifiziert. Für eine unverzerrte Einschätzung des Behandlungseffekts ist es daher notwendig, Analysen von Patientinnen und Patienten ohne schweren Pes cavus heranzuziehen. Selbstverständlich bleiben die anderen Patientinnen und Patienten mit Pes cavus in der Analysepopulation.

Die MOXle-Part-2-Studie ist angesichts der Umstände, die eine seltene, langsam progrediente Erkrankung mit sich bringt, eine robuste, große und lange Studie, die zeigen konnte, dass Betroffene unter Omaveloxolon-Therapie die Mobilität und Selbstständigkeit länger erhalten können. Insbesondere für die Patientenpopulation mit einer höheren Krankheitslast, nicht mehr selbstständig gehfähig und ohne schweren Pes cavus zeigt Omaveloxolon einen klaren Zusatznutzen. Die Friedreich-Ataxie erfordert aus den oben dargestellten Gründen eine besondere Begutachtung. – Wir freuen uns nun auf den Austausch und die Diskussion mit Ihnen. Vielen Dank.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön, Frau Patel. – Ich beginne mit zwei Fragen an die Kliniker: Könnten Sie uns bitte noch einmal den Krankheitsverlauf der Friedreich-Ataxie schildern? Welche Begleitsymptome und Komorbiditäten treten auf? Wie sieht der derzeitige Therapiestandard zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Friedreich-Ataxie aus? Wer kann etwas dazu sagen? – Herr Nachbauer, bitte.

**Herr Dr. Nachbauer (Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck):** Die Friedreich-Ataxie ist eine langsam progredient verlaufende neurogenetische Erkrankung. Es ist das Wort gefallen, es ist ein wenig komplexer und das möchte ich unterstreichen. Einen typischen Krankheitsverlauf in dem Sinne gibt es nicht. Es ist eine genetische Erkrankung, die eine GAA-Repeat-Expansion hat. Das heißt, umso länger die GAA-Repeat-Expansion ist, umso früher beginnt die Erkrankung und umso schwerer verläuft sie. Wenn hingegen die GAA-Repeat-Expansion sehr kurz ist, spricht man von der sogenannten

später beginnenden Friedreich-Ataxie. Das heißt, die Patienten erkranken später und die Erkrankung verläuft langsamer.

Wenn man den früh beginnenden Verlauf nimmt, dann ist der Beginn oft schon in der Kindheit oder zumindest in der Jugendzeit. Die Patienten haben zu Beginn vor allem eine Sprach- und Gangstörung, die dann fortschreitet, sodass die Patienten teilweise schon nach wenigen Jahren die Gehfähigkeit verlieren, auf den Rollator und im weiteren Krankheitsverlauf auf den Rollstuhl angewiesen sind.

Gerade diese früh beginnende Form hat auch nicht-neurologische Manifestationen wie eine Herzbeteiligung, eine Kardiomyopathie, eine Zuckerkrankheit und orthopädische Manifestationen wie die Skoliose oder den Pes cavus zum Beispiel. Vor allem durch die Herzbeteiligung ist die Lebenserwartung dieser Patienten deutlich eingeschränkt. Im Mittel versterben diese Patienten ungefähr zwischen 30 und 40 Jahren. Das ist die früh beginnende Verlaufsform.

Die später beginnende Verlaufsform zeichnet sich durch eine mildere Progression aus. Die Patienten können bis ins hohe Erwachsenenalter gehfähig sein. Gerade diese nicht-neurologischen Manifestationen, die ich erwähnt habe, sind bei der spät beginnenden Verlaufsform weniger stark ausgeprägt. Ich hoffe, ich habe das kurz skizzieren können.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. Vielleicht können Sie, das ist mir noch nicht ganz deutlich geworden, noch etwas zum derzeitigen Therapiestandard, zur Behandlung der Patientinnen und Patienten mit dieser Friedreich-Ataxie sagen.

**Herr Dr. Nachbauer (Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck):** Es gibt bislang keine medikamentöse Therapie. Omaveloxolon ist das erste Medikament, das zu einer Stabilisierung und Verlangsamung des Krankheitsverlaufes führt. Bislang waren nur symptomatische Therapien möglich. Gerade die Herztherapie für die Kardiomyopathie hat man von der Kardiologie abgeleitet. Ein wesentlicher Aspekt der Therapie bislang war die reine neurorehabilitative Therapie, sprich: Physiotherapie, Logopädie und Ergotherapie, aber keine Krankheitsmodifizierung der Therapie.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Gibt es seitens der Kliniker Ergänzungen? – Das ist nicht der Fall. Ich eröffne die Fragerunde. Wer hat Fragen? – Frau Duszka, bitte.

**Frau Duszka (GKV-SV):** Ich habe als erstes eine Frage an die klinischen Stellungnehmenden. In der Anhörung zum vorherigen Verfahren wurde bereits über den Einfluss eines schweren Pes cavus auf die Wirksamkeit von Omaveloxolon thematisiert. Damals waren unter den Teilnehmenden auch Herr Professor Hahn und Herr Dr. Nachbauer. Damals wurde erläutert, dass durch einen schweren Pes cavus vor allem die Stand- und Gang-Items des mFARS und anderer Ataxie-Skalen beeinflusst werden. Auf andere Items wie beispielsweise Beweglichkeit und Zielsicherheit der oberen Extremitäten bestünde kein Einfluss. Können Sie Ihre damalige Einschätzung weiterhin bestätigen?

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Hahn, bitte.

**Herr Prof. Hahn (Klinik für Pädiatrische Neurologie, Gießen):** Im Prinzip kann diese Einschätzung von damals aufrechterhalten werden. Der Pes cavus – es sind die Füße – ist Ausdruck der peripheren Neuropathie. Wenn die Patienten einen Pes cavus haben, bedeutet das, dass das schon eine fortgeschrittene Form einer Neuropathie ist. Die ist in aller Regel beinhaltet. Dadurch werden das Gehen, das Stehen und auch die Balance dieser Patienten schwer beeinträchtigt. Die Arme und die oberen Extremitäten hinken lange hinterher. Irgendwann sind auch diese betroffen. Aber prinzipiell kann man sagen, dass das Hauptproblem der Patienten über viele Jahre die erheblichen Gang- und Standprobleme sind.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es dazu eine Ergänzung? – Herr Dr. Nachbauer, bitte.

