

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Omaveloxolon (Skyclarys™)

Biogen GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.07.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.5.1 Patient*innen, die nicht mehr selbstständig gehen können (AWG A, Gait-Score > 2)	15
1.5.2 Patient*innen, die noch selbstständig gehen können (AWG B, Gait-Score ≤ 2)..	22
1.5.3 Langzeitdaten der MOXIE OLE-Studie bestätigen den positiven Effekt in der Verlangsamung der Progression von Omaproloston für die Gesamtpopulation ..	28
1.5.4 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.....	31
1.6 Anzahl der Patient*innen und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	33
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	38
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	40

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studie MOXIE Teil 2 – ITT-Population ohne schweren Pes cavus, nicht selbstständig gehfähig (Gait-Score > 2).....	15
Tabelle 1-8: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien MOXIE Teil 2 – ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2).....	22
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patient*innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	38
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	39
Tabelle 1-14: Empfohlene Dosisanpassungen für Omaveloxolon bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren.....	41
Tabelle 1-15: Nebenwirkungen	48

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
9-HPT	Nine Hole Peg Test
ADL	Activities of Daily Living
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area Under the Curve
AWG	Anwendungsgebiet
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-Typ Natriuretisches Peptid
BSC	Best-Supportive-Care
CKD	Chronic Kidney Disease
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
CYP	Cytochrom-P
EMA	European Medicines Agency
FA	Friedreich-Ataxie
FACOMS	Friedreich Ataxia Clinical Outcome Measures Study
FAS	Full Analysis Set
FDS	Functional Disability Staging
FXN-Gen	Frataxin-Gen
GAA	Guanin-Adenin-Adenin
GAA1	Kürzeres GAA-Allel im <i>FXN</i> -Gen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDL	High Density Lipoprotein
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
m ²	Quadratmeter
mFARS	Modified Friedreich Ataxia Rating Scale
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
ml	Milliliter
mmol	Millimol
NRF2	Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2
NT-proBNP	N-Terminales pro BNP
OATP1B1	Liver-specific Organic Anion Transporter 1
OLE	Open-Label Extension
pg	Pikogramm
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SARA	Scale for the Assessment and Rating of Ataxia
SE	Standardfehler
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SOC	System Organ Class nach MedDRA
T25-FWT	Timed 25-Foot Walk Test
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Biogen Netherlands B.V.
Anschrift:	Prins Mauritslaan 13 1171 LP Badhoevedorp Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Oma ve loxolon
Handelsname:	S ky clarys™
ATC-Code:	N07XX25
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42750
Pharmazentralnummer (PZN)	19207867 (90 Hartkapseln) 19342186 (270 (3 x 90) Hartkapseln)
ICD-10-GM-Code	G11.1 Früh beginnende zerebellare Ataxie – Friedreich-Ataxie (autosomal-rezessiv)
Alpha-ID	I23467 – G11.1 Friedreich-Ataxie

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

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

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

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

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Friedreich-Ataxie (FA) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren, die nicht mehr selbstständig gehen können	Best Supportive Care
B	Friedreich-Ataxie (FA) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren, die noch selbstständig gehen können	Best Supportive Care

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2022-B-214) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Omaveloxolon hat am 26. Oktober 2022 stattgefunden. Es fand kein weiteres Beratungsgespräch statt, da die Versorgungssituation seit der letzten Beratung unverändert ist und Omaveloxolon bereits in die deutsche Leitlinie zur Behandlung der Friedreich-Ataxie aufgenommen wurde.

Im Beratungsgespräch wurde unter Berücksichtigung der Tatsache, dass keine kausale Behandlungsoption verfügbar ist, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA empfohlen:

- a) Best Supportive Care (BSC)

Unter BSC ist „eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Symptomlinderung und Verbesserung der Lebensqualität“ zu verstehen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zu den Maßnahmen der Best Supportive Care zählen u.a. Physio-, Ergo- oder Sprachtherapie. Zudem sollen Begleiterkrankungen (z.B. Kardiomyopathie, Diabetes mellitus) adäquat behandelt werden. FA-Patient*innen werden multidisziplinär behandelt, u. a. durch ärztliches Fachpersonal für Neurologie, Kardiologie, Orthopädie, in der Ergo- und Physiotherapie tätige Personen und Fachkräfte der Sozialarbeit. Der Therapiestandard spiegelt dieses breite Spektrum wider und beinhaltet individuelle palliative und symptomatische Maßnahmen. Bei einem weiteren Fortschreiten der Krankheit sind Patient*innen auf Mobilitätshilfen (bspw. Gehstöcke, Rollatoren, Rollstühle) angewiesen. In späten Stadien der FA können Operationen zur Korrektur von Skelettdeformationen notwendig sein.

In der Studie MOXIE Teil 2 wurden allen Patient*innen unterstützende Maßnahmen sowie angemessene Begleitmedikation zur Verfügung gestellt, um die jeweiligen Symptome individuell zu lindern. 98,0 % der Patient*innen im Omaveloxolon-Arm, bzw. 96,2 % im Placebo-Arm, erhielten mit dem prüfenden ärztlichen Fachpersonal abgestimmte Begleitmedikation zur bestmöglichen symptomatischen Behandlung.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Kurzzusammenfassung

Die Friedreich-Ataxie (FA) ist eine erbliche, neurodegenerative Erkrankung mit stark verminderter Lebenserwartung und Lebensqualität sowie vielfältigen, schwerwiegenden Symptomen. Durch akkumulierende oxidative Schäden kommt es zu einer progredienten neuronalen Degeneration. Die ersten Symptome äußern sich häufig als Schwierigkeiten bei der Balance und beim Gehen. Diese setzen meistens schon im Kindesalter ein, und Patient*innen werden oft erst Jahre nach Krankheitsbeginn, wenn schon eine lange Leidensgeschichte vorhanden ist, durch einen molekulargenetischen Nachweis der Guanin-Adenin-Adenin-(GAA)-Expansion im Frataxin-Gen (*FXN*) diagnostiziert.