**Herr Dr. Nachbauer (Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck):** Auch meinerseits kann diese Aussage gerne aufrechterhalten werden. Ich möchte die Besonderheit der Rating Scale bei der Friedreich-Ataxie betonen. All diese Rating Scales und besonders die mFARS haben Ceiling-Effekte, wenn die Patienten die Steh- und Gehfähigkeit verlieren. Das ist vor allem bei der mFARS so, weil da viele Items Stand und Gang sind. Ich glaube weniger, dass es ein Wirkungsproblem ist, sondern mehr ein Messproblem dieser Skalen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Brenner, bitte.

**Herr PD Dr. Brenner (Neurologische Klinik, Uniklinik Ulm):** Ich kann nur bestätigen, das mit den Decken-Effekten ist ein Problem bei den Scores. Wenn man das auf Einzelpatientenebene sieht, sieht man deutlich, dass die auch positive Effekte der oberen Extremitäten haben, nicht nur in der Ataxie, sondern auch in der allgemeinen Beweglichkeit. Viele Patienten beschreiben, es fühlt sich nicht mehr so steif an. Die Bewegungen sind runder. Sie sind kräftiger, können wieder mehr machen, können sich wieder selber einshampooieren, was sie vorher nicht konnten. Die Effekte haben wirklich sehr schwer betroffene Patienten, zum Teil nachvollzogen mit Sudoku, die die Patienten über einen langen Zeitraum auch vor Therapie schon gemacht haben, wo man schöne Effekte auf das Schriftbild sieht. Ich möchte sagen, es ist keineswegs so, dass die Therapie nur auf die unteren Extremitäten oder auf die Standataxie allein wirkt.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Duszka, ist die Frage beantwortet?

**Frau Duszka (GKV-SV):** Ja, vielen Dank.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Gibt es weitere Wortmeldungen oder Fragen? – Das ist nicht der Fall. Letzter Aufruf: Hat jemand noch eine Frage? – Das ist nicht der Fall. Damit darf ich Ihnen vom pharmazeutischen Unternehme die Gelegenheit geben, kurz aus dem Gesagten zusammenzufassen, was Ihnen in dieser Anhörung wichtig war oder was Sie abschließend gerne sagen wollen. Machen Sie das wieder, Frau Patel?

**Frau Patel (Biogen):** Ja, ich mache das. Vielen Dank, Herr Niemann. Unsere Intention mit der Auswertung nach besonderer Krankheitsschwere bzw. nach Gait war, eine Patientenpopulation zu finden, die bei einer einjährigen Studie mit 100 Patienten einen Effekt zeigen kann, obwohl die Friedreich-Ataxie eine langsam verlaufende Erkrankung ist. Entweder bräuchte die Studie über 500 Patienten oder es bräuchte eine Studie von sieben bis acht Jahren. Die MOXIE-Part-2-Studie zeigt bei der Patientenpopulation, die nicht mehr selbstständig gehfähig ist, und ohne schweren Pes cavus einen klaren Zusatznutzen. – Vielen Dank.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Ich danke Ihnen und Ihren Kolleginnen und Kollegen für den Vortrag und die heutige Anhörung. Ich darf mich herzlich bei den klinischen Experten für ihre Expertise, für die Zeit, die sich genommen haben, hier heute beizutragen, und bei den Kollegen und Kollegen des Unterausschusses für ihre Mitwirkung bedanken. Damit bedanke ich mich bei allen Beteiligten, wünsche Ihnen noch eine gute Zeit, eine gute Woche und schließe die Anhörung. Frohes Schaffen weiterhin. Bis demnächst.

Schluss der Anhörung: 15:17 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2022-B-214 Omaveloxolon**

Stand: Oktober 2022

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Omaveloxolon  
Friedreich-Ataxie**

### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie, Krankengymnastik nach Heilmittel-Richtlinie.
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Omaveloxolon ATC-Code Handelsname®	<u>Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Patienten ≥16 Jahre mit Friedreich-Ataxie
<i>Für das Anwendungsgebiet „Friedreich-Ataxie“ sind keine Arzneimittel zugelassen.</i>	

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## Abteilung Fachberatung Medizin

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2022-B-214 (Omaveloxolon)**

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 28. September 2022

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche .....	4
3 Ergebnisse .....	5
3.1 Cochrane Reviews .....	5
3.2 Systematische Reviews .....	5
3.3 Leitlinien .....	8
3.4 Sonstige Quellen ohne systematische Evidenzbasierung .....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	19
Referenzen .....	22

## Abkürzungsverzeichnis

AF	atrial fibrillation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BBS	Berg Balance Scale
FA/FRDA	Friedreich-Ataxie
FIM	Functional Independence Measure
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
ICARS	International Cooperative Ataxia Rating Scale
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SARA	Scale for the Assessment and Rating of Ataxia
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
tDCS	transcranial direct current stimulation
TMS	transcranial magnetic stimulation
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Patienten ≥16 Jahre mit Friedreich-Ataxie.

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Friedreich-Ataxie* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 26.08.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 292 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

keine

### 3.2 Systematische Reviews

---

#### Winser S et al., 2022 [5].

Effects of therapeutic exercise on disease severity, balance, and functional Independence among individuals with cerebellar ataxia: A systematic review with meta-analysis

##### Fragestellung

“this systematic review aims to examine the available evidence exploring the efficacy of therapeutic exercises on the disease severity, as assessed using the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) or the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS); balance, as assessed using the Berg Balance Scale (BBS) or the balance subscales of the SARA and ICARS; and functional independence, as assessed using the Functional Independence Measure (FIM) among adults with cerebellar ataxia”

##### Methodik

###### Population:

- Erwachsene Patienten mit degenerativer erblicher und nicht erblicher zerebellärer Ataxie oder Ataxie anderer Ursache sowie Kombinationen

###### Intervention:

- Physiotherapie

###### Komparator:

- Nicht definiert (keine Einschränkung auf vergleichende Studien)

###### Endpunkte:

- Krankheitsschwere (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia – SARA bzw. International Cooperative Ataxia Rating Scale - ICARS), Gleichgewicht (Berg Balance Scale - BBS), funktionelle Unabhängigkeit (Functional Independence Measure - FIM)

###### Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche in AMED, EBSCO, Embase, MEDLINE, CINAHL, Web of Science im Juli 2021, nur englischsprachige Artikel

###### Qualitätsbewertung der Studien:

- RCTs: Physiotherapy Evidence Database (PEDro) Scale
- Non-RCTs: Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

##### Ergebnisse

###### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 26, davon 8 RCTs, 2 Studien (davon 1 RCT) zu Friedreich-Ataxie, N=48

### Charakteristika der Population:

- Durchschnittsalter in den 2 Studien zur FA: 35-36 J., keine weiteren Informationen

### Qualität der Studien:

- RCT (PEDro): 7 von 10 Punkten
- unkontrollierte Studie (NOS): 7 von 9 Punkten

### Studienergebnisse:

- 2 Studien (N=48) zur FA:
  - Verbesserungen im FIM nur in der Studie ohne Kontrollgruppe, kein Unterschied in RCTs: WMD 1,6 (95%-CI -1,5;4,6),  $I^2=0\%$ ,  $p=0,3$ ,  $N=59$ ; Qualität der Evidenz (GRADE): moderate

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

„This review found low to moderate evidence from studies of low to high methodological quality that supports therapeutic exercises to reduce the disease severity among adults with non-hereditary degenerative cerebellar ataxia and improve balance among adults with acquired cerebellar ataxia.“

### *Kommentare zum Review*

Studienpopulationen sehr heterogen, daher wurden nur die Ergebnisse der Studien zur Friedreich-Ataxie dargestellt.

---

### **Zesiewicz TA et al., 2018 [6].**

Comprehensive systematic review summary: Treatment of cerebellar motor dysfunction and ataxia. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation  
Subcommittee of the American Academy of Neurology

### **Fragestellung**

- “1. For patients with cerebellar motor dysfunction, do pharmacologic therapies, compared with no (or alternative) treatments, improve motor symptoms with acceptable safety and tolerability?
- 2. For patients with cerebellar motor dysfunction, do surgical or other interventional therapies (e.g., physical training), compared with no (or alternative) treatments, improve motor symptoms with acceptable safety and tolerability?
- 3. For patients with cerebellar motor dysfunction, does transcranial magnetic stimulation (TMS) or transcranial direct current stimulation (tDCS), compared with no (or alternative) treatments, improve motor symptoms with acceptable safety and tolerability?”

### **Methodik**

#### Population:

- Patienten mit zerebellären motorischen Funktionsstörungen

#### Intervention:

- Arzneimittel
- Nicht-medikamentöse Interventionen (inkl. Chirurgie und nicht-ärztliche Leistungen)
- Transkranielle Magnetstimulation oder transkranielle Gleichstromstimulation

Komparator:

- Keine Behandlung oder Alternativbehandlung

Endpunkte:

- Motorische Symptome, Sicherheit

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche in Medline und Embase, letztes Update Sept. 2016, Studien ohne Kontrollgruppe ausgeschlossen

Qualitätsbewertung der Studien:

- Gemäß Methodik der American Academy of Neurology ([https://www.aan.com/siteassets/home-page/policy-and-guidelines/guidelines/about-guidelines/17guidelineprocman\\_pg.pdf](https://www.aan.com/siteassets/home-page/policy-and-guidelines/guidelines/about-guidelines/17guidelineprocman_pg.pdf))

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 32, davon 2 RCTs zu Riluzol bei Pat. u.a. mit FA

Charakteristika der Population:

- Studien schlossen Patienten mit Ataxien unterschiedlicher Genese ein

Qualität der Studien:

- s.u.

Studienergebnisse:

- Riluzol zur Reduktion der Ataxie:
  - SARA-Score nach 12 Monaten (50mg 2xtgl.) vs. Placebo: -2,68 (95%-CI -3,98;-1,39) (basiert auf 1 RCT<sup>1</sup> mit 55 Pat., davon 17 mit FA)
    - Qualität der Evidenz: moderat

**Anmerkung/Fazit der Autoren**

"In patients with SCA or FA, riluzole 100 mg/d is probably effective for improving ataxia as measured by the SARA at 12 months (1 Class I study)."

*Kommentare zum Review*

Unklar ob Ergebnisse zur Reduktion der Ataxie zwischen Indikationen übertragbar sind

---

<sup>1</sup> Romano S, Coarelli G, Marcotulli C, et al. Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2015;14:985-91.

### 3.3 Leitlinien

keine

### 3.4 Sonstige Quellen ohne systematische Evidenzbasierung

---

#### Groh WJ et al., 2022 [4].

2022 HRS expert consensus statement on evaluation and management of arrhythmic risk in neuromuscular disorders

*Heart Rhythm Society (HRS), in collaboration with the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation (AAPM&R), the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM), the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the American Society of Anesthesiologists (ASA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Child Neurology Society (CNS), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Heart Failure Society of America (HFSA), the Japanese Heart Rhythm Society (JHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES), and the Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas (SOBRAC)*

#### Methodik:

“This consensus document provides recommendations for care of these complex patients based on current evidence for best practice in the assessment and management of arrhythmia risk in patients with NMDs. When evidence was lacking or contradictory, a consensus expert opinion was developed.”

“Disclosure of any relationships with industry and other entities (RWIs) was required from the writing committee members and from the peer reviewers” ([https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1547527122019464?via%3Dihub#ap\\_psec1](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1547527122019464?via%3Dihub#ap_psec1))

“The HRS Scientific and Clinical Documents Committee establishes, reviews, and updates clinical practice document methodology, with the aim to align with Institute of Medicine standards.”