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. Die Immobilisierung wird von Patient*innen als eines der einschneidendsten Erlebnisse der Erkrankung beschrieben und die Patientenrelevanz des selbstständigen Gehens ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bereits in vorherigen Verfahren benannt worden. Die Bestimmung der selbstständigen Gehfähigkeit ist somit eine geeignete, spürbare und klinisch einfach bestimmbare Eigenschaft, die sich aus dem FA-Leitsymptom ableitet und Aufschluss über die Krankheitsschwere gibt. Das Dossier ist entsprechend der distinkt unterschiedlichen Populationen aufgeteilt in Patient*innen, die nicht mehr selbstständig gehen können und auf Mobilitätshilfen wie Gehstöcke, Begleitpersonen, Krücken, Rollatoren oder Rollstühle angewiesen sind (Gait-Score > 2, Anwendungsgebiet [AWG] A); und Patient*innen, die noch selbstständig gehen können und nicht zwingend eine Mobilitätshilfe zur Fortbewegung benötigen (Gait-Score ≤ 2, AWG B).

Für Patient*innen, die nicht mehr selbstständig und nicht mehr ohne Mobilitätshilfen gehen können und somit bereits einen höheren Grad der Behinderung erreicht haben (Gait-Score > 2, AWG A), konnte in MOXIe Teil 2 ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt durch Omaveloxolon anhand der funktionalen Skala modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS, 93-Punkte-Skala) gezeigt werden. Für die Patient*innen, die noch selbstständig und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

noch ohne Mobilitätshilfen gehen können (Gait-Score ≤ 2 , AWG B), zeigt sich bereits nach 48 Wochen ein numerischer Vorteil.

Zusätzlich werden Sensitivitätsanalysen zur schnell progredienten FA -Population (Länge des kürzeren GAA Allel [GAA1-Repeatlänge] ≥ 675) vorgelegt. Zusammengenommen zeigt sich in beiden Auswertungen, dass in schwerer betroffenen (Gait-Score > 2 , AWG A), als auch in schneller progredienten (GAA1-Repeatlänge ≥ 675) FA-Patient*innen, ein besonders hoher, klinisch relevanter Wirkeffekt der Omaveloxolon-Therapie zu beobachten ist, von dem sich ein beträchtlicher Zusatznutzen ableiten lässt. Bei einer langsam progredienten Erkrankung, wie der FA, ist es erwartbar, dass der Wirksamkeitsvorteil des Studienmedikamentes zuerst in diesen, schwerer betroffenen Studienpopulationen sichtbar und klinische Signifikanz erreicht wird. Hingegen ist bei Patient*innen, die einen geringeren Schweregrad der Erkrankung (Gait-Score ≤ 2 , AWG B), oder langsamere Progression (GAA1-Repeatlänge < 675) aufweisen, der Wirkeintritt von Omaveloxolon numerisch innerhalb der Studiendauer erkennbar, jedoch benötigt es einen wesentlich längeren Beobachtungszeitraum zur Erreichung klinischer Signifikanz gegenüber BSC.

Der Markteintritt von Skyclarys™ bietet Betroffenen mit FA ab 16 Jahren erstmals eine effektive, sichere und spezifisch für die Erkrankung zugelassene Therapieoption. Auf Basis der stärker ausgeprägten Behandlungseffekte für Patient*innen, die nicht mehr selbstständig und nicht mehr ohne Mobilitätshilfen gehen können (Gait-Score > 2 , AWG A) und somit bereits einen höheren Grad der Behinderung erreicht haben, ergibt sich in der Intention-to-Treat (ITT)-Population ohne schweren Pes cavus ein Hinweis für einen **beträchtlichen Zusatznutzen**. Für die Population der Patient*innen, die noch selbstständig und noch ohne Mobilitätshilfen gehen können (Gait-Score ≤ 2 , AWG B), ergibt sich in der ITT-Population ohne schweren Pes cavus auf Grundlage der dargestellten Ergebnisse der MOXie Teil 2 ein **Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**. Auf Basis der Datenlage, inklusive der Langzeitdaten, der Schwere der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs sieht die Biogen GmbH für die Gesamtpopulation einen Hinweis für einen **mindestens geringen Zusatznutzen**.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

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

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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. Die Darstellung der Population ohne schweren Pes cavus wurde *a priori* definiert und geschieht rein auf Basis der methodischen Eigenschaften. 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 4 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, wobei Patient*innen mit frühem Krankheitsbeginn in der Kindheit und Jugend (early onset) häufiger betroffen sind als Erwachsene (late onset).

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 Pes cavus durch den anatomisch bedingten Nachteil einer reduzierten oder veränderten Auflagefläche beeinträchtigt werden. Es kommt außerdem bei schweren Ausprägungen vermehrt zu Fußschmerzen. Die Symptome eines schweren Pes cavus umfassen bzw. sind assoziiert mit Vorfuß-Metatarsal-Schmerzen, Schmerzen an der Ferse und unter der Sesambeinregion, schmerzhaften Schwielen, Sprunggelenksarthritiden, Achillessehnenentzündung, Passformproblemen bei Schuhen, lateraler Instabilität des Sprunggelenks, Stressfrakturen der unteren Extremitäten, Knieschmerzen, Tractus-iliotibialis-Syndrom und Osteoarthritis in der Hüfte. Unter Rücksichtnahme methodischer Eigenschaften der mFARS wird der positive Effekt von Omaveloxolon unverzerrt in der Population ohne schweren Pes cavus beobachtet und in Langzeitdaten aus der MOXIE OLE für die gesamte Population bestätigt. Im Zusammenhang mit der Seltenheit der schweren Ausprägung des Pes cavus wird dieses Verfahren als adäquat angesehen.

Die vorliegenden Auswertungen erfolgten des Weiteren anhand des Schweregrades der Erkrankung separat für Patient*innen, die nicht mehr ohne Mobilitätshilfe gehen können bzw. die noch selbstständig und ohne Mobilitätshilfe gehen können (vgl. Modul 4 Abschnitt 4.2.5.2.1).