“The recommendations were formulated according to the ACC/AHA class of recommendation (COR) and level of evidence (LOE) system”

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION		LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE‡
CLASS 1 (STRONG)	Benefit >> Risk	LEVEL A
Suggested phrases for writing recommendations:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Is recommended</li> <li>• Is indicated/useful/effective/beneficial</li> <li>• Should be performed/administered/other</li> <li>• Comparative-Effectiveness Phrases†:           <ul style="list-style-type: none"> <li>– Treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B</li> <li>– Treatment A should be chosen over treatment B</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• High-quality evidence‡ from more than 1 RCT</li> <li>• Meta-analyses of high-quality RCTs</li> <li>• One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies</li> </ul>	
CLASS 2a (MODERATE)	Benefit >> Risk	LEVEL B-R (Randomized)
Suggested phrases for writing recommendations:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Is reasonable</li> <li>• Can be useful/effective/beneficial</li> <li>• Comparative-Effectiveness Phrases†:           <ul style="list-style-type: none"> <li>– Treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B</li> <li>– It is reasonable to choose treatment A over treatment B</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs</li> <li>• Meta-analyses of moderate-quality RCTs</li> </ul>	
CLASS 2b (WEAK)	Benefit ≥ Risk	LEVEL B-NR (Nonrandomized)
Suggested phrases for writing recommendations:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• May/might be reasonable</li> <li>• May/might be considered</li> <li>• Usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well-established</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderate-quality evidence‡ from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies</li> <li>• Meta-analyses of such studies</li> </ul>	
CLASS 3: No Benefit (MODERATE) (Generally, LOE A or B use only)	Benefit = Risk	LEVEL C-LD (Limited Data)
Suggested phrases for writing recommendations:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Is not recommended</li> <li>• Is not indicated/useful/effective/beneficial</li> <li>• Should not be performed/administered/other</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution</li> <li>• Meta-analyses of such studies</li> <li>• Physiological or mechanistic studies in human subjects</li> </ul>	
Class 3: Harm (STRONG)	Risk > Benefit	LEVEL C-EO (Expert Opinion)
Suggested phrases for writing recommendations:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potentially harmful</li> <li>• Causes harm</li> <li>• Associated with excess morbidity/mortality</li> <li>• Should not be performed/administered/other</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consensus of expert opinion based on clinical experience</li> </ul>	

COR and LOE are determined independently (any COR may be paired with any LOE).

A recommendation with LOE C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in guidelines do not lend themselves to clinical trials. Although RCTs are unavailable, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.

\* The outcome or result of the intervention should be specified (an improved clinical outcome or increased diagnostic accuracy or incremental prognostic information).

† For comparative-effectiveness recommendations (COR 1 and 2a; LOE A and B only), studies that support the use of comparator verbs should involve direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated.

‡ The method of assessing quality is evolving, including the application of standardized, widely-used, and preferably validated evidence grading tools; and for systematic reviews, the incorporation of an Evidence Review Committee.

COR indicates Class of Recommendation; EO, expert opinion; LD, limited data; LOE, Level of Evidence; NR, nonrandomized; R, randomized; and RCT, randomized controlled trial.

### Hinweis:

Recherche beschrieben, aber kein Recherchedatum

### Empfehlungen:

#### 7.3 Bradykardien

- In patients with mitochondrial myopathies including FA and documented symptomatic bradycardia due to sinus node dysfunction or any degree of AV block, permanent pacemaker implantation is indicated if concordant with the patient's goals of care and clinical status.
  - LoE: B-NR, COR:1
- In patients with mitochondrial myopathies including FA and third-degree or advanced second-degree AV block at any anatomical level, with or without symptoms, permanent pacemaker implantation is indicated if concordant with the patient's goals of care and clinical status.
  - LoE: B-NR, COR:1
- In patients with FA with an LVEF ≤35% despite guideline-directed medical therapy, with a combination of sinus rhythm, LBBB, QRS duration ≥150 ms, and NYHA class II to class IV symptoms, or in those with suspected right ventricular pacing-induced

cardiomyopathy or anticipated right ventricular pacing  $\geq 40\%$ , CRT is reasonable if concordant with the patient's goals of care and clinical status.

- LoE: B-NR, COR:2a
- In patients with mitochondrial myopathies including FA with progressive ECG conduction disorder including any degree of AV or fascicular block, permanent pacemaker implantation is reasonable if concordant with the patient's goals of care and clinical status.
  - LoE: B-NR, COR:2a

#### 7.4 Vorhof-Arrhythmien

- In patients with mitochondrial myopathies including FA, anticoagulation according to established guidelines and clinical context is recommended for AF or AFL, taking into consideration the risks of thromboembolism and the risks of bleeding on oral anticoagulation.
  - LoE: B-NR, COR:1

#### 7.5 ventrikuläre Arrhythmien

- In patients with mitochondrial myopathies including FA with spontaneously occurring VF or sustained hemodynamically significant VT, ICD therapy is indicated if concordant with the patient's goals of care and clinical status.
  - LoE: B-NR, COR:1
- In patients with mitochondrial myopathies including FA with an LVEF  $\leq 35\%$  despite guideline-directed medical therapy, ICD therapy is reasonable if concordant with the patient's goals of care and clinical status.
  - LoE: B-NR, COR:2a

#### Referenzen:

- Pousset F, Legrand L, Monin ML, et al. A 22-year follow-up study of long-term cardiac outcome and predictors of survival in Friedreich ataxia. *JAMA Neurol* 2015;72:1334–41.
- Wahbi K, Bougouin W, Behin A, et al. Long-term cardiac prognosis and risk stratification in 260 adults presenting with mitochondrial diseases. *Eur Heart J* 2015;36:2886–93.
- Dhingra RC, Denes P, Wu D, Chuquimia R, Rosen KM. The significance of second degree atrioventricular block and bundle branch block: observations regarding site and type of block. *Circulation* 1974;49:638–46.
- Shaw DB, Kekwick CA, Veale D, Gowers J, Whistance T. Survival in second degree atrioventricular block. *Br Heart J* 1985;53:587–93.
- Kay R, Estioko M, Wiener I. Primary sick sinus syndrome as an indication for chronic pacemaker therapy in young adults: incidence, clinical features, and long-term evaluation. *Am Heart J* 1982;103:338–42.
- Roberts NK, Perloff JK, Kark RA. Cardiac conduction in the Kearns-Sayre syndrome (a neuromuscular disorder associated with progressive external ophthalmoplegia and pigmentary retinopathy): report of 2 cases and review of 17 published cases. *Am J Cardiol* 1979;44:1396–1400.
- Welzing L, von Kleist-Retzow JC, Kribs A, Eifinger F, Huenseler C, Sreeram N. Rapid development of life-threatening complete atrioventricular block in Kearns-Sayre syndrome. *Eur J Pediatr* 2009;168:757–9.
- Yesil M, Bayata S, Postaci N, Arikan E. Progression of conduction system disease in a paced patient with Kearns-Sayre syndrome. *Clin Cardiol* 2009;32:E65–E67.
- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845–53.
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–50.
- Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873–80.
- Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834–43.
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539–49.
- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329–38.

- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010;137:263–72.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093–1100.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991;84:527–39.
- Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576–84.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–37.
- Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Investigators of the AVID, CASH and CIDS studies. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* 2000;21:2071–8.
- Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748–54.

---

### **De Silva R et al., 2019 [1,3].**

*European Reference Network for Rare Neurological Diseases (ERN-RND) and Ataxia UK*

Management of the ataxias towards best clinical practice; 3rd edition. Including update: de Silva et al (2019), OJRD Guidelines on the diagnosis and management on the progressive ataxias; Version 2.0

#### **Ziel:**

“These guidelines focus on the progressive ataxias, and exclude disorders where ataxia is an epiphomenon of another neurological condition. Specifically, the recommendations cover the inherited ataxias (e.g. FRDA, SCAs), idiopathic sporadic cerebellar ataxia and specific neurological conditions in which ataxia is the dominant symptom (e.g. MSA-C).”

#### **Methodik:**

Recherche in PubMed, MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews, EMBASE, Scopus, keine weiteren Informationen.

LoE: nach Hillier et al. FORM: an Australian method for formulating and grading recommendations in evidence-based clinical guidelines. *BMC Med Res Methodol* 2011;11:23.

GoR: nach National Health and Medical Research Council, A. G. In: NHMRC additional levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines; 2009.

#### **Hinweis:**

Die LL-Empfehlungen sind nicht spezifisch für FA, aber umfassen diese.

## Empfehlungen:

**Table 4** Symptomatic treatments

### 4.1 Spasticity

Recommendation	Grade
Careful assessment by a neurologist, with advice from a physiotherapist, is required to decide on the type of treatment of spasticity.	GPP
Consider physiotherapy first to treat spasticity, and if that does not provide complete benefit use pharmacological treatment. Surgery should be considered in cases where physiotherapy and pharmacological treatments have not worked.	GPP
For pharmacological treatment of generalised spasticity consider using the following oral medications (usually in this order due to the profile of side effects and better tolerability): baclofen, tizanidine, gabapentin, clonazepam, dantrolene sodium or diazepam.	GPP
To treat focal spasticity refer to a specialised clinic for treatment with intramuscular botulinum toxin injections, followed by physiotherapy.	GPP

### 4.2 Tremor

Recommendation	Grade
Patients with ataxia who have tremors should be offered pharmacological treatment using Propranolol, Primidone, Propranolol and Primidone in combination, Topiramate, Clonazepam and Gabapentin (in this order).	GPP
In patients where tremor is extremely debilitating and not responsive to medication a referral to a centre specialising in functional neurosurgery should be considered.	D [15–18]

### 4.3 Dystonia

Recommendation	Grade
Focal dystonia should be treated with botulinum toxin injections.	GPP
Generalised dystonia should be treated with oral medications, followed by surgery if this is not effective.	GPP
Patients with dystonic tremor should be offered physiotherapy and oral medications followed by surgery if the former are ineffective.	GPP

### 4.4 Scoliosis

Recommendation	Grade
Regular surveillance of the development of scoliosis in FRDA patients (especially children) is recommended as it is important for it to be treated.	GPP
If scoliosis is detected, referral to a physiotherapist and spinal surgeon is recommended.	GPP
For mild scoliosis the patient should be kept under close observation and the spinal surgeon should consider treatment with bracing.	B [19–21]
For severe scoliosis consider surgery to straighten the spine.	B [22, 23]
Regular follow-up by a spinal surgeon is recommended after an operation on the spine.	B [22, 23]

### 4.5 Pain

Recommendation	Grade
Treat pain with physiotherapy and/or pharmacological treatments.	GPP
Consider use of the following drugs to treat neuropathic pain: Amitriptyline, Nortriptyline, Carbamazepine, Pregabalin, Gabapentin and Duloxetine.	GPP

**Table 4** Symptomatic treatments (Continued)

Consider referral to a pain management clinic if pain is severe or limiting daily activities.	GPP
<b>4.6 Cardiac involvement in FRDA</b>	
Recommendation	Grade
When FRDA is diagnosed a referral to a cardiologist is recommended for the early diagnosis of cardiac problems and the management of cardiac complications, where required.	GPP
Regular screening by a cardiologist is recommended in FRDA patients; once every two years before any cardiac disease is documented, and at least annually after manifesting features of asymptomatic cardiac disease.	GPP
Transthoracic Echocardiography and ECG should be used for the diagnosis and monitoring of the myocardial changes.	GPP
Holter monitoring should be undertaken to detect silent cardiac arrhythmias or the association of symptoms (such as palpitations, shortness of breath) with the underlying rhythm.	GPP
A cardiologist should consider pharmacological treatment (including the use of anticoagulants), and in some cases the implantation of pacing devices, in collaboration with the neurologist.	GPP
<b>4.7 Bladder problems - lower urinary tract dysfunction</b>	
Recommendation	Grade
In primary care, test for urinary tract infection and measure post-void residual (to exclude common causes of urgency and frequency). If these are normal, check for other common causes such as prostate enlargement.	GPP
Practical advice should be given about cutting down caffeine, fizzy drinks and alcohol, as well as information about timed voiding and bladder retraining whenever appropriate. The fluid intake should be individualized; a fluid intake of between 1 to 2 L a day is recommended (taking into consideration possible concurrent cardiac issues).	GPP
Advice on pelvic floor exercises should be given as it may be helpful especially when symptoms are mild.	GPP
Most individuals with overactive bladder symptoms will require antimuscarinic medications (such as tolterodine, oxybutynin, propiverine and solifenacina).	GPP
In patients with cardiac complications and/or cognitive problems caution is advised when using antimuscarinic medications.	GPP
In patients with cognitive problems, more selectively-acting antimuscarinic medications, such as trospium chloride or darifenacin should be considered.	GPP
In some instances, referral to an urologist is recommended eg: in cases of haematuria or suspicion of concomitant urological condition.	GPP
<b>4.8 Gastroenterological problems</b>	
Recommendation	Grade
Suggest changes in lifestyle (eg: diet, fluid and mobility assistance) for patients with constipation, followed by the use of laxatives or suppositories.	GPP
Consider referral for specialist assessment if patients have urgency and faecal incontinence.	GPP
<b>4.9 Sexual dysfunction</b>	
Recommendation	Grade