Der graduelle Verlust der Gehfähigkeit, von minimal eingeschränktem Gang, über den Verlust des selbstständigen Gehens bis hin zu schwerer Beeinträchtigung und schließlich Rollstuhlnutzung kann über das Item E7 „Gait“ (Gang) der Subskala E „Upright Stability“ (aufrechte Stabilität) der mFARS abgebildet werden. Die Patientenrelevanz des selbstständigen Gehens ist vom G-BA bereits in vorherigen Verfahren benannt worden. Außerdem wurde die mFARS (93 Punkte-Skala) in der ersten Nutzenbewertung von Omaveloxolon als validiert und patientenrelevant bewertet. Die Bewertung der Gehfähigkeit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

korreliert dabei mit allen Items der mFARS und verfügt über klar definierte Kategorien (0-5), um die Einschränkungen im Gehen zu beurteilen.

- **AWG A (Gait-Score > 2):** Ein Gait Score > 2 entspricht den Patient*innen, die nicht mehr selbstständig gehen können und auf Mobilitätshilfen wie Gehstöcke, Begleitpersonen, Krücken, Rollatoren oder Rollstühle angewiesen sind. Die Ergebnisse für diese Population werden in Modul 4A präsentiert.
- **AWG B (Gait-Score ≤ 2):** Ein Gait-Score ≤ 2 entspricht den Patient*innen, die noch selbstständig gehen können und nicht zwingend eine Mobilitätshilfe zur Fortbewegung benötigen. Die Ergebnisse für diese Population werden in Modul 4B präsentiert.

Der Baseline Gait-Score wurde in der Studie MOXIe Teil 2 als der Höchstwert aus dem Screening und dem Wert vor der Dosisgabe an Tag 1 bestimmt. Patient*innen mit höherem Gait-Score sind in ihrem Krankheitsverlauf bereits weiter fortgeschritten und werden mit hoher Wahrscheinlichkeit in den nächsten Jahren ihre Gehfähigkeit vollständig verlieren. In einer Analyse der Friedreich Ataxia Clinical Outcome Measures Study (FACOMS) von Rummey et al. aus dem Jahr 2020 konnte eine hohe Überschneidung zwischen den Stufen des Items „Gait“ und den Schweregraden der Functional Disability Staging (FDS) gezeigt werden. Damit repräsentiert die Gehfähigkeit eine valide Einschätzungsmöglichkeit des Schweregrades der vorliegenden FA-Erkrankung sowie der alltagsrelevanten Behinderung.

Der Zusammenhang von früherem Krankheitsbeginn, schneller Progression und damit auch einem früheren Verlust der selbstständigen Gehfähigkeit ist in zwei großen unabhängigen natürlichen Verlaufsstudien hinreichend belegt worden. Die vorliegenden Baseline-Daten der MOXIe Teil 2 ermöglichen eine klare Einordnung der Krankheitslast aller Patient*innen anhand des Items „Gait“ aus der Erhebung der mFARS. Damit ist die Bestimmung der selbstständigen Gehfähigkeit eine geeignete, und klinisch leicht bestimmbare Eigenschaft, um eine Population mit besonderer Krankheitslast zu identifizieren.

Die für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse der Studie MOXIe Teil 2 sind für Patient*innen, die nicht mehr selbstständig gehen können (Gait-Score > 2), in Tabelle 1-7 tabellarisch zusammengefasst. Die dargestellten Ergebnisse sind zudem im Anschluss textlich zusammengefasst und durch weitere Ergebnisse aus Modul 4A Abschnitt 4.3.1.4 sowie den Ergebnissen relevanter Langzeitdaten aus dem Abschnitt 4.3.2.3 aus Modul 4A ergänzt.

Die für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse der Studie MOXIe Teil 2 sind für Patient*innen, die noch selbstständig gehen können (Gait-Score ≤ 2), in Tabelle 1-8 tabellarisch zusammengefasst. Die dargestellten Ergebnisse sind zudem im Anschluss textlich zusammengefasst und durch weitere Ergebnisse aus Modul 4B Abschnitt 4.3.1.4 sowie den Ergebnissen relevanter Langzeitdaten aus dem Abschnitt 4.3.2.3 aus Modul 4B ergänzt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.5.1 Patient*innen, die nicht mehr selbstständig gehen können (AWG A, Gait-Score > 2)

Tabelle 1-7: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studie MOXie Teil 2 – ITT-Population ohne schweren Pes cavus, nicht selbstständig gehfähig (Gait-Score > 2)

Endpunktdimension Endpunkt Operationalisierung	Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Morbidität		
Krankheitsschwere (mFARS, 93 Punkte): ITT-Population ohne schweren Pes cavus, Gait-Score > 2		
Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS (93 Punkte)		
MOXie Teil 2 RCT Woche 48	n/N _{Placebo} = 15/16 n/N _{Oma} = 14/16 LS Mean-Differenz (SE) = -4,78 (1,361) 95 %-KI = -7,64; -1,92, p-Wert = 0,0025 Hedges' g = -1,18, 95 %-KI = -1,97; -0,39	Beträchtlicher Zusatznutzen
Sicherheit und Überleben		
Mortalität		
MOXie Teil 2 RCT Woche 48	Während der gesamten Studiendauer traten keine Todesfälle auf.	
Unerwünschte Ereignisse (UE): Safety-Population ohne schweren Pes cavus, Gait-Score > 2		
Übersicht zu unerwünschten Ereignissen		
Mindestens 1 UE	n/N _{Placebo} = 16/16 (100 %); n/N _{Oma} = 16/16 (100 %) RR = 1,00 95 %-KI = 0,890; 1,124, p-Wert = 1,0000	Kein signifikanter Unterschied
Mindestens 1 mildes UE	n/N _{Placebo} = 16/16 (100 %); n/N _{Oma} = 15/16 (94 %) RR = 1,06 95 %-KI = 0,899; 1,261, p-Wert = 0,4790	Kein signifikanter Unterschied
Mindestens 1 moderates UE	n/N _{Placebo} = 6/16 (38 %); n/N _{Oma} = 7/16 (44 %) RR = 1,17 95 %-KI = 0,503; 2,708, p-Wert = 0,7328	Kein signifikanter Unterschied