**Table 4** Symptomatic treatments (Continued)

Consider discussing sexual function with male patients due to the potential for erectile dysfunction.	GPP
Treat erectile dysfunction where appropriate with phosphodiesterase-5 inhibitors. Treatment decisions should balance the needs of the person and the potential side effect of medications e.g., hypotension.	GPP
If patients have cardiac pathologies caution should be exercised when considering medication, and consultation with a cardiologist is recommended.	GPP
<b>4.10 Swallowing and dysphagia</b>	
Recommendation	Grade
If patients show symptoms of dysphagia a referral to a speech and language therapist should be made (see Additional file 1: Table S2).	GPP
If there is unintentional weight loss due to dysphagia consider the use of nutritional supplements and refer to a dietitian.	GPP
If calorie intake cannot be maintained despite supplements, discuss the possibility of a percutaneous gastronomy (PEG) to provide secure feeding.	GPP
<b>4.11 Sialorrhoea (excessive salivation)</b>	
Recommendation	Grade
Sialorrhoea is normally associated with dysphagia, thus a referral to a speech and language therapist is recommended for assessment of swallow.	GPP
Treat sialorrhoea and thick secretions according to Bavikatte et al. 2012 [9] (and the full guidelines).	GPP
<b>4.12 Audiology and hearing</b>	
Recommendation	Grade
If a patient is experiencing hearing problems refer to Audiology services for a battery of hearing tests.	GPP
A hearing aid trial should be considered although it is often not suitable for this patient population.	GPP
A trial with an FM hearing device is recommended in cases of ataxia with Auditory Neuropathy Spectrum Disorder (ANSD).	C [24, 25]
Refer to hearing therapist or speech and language therapist for guidance on communication tactics.	GPP
For those who do not achieve any benefit from hearing aids, consider a referral to a cochlear implant centre.	D [26]
In specific cases (e.g. ANSD) a referral to a neuro-otologist should be considered.	GPP
<b>4.13 Eye symptoms</b>	
Recommendation	Grade
A referral to a neuro-ophthalmologist is recommended if ataxia patients have any eye symptoms.	GPP
If disabling nystagmus or oscillopsia is present treatment is recommended, often with either gabapentin or baclofen.	B [27–29]
Refer to an optometrist or neuro-ophthalmologist for restoration of single vision with prisms in cases of diplopia.	GPP
Patients with visual impairment should be offered low vision aids and the possibility of having their visual disability registered.	GPP
<b>4.14 Cognition</b>	
Recommendation	Grade

**Table 4** Symptomatic treatments (Continued)

When cognitive impairment is suspected (even if mild) referral to a Neuropsychology department is recommended.	GPP
Cognitive rehabilitation is recommended for those patients with cognitive impairment.	C [30]
Characterising the course of the cognitive impairment is advisable in order to inform the likely prognosis.	GPP
	GPP
4.15 Depression and other psychiatric symptoms	
Recommendation	Grade
In many cases depression can be treated in primary care using medications, counselling or cognitive behavioural therapy.	GPP
In more severe or complex cases of depression and other psychiatric symptoms a referral to a psychiatrist/neuropsychiatrist in secondary care is recommended.	GPP
For adults consult NICE Guidelines for the treatment of depression in patients with a chronic physical disorder [10].	GPP

### **Empfehlungen nicht ärztliche Leistungserbringer:**

**Table s2: Allied health professional interventions**

<b>Recommendation</b>	<b>Grade</b>
Referral to a full range of therapies including speech and language therapy (SLT), physiotherapy (PT) and occupational therapy (OT) should be made available to patients with ataxia.	GPP
<b>s2.1 Speech and language therapy</b>	
<b>Recommendation</b>	<b>Grade</b>
If patients experience specific difficulties with either their communication and/or swallowing a referral to SLT is recommended. An open referral system should be in place where patients are able to access help from SLT as and when required.	GPP
It is important that speech and language therapists (SLTs) undertake a comprehensive assessment of each patient's communication, which takes into consideration the impact of communication difficulties on the individual's activities of daily living and life roles.	GPP
SLTs should be vigilant for any signs of cognitive and/or hearing difficulties in patients with ataxia that might impact on communication, and the management strategy should be modified accordingly.	GPP
In the absence of evidence-based guidance on the most effective treatment, the therapist will need to devise individualised treatment programmes for dysarthria, based on findings of a comprehensive assessment.	GPP
When speech intelligibility levels fall below 50% or when reduced intelligibility has a significant impact on functional communication, alternative and augmentative means of communication should be considered.	D [52]

A comprehensive case history should be taken by the therapist- including the identification of signs and symptoms of dysphagia, detailed current eating and drinking behavior, and individual dietary preferences.	GPP
An instrumental examination of swallowing is indicated when information gained from clinical examination is not sufficient to guide management of the presenting dysphagia.	GPP
A multidisciplinary approach is recommended to dysphagia management between the therapist and dietician, to ensure optimal nutrition and hydration, as well between the therapist and the physiotherapist/occupational therapist to ensure optimal feeding position and use of aids or adaptations ( <i>see table 13 in the full document for dysphagia management techniques</i> ).	GPP
Muscle strengthening exercises can be indicated, and if so they should specifically target underlying swallowing pathophysiology.	GPP