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktdimension Endpunkt Operationalisierung	Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Mindestens 1 schweres UE	n/N _{Placebo} = 0/16 (0 %); n/N _{Omaaveloxolon} = 2/16 (12 %) RR = 5,00 95 %-KI = 0,259; 96,587, p-Wert = 0,2906	Kein signifikanter Unterschied
Mindestens 1 schwerwiegendes UE	n/N _{Placebo} = 1/16 (6 %); n/N _{Omaaveloxolon} = 2/16 (12 %) RR = 2,00 95 %-KI = 0,201; 19,914, p-Wert = 0,5660	Kein signifikanter Unterschied
Mindestens 1 UE, das zum Therapieabbruch führte	n/N _{Placebo} = 2/16 (12 %); n/N _{Omaaveloxolon} = 0/16 (0 %) RR = 0,20 95 %-KI = 0,010; 3,863, p-Wert = 0,2906	Kein signifikanter Unterschied
Sensitivitätsanalyse		
<i>Krankheitsschwere (mFARS, 93 Punkte): ITT-Population ohne schweren Pes cavus mit GAA1-Repeat-Länge ≥ 675</i>		
MOXIE Teil 2 RCT Woche 48	n/N _{Placebo} = 18/18; n/N _{Omaaveloxolon} = 19/21 LS Mean-Differenz (SE) = -4,11 (1,343) 95 %-KI = -6,80; -1,41, p-Wert = 0,0035 Hedges' g = -0,96, 95 %-KI = -1,64; -0,28	Beträchtlicher Zusatznutzen
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Morbidität – Patient*innen, die nicht mehr selbstständig gehen können (AWG A, Gait-Score > 2)***Krankheitsschwere (mFARS, 93 Punkte)****Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS (93 Punkte)*

Die mFARS zur Erhebung der Krankheitsschwere und entsprechend dem Krankheitsfortschritt der FA ist der zentrale Endpunkt zur Einschätzung des Behandlungseffekts von Omaveloxolon. Sie misst die körperliche Funktion von Patient*innen mittels verschiedener Funktionstests in den vier Domänen: Bulbäre Funktion, Koordination der oberen Extremitäten, Koordination der unteren Extremitäten und aufrechte Stabilität.

Auf der validierten Skala von 93 Punkten schreiten Betroffene im natürlichen Verlauf der FA jährlich durchschnittlich um 1,9 Punkte voran (mittlerer Progress über 5 Jahre und über alle Altersgruppen hinweg, erhoben in der FACOMS, siehe Modul 4 Abschnitt 4.2.5).

Die durchschnittliche Zeitspanne bis zum Verlust des selbstständigen Gangs (ohne Mobilitätshilfe) beträgt etwa 8 Jahre ab dem Krankheitsbeginn, der Übergang zur Rollstuhlnutzung erfolgt in der Regel nach 11 bis 14 Jahren. Es handelt sich bei beiden Entwicklungen um klinische Meilensteine, welche durch eine Verschlechterung um jeweils einen Punkt im Item „Gait“ (E7) der Subdomäne „Upright Stability“ der mFARS abgebildet werden können. Jegliche Verlangsamung der Progression gemessen mittels der mFARS stellt somit auch einen klinisch relevanten Nutzen dar, der zu einem längeren unabhängigen Leben führt. Die mFARS (93 Punkte-Skala) wurde in der ersten Nutzenbewertung von Omaveloxolon als validiert und patientenrelevant bewertet.

In der ITT-Population ohne schweren Pes cavus verringerte sich der mFARS-Wert zu Woche 48 bei Patient*innen, die nicht mehr selbstständig gehen können (Gait-Score > 2), unter der Behandlung mit Omaveloxolon um durchschnittlich 3,28 Punkte (Standardfehler [SE] = 0,902; 95 %-Konfidenzintervall [KI] = [-5,18; -1,38]), das entspricht einer klinisch spürbaren Verbesserung. Unter der Behandlung mit Placebo erhöhte sich der mFARS-Wert im Mittel um 1,50 Punkte (SE = 0,883; 95 %-KI = [-0,36; 3,37]), was wiederum einer spürbaren Verschlechterung entspricht. Patient*innen, die eine Behandlung mit Omaveloxolon erhalten haben, zeigten somit nach 48 Wochen im Vergleich zur Baseline mit einer Least Square Mean-Differenz (LSMD) von -4,78 Punkten in der mFARS (SE = 1,361, 95 %-KI = [-7,64; -1,92], p-Wert = 0,0025, Hedges' g = -1,18, 95 %-KI = [-1,97; -0,39]) einen statistisch signifikanten, klinisch relevant langsameren Krankheitsprogress im Vergleich zum Kontrollarm.

In diesem ersten Therapiejahr verbessern sich die FA-Patient*innen unter der Omaveloxolon-Behandlung somit auf der mFARS und es kommt, entgegen des natürlichen Krankheitsverlaufes, zu einer Stabilisierung des Krankheitsbildes. Bereits im Rahmen der Studiendauer von 48 Wochen konnte bei dieser über Jahre fortschreitenden, degenerativen Erkrankung bei Patient*innen, die nicht mehr selbstständig gehen können und somit eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

höhere Krankheitsschwere aufweisen, ein signifikanter und klinisch relevanter Effekt gezeigt werden.

Diese Beobachtung deckt sich mit der Auswertung nach GAA1-Repeatlänge, welche als Sensitivitätsanalyse präsentiert wird (Modul 4 Anhang 4-I). Patient*innen mit höherer GAA1-Repeatlänge (≥ 675) und somit schnellerer Progression, zeigten innerhalb der Studiendauer für die ITT-Population ohne schweren Pes cavus einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil für Omaveloxolon (LSMD [SE] = -4,11 [1,343], 95 %-KI = -6,80; -1,41, p-Wert = 0,0035, Hedges' g = -0,96, 95 %-KI = -1,64; -0,28).

Es konnte somit über verschiedene Faktoren eine medizinisch distinkte, schwerer betroffene Population identifiziert werden, welche bereits während der RCT-Phase einen klinisch relevanten Vorteil durch die Behandlung mit Omaveloxolon zeigte.

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

Der durchschnittliche jährliche Progress von FA-Patient*innen beträgt 1,9 Punkte auf der mFARS (mittlerer Progress über 5 Jahre und über alle Altersgruppen hinweg, erhoben in der FACOMS, siehe Modul 3 Abschnitt 3.2.1 und Modul 4 Abschnitt 4.2.5.2.3.2). Dieser evidenzbasierte Wert wurde *a priori* als Schwellenwert definiert, um die klinische Relevanz des Behandlungseffekts in der FA einschätzen zu können. Als Responder gelten entsprechend jene Patient*innen, welche den mittleren natürlichen Progress von 1,9 Punkten auf der mFARS unterschreiten, also einen verlangsamten Krankheitsverlauf zeigen.

Im Jahr 2020 schlug das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) eine generische Minimal Important Difference (MID) von 15 % der Gesamtskala für alle derartigen skalenbasierten Fragebögen vor. Die Anwendung und Praxistauglichkeit dieser generischen MID ist allerdings zum Nachweis eines Zusatznutzens bei sehr langsam progredienten Erkrankungen wie der FA ungeeignet, da der Krankheitsfortschritt neurodegenerativer Erkrankungen im Regelfall nicht mehr umgekehrt werden kann. Vielmehr liegt der Gewinn der entsprechenden Therapeutika darin, den Krankheitsprogress zu stoppen bzw. zu verlangsamen. Eine Extrapolation der durchschnittlichen Verschlechterung von 1,9 Punkten in der mFARS pro Jahr führt insgesamt erst bei einer Beobachtungsdauer von 7-8 Jahren zu einem klinisch relevanten Progress von über 15 % des Gesamtscores der mFARS (14 Punkte). Ein derartiger Zeitraum bis zur erstmaligen Anerkennung eines tatsächlich klinisch relevanten (therapeutischen) Effekts bei einer schwerwiegenden seltenen Erkrankung ist medizinisch nicht nachvollziehbar und im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie in einem angemessenen Zeitraum nicht vertretbar, weshalb die Biogen GmbH für die Responderanalyse in der mFARS den Literatur-gestützten Wert von 1,9 Punkten der Skala heranzieht. Die Relevanz des verlangsamenden Effektes einer spezifischen FA-Behandlung und des Schwellenwertes von 1,9 Punkten ist im Rahmen der mündlichen Anhörung zur ersten Nutzenbewertung von Omaveloxolon durch die klinischen Experten bestätigt worden.

In der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, nicht selbstständig gehfähig (Gait-Score > 2), betrug der Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Krankheitsfortschritt seit Baseline ($\geq 1,9$ Punkte/Jahr) zu Woche 48 31,3 % im Omaveloxolon-Arm und 43,8 % im Kontrollarm. Der mittlere natürliche Progress der FA anhand des validierten, krankheitsspezifischen Instruments mFARS (+1,9 Punkte) wird somit in der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, nicht selbstständig gehfähig (Gait-Score > 2), bei 68,7 % der Patient*innen unter Omaveloxolon-Behandlung unterschritten, d. h. das Fortschreiten der Erkrankung wird klinisch relevant verlangsamt. Hier ergibt sich ein numerischer Vorteil gegenüber dem Kontrollarm (Relatives Risiko [RR] = 0,71; 95 %-KI = [0,29; 1,78], $p = 0,4710$).

Einschränkung in Alltagsaktivitäten (FA-ADL)*Einschränkung in Alltagsaktivitäten gemessen anhand FA-ADL*

Unter der Behandlung mit Omaveloxolon im Vergleich zum Kontrollarm zeigte sich für die ITT-Population ohne schweren Pes cavus, nicht selbstständig gehfähig (Gait-Score > 2), nach 48 Wochen mit einer LSMD im Friedreich Ataxia – Activities of Daily Living (FA-ADL) Fragebogen von -1,47 Punkten (SE = 1,625; 95 %-KI = [-4,91; 1,197]; $p = 0,3779$) eine numerisch geringere Verschlechterung der Einschränkung in Alltagsaktivitäten als im Kontrollarm. Dies entspricht einer Krankheitsverlangsamung, die über das Ausmaß der zu erwartenden, natürlich fortschreitenden Einschränkungen des ADL von etwa 0,4 Punkten pro Jahr hinausgeht.

Patientenberichteter Gesundheitszustand (PGI-C)*Patientenberichteter Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C*

In der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, nicht selbstständig gehfähig (Gait-Score > 2), zeigte sich unter der Behandlung mit Omaveloxolon nach 48 Wochen im Vergleich zum Kontrollarm mit einer LSMD im Patient Global Impression of Change (PGI-C) von -0,55 (SE = 0,679; 95 %-KI = [-1,88; -0,78]; $p = 0,4198$) eine numerisch geringere Verschlechterung im patientenberichteten Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C als im Kontrollarm. Das bedeutet, die Patient*innen schätzten ihren Gesundheitszustand nach 48 Wochen kontrollierter Studienphase in der mit Omaveloxolon behandelten Gruppe insgesamt besser ein als in der Kontrollgruppe.

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

Insgesamt 7 Patient*innen (50,0 %) der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, nicht selbstständig gehfähig (Gait-Score > 2), zeigten eine klinisch relevante Verbesserung im PGI-C unter der Behandlung mit Omaveloxolon zur Woche 48. Die entsprechende Anzahl der Patient*innen innerhalb des Kontrollarms lag bei 5 (33,3 %) (RR = 1,50 (95 %-KI = [0,62; 3,64]; $p = 0,3702$)).

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

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

Für die ITT-Population ohne schweren Pes cavus, nicht selbstständig gehfähig (Gait-Score > 2), lag innerhalb des Omaveloxolon-Arms die Anzahl der Patient*innen mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Gesundheitszustands im PGI-C oder einem unveränderten Gesundheitszustand im PGI-C zu Woche 48 bei 11 (78,6 %), ebenso wie unter der Behandlung mit Placebo (11 Patient*innen, 73,3 %) (RR = 1,07 (95 %-KI = [0,71; 1,61]; p = 0,7414).

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

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

Eine klinisch relevante Verschlechterung im PGI-C-Wert der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, nicht selbstständig gehfähig (Gait-Score > 2), zeigten unter der Behandlung mit Omaveloxolon zur Woche 48 insgesamt 3 Patient*innen (21,4 %), während dieser Wert innerhalb des Kontrollarms bei 4 (26,7 %) Patient*innen lag (RR = 0,80 (95 %-KI = [0,22; 2,97]; p = 0,7431)).

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

Weitere sekundäre Endpunkte

Im Rahmen der MOXIE-Studien wurden zusätzlich zur mFARS der 9-Hole Peg Test (9-HPT), der Timed 25-Foot Walk Test (T25-FWT), die Häufigkeit von Stürzen und der Short Form-36 Health Survey (SF-36) als weitere sekundäre Endpunkte erhoben.

Dabei zeigte sich in der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, nicht selbstständig gehfähig (Gait-Score > 2), nach 48 Wochen in den Endpunkten 9-HPT und T25-FWT und SF-36 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, während bei der Häufigkeit von Stürzen ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Omaveloxolon vorliegt.

Da die FA eine kontinuierlich, allerdings langsam voranschreitende Erkrankung ist, ist insbesondere im Rahmen vertretbarer kontrollierter klinischer Studien ein hoch spezifisches Erhebungsinstrument wie die mFARS zum Nachweis des Behandlungseffekts notwendig. Mit weniger spezifischen Endpunkten kann entsprechend über den Studienzeitraum kein signifikanter Behandlungseffekt abgebildet werden.

Sicherheit

Im klinischen Entwicklungsprogramm von Omaveloxolon wurde im Rahmen der Zulassung ein günstiges Sicherheits- und Tolerabilitätsprofil nachgewiesen. In der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) sowie der UE nach Schweregraden, den schwerwiegenden UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Omaveloxolon-Arm und dem Kontrollarm. Es zeigt sich kein Nachteil für einzelne System Organ Class (SOC)/Preferred Terms (PT) in der ITT ohne schweren Pes cavus bei Patient*innen, die nicht mehr selbstständig gehen können.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vor dem Hintergrund dieser Datenlage zur Sicherheit sowie der Schwere der Erkrankung besitzt Omaveloxolon ein günstiges Nebenwirkungsprofil in AWG A.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.5.2 Patient*innen, die noch selbstständig gehen können (AWG B, Gait-Score ≤ 2)Tabelle 1-8: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien MOXIE Teil 2 – ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2)

Endpunktdimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Morbidität		
Krankheitsschwere (mFARS, 93 Punkte): ITT-Population ohne schweren Pes cavus, Gait-Score ≤ 2		
Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS (93 Punkte)		
MOXIE Teil 2 RCT Woche 48	n/N _{Placebo} = 26/26 n/N _{Omaveloxolon} = 20/25 LS Mean-Differenz (SE) = -1,64 (1,332) 95 %-KI = -4,32; 1,05, p-Wert = 0,2264 Hedges' g = -0,35, 95 %-KI = -0,94; 0,24	Zusatznutzen nicht quantifizierbar
Sicherheit und Überleben		
Mortalität		
MOXIE Teil 2 RCT Woche 48	Während der gesamten Studiendauer traten keine Todesfälle auf.	
Unerwünschte Ereignisse (UE): Safety-Population ohne schweren Pes cavus, Gait-Score ≤ 2		
Übersicht zu unerwünschten Ereignissen		
Mindestens 1 UE	n/N _{Placebo} = 26/26 (100 %); n/N _{Omaveloxolon} = 25/25 (100 %) RR = 1,00 95 %-KI = 0,927; 1,077, p-Wert = 0,9863	Kein signifikanter Unterschied
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	n/N _{Placebo} = 6/26 (23 %); n/N _{Omaveloxolon} = 15/25 (60 %) RR = 2,60 95 %-KI = 1,202; 5,623, p-Wert = 0,0151	Statistisch signifikanter Effekt zuungunsten O ma ve lo xolon Ausmaß: gering
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) > 12 Wochen nach Behandlungsstart ¹	n/N _{Placebo} = 5/26 (19 %); n/N _{Omaveloxolon} = 8/25 (32 %) RR = 1,66 95 %-KI = 0,629; 4,403, p-Wert = 0,3095	Kein signifikanter Unterschied

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktdimension Endpunkt Operationalisierung	Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Abdominalschmerz (PT)	n/N _{Placebo} = 0/26 (0 %); n/N _{Oma} = 8/25 (32 %) RR = 17,65 95 %-KI = 1,073; 290,562, p-Wert = 0,0442	Statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten Oma Ausmaß: geringfügig, daher geringerer Nutzen nicht belegt
Abdominalschmerz (PT) > 12 Wochen nach Behandlungsstart	n/N _{Placebo} = 0/26 (0 %); n/N _{Oma} = 4/25 (16 %) RR = 9,35 95 %-KI = 0,529; 165,116, p-Wert = 0,1272	Kein signifikanter Unterschied
Übelkeit (PT)	n/N _{Placebo} = 3/26 (12 %); n/N _{Oma} = 10/25 (40 %) RR = 3,47 95 %-KI = 1,079; 11,142, p-Wert = 0,0366	Statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten Oma Ausmaß: geringfügig, daher geringerer Nutzen nicht belegt
Übelkeit (PT) > 12 Wochen nach Behandlungsstart	n/N _{Placebo} = 3/26 (12 %); n/N _{Oma} = 3/25 (12 %) RR = 1,04 95 %-KI = 0,231; 4,676, p-Wert = 0,9629	Kein signifikanter Unterschied
Untersuchungen (SOC)	n/N _{Placebo} = 4/26 (15 %); n/N _{Oma} = 16/25 (64 %) RR = 4,16 95 %-KI = 1,612; 10,737 p-Wert = 0,0033	Statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten Oma Ausmaß: beträchtlich
Untersuchungen (SOC) nach > 12 Wochen nach Behandlungsstart	n/N _{Placebo} = 3/26 (12 %); n/N _{Oma} = 6/25 (24 %) RR = 2,08 95 %-KI = 0,583; 7,425 p-Wert = 0,2623	Kein signifikanter Unterschied
Mindestens 1 mildes UE	n/N _{Placebo} = 25/26 (96 %); n/N _{Oma} = 25/25 (100 %) RR = 1,04 95 %-KI = 0,934; 1,155, p-Wert = 0,4957	Kein signifikanter Unterschied
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	n/N _{Placebo} = 5/26 (19 %); n/N _{Oma} = 15/25 (60 %) RR = 3,12 95 %-KI = 1,333; 7,302, p-Wert = 0,0087	Statistisch signifikanter Effekt zuungunsten Oma Ausmaß: beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktdimension Endpunkt Operationalisierung	Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) > 12 Wochen nach Behandlungsstart	n/N _{Placebo} = 4/26 (15 %); n/N _{Oma} = 5/25 (20 %) RR = 1,30 95 %-KI = 0,394; 4,293, p-Wert = 0,6800	Kein signifikanter Unterschied
Mindestens 1 moderates UE	n/N _{Placebo} = 7/26 (27 %); n/N _{Oma} = 18/25 (72 %) RR = 2,67 95 %-KI = 1,356; 5,272, p-Wert = 0,0046	Statistisch signifikanter Effekt zuungunsten Oma Ausmaß: beträchtlich
Mindestens 1 moderates UE > 12 Wochen nach Behandlungsstart	n/N _{Placebo} = 4/26 (15 %); n/N _{Oma} = 11/25 (44 %) RR = 2,86 95 %-KI = 1,048; 7,806, p-Wert = 0,0399	Statistisch signifikanter Effekt zuungunsten Oma Ausmaß: geringfügig, daher geringerer Nutzen nicht belegt
Mindestens 1 schweres UE	n/N _{Placebo} = 0/26 (0 %); n/N _{Oma} = 3/25 (12 %) RR = 7,27 95 %-KI = 0,394; 133,953, p-Wert = 0,1832	Kein signifikanter Unterschied
Mindestens 1 schwerwiegendes UE	n/N _{Placebo} = 1/26 (4 %); n/N _{Oma} = 3/25 (12 %) RR = 3,12 95 %-KI = 0,347; 28,034, p-Wert = 0,3143	Kein signifikanter Unterschied
Mindestens 1 UE, das zum Therapieabbruch führte	n/N _{Placebo} = 0/26 (0); n/N _{Oma} = 3/25 (12 %) RR = 7,27 95 %-KI = 0,394; 133,953, p-Wert = 0,1832	Kein signifikanter Unterschied
<p>¹ Die vollständigen Analysen zum Auftreten von UE ≤ 12 Wochen und > 12 Wochen nach Behandlungsstart befinden sich in Modul 4 Anhang 4-L. Aufgrund von Gewöhnungseffekten ist ein erheblicher Unterschied zwischen den UE zu Beginn der Behandlung und nach der Einstellungsphase zu beobachten.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