## s2.2 Physiotherapy

Recommendation	Grade
Patients with progressive ataxia should be referred to see a physiotherapist or neuro-physiotherapist at an early stage of the disease in order to establish strategies to maintain function (e.g. balance, upper limb coordination, posture) and prevent falls.	GPP
Consider the potential use of rehabilitation approaches and the specific interventions for gait/balance and upper limb tremor for patients with ataxia on a case by case basis.	GPP
Consider suggesting rehearsal of intended steps through eye movement alone, i.e. looking at foot target placement for each step, before negotiating a cluttered room, as it might improve performance and safety.	D [53, 54]
Consider the use of video-game based coordinative programme in children with ataxia who can walk unaided under PT supervision.	C [55]
The use of walking aids is recommended and should be assessed on a case by case basis. Light touch as a balance aid may be helpful for postural orientation and stability.	GPP
Upper extremity weight bearing during ambulation may lead to worsening of gait parameters. It is important, therefore, for people with ataxia to decrease their dependency on weight bearing through the upper limbs (for example, by not leaning on furniture to assist when walking).	GPP
Careful assessment is required when recommending walking aids to patients with dysmetria, dysdiadochokinesia and tremor.	GPP
People with ataxia should be encouraged to exercise as part of health promotion but ensure that risk factors and health and safety considerations are assessed.	GPP
In patients with Friedreich's ataxia and cardiac complications, advice from a cardiologist should be sought before embarking on an exercise program.	GPP
Assess seating position and posture when advising on a wheelchair.	GPP

Physiotherapists should be aware of the spectrum of additional specific impairments GPP that people with progressive ataxia may have, such as fatigue, which also need to be treated.

### s2.3 Occupational therapy

Recommendation	Grade
When it becomes increasingly difficult for people with ataxia to perform everyday activities referral to OT services is recommended.	GPP
OT assessment tools should measure the person's occupational engagement and/or satisfaction with their performance of an activity.	GPP
When making an assessment for treatment and management, therapists should refer to general considerations for intervention in the full guidelines.	GPP
Following a complete OT assessment, when a list of main concerns has been considered and treatment goals prioritised, consult practical suggestions in this section for guidance.	GPP/D
Fatigue management should be considered as part of the OT assessment.	D
Provide information on fatigue and discuss strategies, using activity analysis to help people look at alternative ways of completing tasks in a more energy efficient way.	GPP
Therapists should be mindful of the psychological state of the person with ataxia and refer to counselling or cognitive behavioural therapy as appropriate, and/or consider that anxiety management may be required.	D
Consider the need for future assessments when occupational needs changes and how the patient can re-access both OT and other appropriate services.	GPP

#### Referenzen:

15. Pirker W, et al. Chronic thalamic stimulation in a patient with spinocerebellar ataxia type 2. *Mov Disord* 2003;18:222–5.
16. Blomstedt P, et al. Deep brain stimulation of the posterior subthalamic area in the treatment of tremor. *Acta Neurochir* 2009;151:31–6.
17. Mammis A, et al. Deep brain stimulation for the treatment of tremor and Ataxia associated with Abetalipoproteinemia. *Tremor Other Hyperkinetic Mov* 2012;2.
18. Hagerman RJ, et al. Case series: deep brain stimulation in patients with FXTAS. *Brain Disorders Ther* 2012;1(2). <https://doi.org/10.4172/2168-975X.1000104>.
19. Cady RB, et al. Incidence, natural history & treatment of scoliosis in Friedreich's ataxia. *J Ped Orthop* 1984;4:673–6.
20. Daher YH, et al. Spinal deformity in patients with Friedreich's ataxia: a review of 19 patients. *J Ped Orthop* 1985;5:553–7.
21. Labelle H, et al. Natural history of scoliosis in Friedreich's ataxia. *J Bone Joint Surg (Am)* 1986;68:564–72.
22. Milbrandt TA, et al. Friedreich's ataxia & scoliosis: the experience at two institutions. *J Ped Orthop* 2008;28:234–8.
23. Tsirikos AI, Smith G. Scoliosis in patients with Friedreich's ataxia. *J Bone Joint Surg (Br)* 2012;94:684–9.
24. Rance G, et al. Auditory processing deficits in children with Friedreich ataxia. *J Child Neurol* 2012;27:1197–203.
25. Rance G, et al. Successful treatment of auditory perceptual disorder in individuals with Friedreich ataxia. *Neuroscience* 2010;171:552–5.
26. Shallop JK, et al. Cochlear implants in five cases of auditory neuropathy: postoperative findings and progress. *Laryngoscope* 2011;111(4 Pt 1):555–62.
27. Bandini F, et al. Gabapentin but not vigabatrin is effective in the treatment of acquired nystagmus in multiple sclerosis: how valid is the GABAergic hypothesis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:107–10.

28. Averbuch-Heller L, et al. A double-bind controlled study of gabapentin and baclofen as treatment or acquired nystagmus. *Ann Neurol* 1997;41:818–25.
29. Strupp M, et al. Treatment of downbeat nystagmus with 3,4-diaminopyridine: a placebo-controlled study. *Neurology* 2003;61:165–70.
30. Ciancarelli I, et al. Evaluation of neuropsychological functions in patients with Friedreich ataxia before and after cognitive therapy. *Funct Neurol* 2010;25:81–5.
53. Crowdy KA, et al. Evidence for interactive locomotor and oculomotor deficits in cerebellar patients during visually guided stepping. *Exp Brain Res* 2000;135:437–54.
54. Crowdy KA, et al. Rehearsal by eye movement improves visuomotor performance in cerebellar patients. *Exp. Brain Res* 2002;146:244–7.
55. Ilg W, et al. Video game-based coordinative training improves ataxia in children with degenerative ataxia. *Neurology* 2012;79:2056–60.