Morbidität – Patient*innen, die noch selbstständig gehfähig sind (AWG B, Gait-Score ≤ 2)***Krankheitsschwere (mFARS, 93 Punkte)****Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS (93 Punkte)*

In der ITT-Population ohne schweren Pes cavus verringerte sich der mFARS-Wert zu Woche 48 bei Patient*innen, die noch selbstständig gehen können (Gait-Score ≤ 2), unter der Behandlung mit Omaveloxolon um durchschnittlich 0,73 Punkte ([SE] = 0,968; 95 %-KI = [-2,68; 1,22]). Unter der Behandlung mit Placebo erhöhte sich der mFARS-Wert im Mittel um 0,91 Punkte (SE = 0,871; 95 %-KI = [-0,85; 2,67]). Patient*innen, die eine Behandlung mit Omaveloxolon erhalten haben, zeigten nach 48 Wochen im Vergleich zur Baseline eine LSMD von -1,64 Punkten in der mFARS (SE = 1,332, 95 %-KI = [-4,32; 1,05], p-Wert = 0,2264, Hedges' g = -0,35, 95 %-KI = [-0,94; 0,24]). Es liegt demnach ein numerischer Vorteil und ein auf Basis des Ausmaßes der LSMD klinisch spürbarer, langsamerer Krankheitsprogress im Vergleich zum Kontrollarm vor, da eine Erhöhung um bereits einen Punkt auf der mFARS (=Verschlechterung der Symptome) eine bedeutsame Verschlechterung der Funktionalität der Patient*innen bedeutet. Eine Signifikanz des positiven Effektes von Omaveloxolon wäre bei längerer Behandlungsdauer für die gesamte Patientenpopulation zu erwarten, inklusive der Patient*innen die noch selbstständig ohne Mobilitätshilfe gehfähig (Gait-Score ≤ 2) sind.

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

In der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), betrug der Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/Jahr) zu Woche 48 insgesamt 36,0 % im Omaveloxolon-Arm und 46,2 % im Kontrollarm. Der mittlere natürliche Progress der FA anhand des validierten, krankheitsspezifischen Instruments mFARS (+1,9 Punkte) wird somit in der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), bei 64,0 % der Patient*innen unter Omaveloxolon-Behandlung unterschritten, d. h. das Fortschreiten der Erkrankung wird verlangsamt. Hier ergibt sich ein numerischer Vorteil gegenüber dem Kontrollarm (RR = 0,78 ; 95 %-KI = [0,40; 1,52], p = 0,4657).

Einschränkung in Alltagsaktivitäten (FA-ADL)*Einschränkung in Alltagsaktivitäten gemessen anhand FA-ADL*

Unter der Behandlung mit Omaveloxolon im Vergleich zum Kontrollarm zeigte sich für die ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), nach 48 Wochen mit einer LS Mean-Differenz im FA-ADL Fragebogen von -0,83 Punkten (SE = 0,640; 95 %-KI = [-2,13; 0,47]; p = 0,2043; Hedges' g: -0,36; 95 %-KI: [-0,93; 0,22]) eine numerisch geringere Verschlechterung der Einschränkung in Alltagsaktivitäten als im Kontrollarm. Dies entspricht einer Krankheitsverlangsamung, die über das Ausmaß der zu erwartenden, natürlich fortschreitenden Einschränkungen des ADL von etwa 0,4 Punkten pro Jahr hinausgeht. Hier liegt insgesamt ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Omaveloxolon vor.

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

Patientenberichteter Gesundheitszustand (PGI-C)

Patientenberichteter Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C

In der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), zeigte sich unter der Behandlung mit Omaveloxolon nach 48 Wochen im Vergleich zum Kontrollarm mit einer LS Mean-Differenz im PGI-C von -0,41 (SE = 0,367; 95 %-KI = [-1,13; 0,30]; $p = 0,2584$) eine numerisch geringere Verschlechterung im patientenberichteten Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C als im Kontrollarm. Das bedeutet, die Patient*innen schätzten ihren Gesundheitszustand nach 48 Wochen kontrollierter Studienphase in der mit Omaveloxolon behandelten Gruppe insgesamt besser ein als in der Kontrollgruppe.

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

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

Insgesamt 9 Patient*innen (40,9 %) der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), zeigten eine Verbesserung im PGI-C unter der Behandlung mit Omaveloxolon zur Woche 48. Die entsprechende Anzahl der Patient*innen innerhalb des Kontrollarms lag bei 6 (23,1 %) (RR = 1,77 95 %-KI = [0,75; 4,20]; $p = 0,1935$).

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

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

Für die ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), lag innerhalb des Omaveloxolon-Arms die Anzahl der Patient*innen mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Gesundheitszustands im PGI-C oder einem unveränderten Gesundheitszustand im PGI-C zu Woche 48 bei 14 (63,6 %), unter der Behandlung mit Placebo (13 Patient*innen, 50,0 %) (RR = 1,27 (95 %-KI = [0,77; 2,09]; $p = 0,3421$).

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

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

Eine klinisch relevante Verschlechterung im PGI-C-Wert der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), zeigten unter der Behandlung mit Omaveloxolon zur Woche 48 insgesamt 8 Patient*innen (36,4 %), während dieser Wert innerhalb des Kontrollarms bei 13 (50,0 %) Patient*innen lag (RR = 0,73 (95 %-KI = [0,37; 1,43]; $p = 0,3539$)).

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

Weitere sekundäre Endpunkte

Im Rahmen der MOXIE-Studien wurden zusätzlich zur mFARS der 9-HPT, der T25-FWT, die Häufigkeit von Stürzen und der SF-36 als weitere sekundäre Endpunkte erhoben.

Dabei zeigten in der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), die Endpunkte 9-HPT, T25-FWT, Häufigkeit von Stürzen und SF-36 nach 48 Wochen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Sicherheit

In der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE), den schweren UE, den schwerwiegenden UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Omaveloxolon-Arm und dem Kontrollarm. Es wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Omaveloxolon-Arms hinsichtlich der Anzahl moderater unerwünschter Ereignisse beobachtet (18 (72 %) vs. 7 (27 %); RR: 2,67; 95 %-KI = [1,356; 5,272]; $p = 0,0046$). In der Beobachtung der moderaten UE nach System Organ Class (SOC) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) und Preferred Terms (PT) nach MedDRA, die bei mindestens 10 % der Patient*innen auftauchten, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Obwohl ein statistisch signifikanter Nachteil in Bezug auf moderate UE festgestellt wurde, zeigt sich, dass diese UEs transient auftreten und sich der signifikante Nachteil nach den ersten 12 Behandlungswochen wieder aufhebt und nicht mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergeht. Der Anteil der UE-bedingten Therapieabbrüche war zudem gering.

Vor dem Hintergrund dieser Datenlage zur Sicherheit sowie der Schwere der Erkrankung besitzt Omaveloxolon ein günstiges Nebenwirkungsprofil in AWG B.

1.5.3 Langzeitdaten der MOXie OLE-Studie bestätigen den positiven Effekt in der Verlangsamung der Progression von Omaveloxolon für die Gesamtpopulation

Die Ergebnisse der *Delayed-Start*- vs. *Early-Start*-Analyse aus der offenen Extensionsphase bestätigten für die Gesamtpopulation, dass der positive Behandlungseffekt auch langfristig erhalten bleibt und von Patient*innen, die erst später mit Omaveloxolon behandelt werden, nicht mehr aufzuholen ist. Im weiteren Verlauf der Behandlung zu Woche 144 (OLE) betrug für die ITT-Population der Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) in der Gruppe, die durchgehend mit Omaveloxolon therapiert wurde, 20,0 %, während dieser in der zuerst mit Placebo behandelten Gruppe bei 42,9 % lag. Hier liegt ein numerischer Vorteil für die früher beginnende Omaveloxolon-Therapiegruppe vor (RR = 0,47; 95 %-KI = [0,18; 1,26], p = 0,1344).

In der Population ohne schweren Pes cavus (präspezifiziert als Full Analysis Set [FAS]) betrug der Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) zu Woche 144 in der *Early-Start* Omaveloxolon-Gruppe 17,6 % und 46,7 % in der *Delayed-Start* Omaveloxolon-Gruppe. Das relative Risiko lag hier bei 0,38 (95 %-KI = [0,12; 1,21]; p = 0,1006). Sowohl für die ITT-Population als auch in der FAS-Population konnte somit bestätigt werden, dass Patient*innen, welche die Studie MOXie Teil 2 in der Placebo-Gruppe durchliefen (*Delayed-Start*), trotz anschließender Umstellung auf Omaveloxolon den erreichten Behandlungseffekt der kontinuierlich mit Omaveloxolon therapierten Patient*innen (*Early-Start*) über den gesamten Studienzeitraum der MOXie OLE (144 Wochen) nicht aufholen konnten, während der initial beobachtete Behandlungseffekt erhalten blieb.

Für Patient*innen bedeutet eine Behandlung mit Omaveloxolon somit einen längeren Erhalt von entscheidenden Körperfunktionen wie der Fähigkeit zu gehen und zu stehen oder der manuellen Koordinationsfähigkeit. Ausgehend von der bestverfügbaren Langzeitevidenz aus der MOXie OLE sowie der RCT MOXie Teil 2, die zusammen eine Beobachtungszeit von 196 Wochen umfassen, und dem Vergleich zum natürlichen Verlauf der FA, wird der tatsächliche therapeutische Effekt und Zusatznutzen auf Basis der aktuellen Datenlage als **mindestens gering** für die Gesamtpopulation eingestuft.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapieabbruchrate unter Omaveloxolon, eine Verzögerung von 8,2 Jahren erwartet, bevor Patient*innen unter dauerhafter Therapie mit Omaveloxolon einen Wert von 70 in der mFARS erreichen, im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Krankheit.

Sicherheitsdaten der MOXie Teil 2 und OLE zeigen ein günstiges Sicherheitsprofil für die Gesamtpopulation

In der