---

**Klockgether T. et al. 2018 [2].**

*Deutsche Gesellschaft für Neurologie*

Ataxien des Erwachsenenalters, S1-Leitlinie, 2018, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

**Ziele der Leitlinie „Ataxien des Erwachsenenalters“ sind:**

- Festlegung eines möglichst standardisierten und kosteneffizienten Vorgehens in der diagnostischen Abklärung von Ataxien im Erwachsenenalter
- Empfehlungen zu allgemeinen und spezifischen Behandlungsmöglichkeiten bei Ataxien
- Verbesserung der Beratung und Betreuung von Patienten mit Ataxie.

**Methodik:**

Konsensverfahren via Email

**Empfehlungen:**

„5.2 Friedreich-Ataxie (FRDA)

5.2.3 Spezifische Therapie

Die Kardiomyopathie ist nach allgemeinen kardiologischen Maßgaben zu therapieren.

Der Diabetes mellitus ist in der Regel nach kurzem Erkrankungsverlauf insulinpflichtig.

Die Indikation zur operativen Korrektur einer Skoliose muss individuell erfolgen. Operationen von Hohlfußbildungen sind in der Regel nicht empfehlenswert.

Eine antioxidative Therapie mit Idebenone hatte in zwei randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien in einer Dosis bis zu 45 mg/kg/Tag oral bei jugendlichen und erwachsenen FRDA-Patienten über eine Behandlungsdauer von sechs bzw. zwölf Monaten keine Wirkung auf die Ataxie oder die Kardiomyopathie (Lynch et al. 2010). Eine spezifische Therapie steht somit für die FRDA weiterhin nicht zur Verfügung.

Ein medikamentöser Behandlungsversuch mit Riluzol (2 x 50 mg/Tag oral) ist vertretbar.“

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 08 of 12, August 2022)  
am 23.08.2022

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Friedreich Ataxia] explode all trees
2	Friedreich*:ti,ab,kw AND (ataxia* OR disease*):ti,ab,kw
3	FRDA:ti,ab,kw
4	(Hereditary AND ataxia*):ti,ab,kw
5	(Hereditary AND Spinal AND Scleros*):ti,ab,kw
6	Frataxin:ti,ab,kw
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	MeSH descriptor: [Spinocerebellar Degenerations] explode all trees
9	(Cerebellar OR Spinocerebellar OR Spino-Cerebellar):ti,ab,kw AND (ataxia* OR degeneration* OR disease*):ti,ab,kw
10	#7 OR #8 OR #9
11	# with Cochrane Library publication date from Aug 2017 to present

### Systematic Reviews in PubMed am 23.08.2022

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.*

#	Suchfrage
1	friedreich ataxia[MeSH Terms]
2	Friedreich*[tiab] AND (ataxia*[tiab] OR disease*[tiab])
3	FRDA[tiab]
4	Hereditary[tiab] AND ataxia*[tiab]
5	Hereditary[tiab] AND Spinal[tiab] AND Scleros*[tiab]
6	Frataxin[tiab]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	Spinocerebellar Degenerations[MeSH Terms]
9	(Cerebellar[tiab] OR Spinocerebellar[tiab] OR Spino-Cerebellar[tiab]) AND (ataxia*[tiab] OR degeneration*[tiab] OR disease*[tiab])
10	#7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class

#	Suchfrage
	reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw])) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri*[tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))
12	(#11) AND ("2017/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

## Leitlinien in PubMed am 23.08.2022

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	friedreich ataxia[MeSH Terms]
2	Friedreich*[tiab] AND (ataxia*[tiab] OR disease*[tiab])
3	FRDA[tiab]
4	Hereditary[tiab] AND ataxia*[tiab]
5	Hereditary[tiab] AND Spinal[tiab] AND Scleros*[tiab]
6	Frataxin[tiab]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

#	Suchfrage
8	Spinocerebellar Degenerations[MeSH Terms]
9	(Cerebellar[tiab] OR Spinocerebellar[tiab] OR Spino-Cerebellar[tiab]) AND (ataxia*[tiab] OR degeneration*[tiab] OR disease*[tiab])
10	#7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
12	(#11) AND ("2017/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

#### **Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 26.08.2022**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **De Silva R, Greenfield J, Cook A, Bonney H, Vallortigara J, Hunt B, et al.** Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):51.
2. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Ataxien des Erwachsenenalters; S1 Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 030-031. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2018. [Zugriff: 25.08.2022]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-031I\\_S1\\_Ataxien-des-Erwachsenenalters\\_2018-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-031I_S1_Ataxien-des-Erwachsenenalters_2018-07.pdf).
3. **European Reference Network for Rare Neurological Diseases (ERN-RND), Ataxia UK.** Management of the ataxias towards best clinical practice; 3rd edition. Including update: de Silva et al (2019), OJRD Guidelines on the diagnosis and management on the progressive ataxias; version 2.0 [online]. 04.2019. Tübingen (GER): ERN-RND; 2016. [Zugriff: 25.08.2022]. URL: [https://www.ern-rnd.eu/wp-content/uploads/2019/10/ERN-RND-Affirmed-Ataxia-UK-Guideline\\_final\\_v2.pdf](https://www.ern-rnd.eu/wp-content/uploads/2019/10/ERN-RND-Affirmed-Ataxia-UK-Guideline_final_v2.pdf).
4. **Groh WJ, Bhakta D, Tomaselli GF, Aleong RG, Teixeira RA, Amato A, et al.** 2022 HRS expert consensus statement on evaluation and management of arrhythmic risk in neuromuscular disorders. *Heart Rhythm* 2022 [Online ahead of print].
5. **Winser S, Chan HK, Chen WK, Hau CY, Leung SH, Leung YH, et al.** Effects of therapeutic exercise on disease severity, balance, and functional Independence among individuals with cerebellar ataxia: a systematic review with meta-analysis. *Physiother Theory Pract* 2022 [Online ahead of print]:1-21.
6. **Zesiewicz TA, Wilmot G, Kuo SH, Perlman S, Greenstein PE, Ying SH, et al.** Comprehensive systematic review summary: treatment of cerebellar motor dysfunction and ataxia: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90(10):464-471.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO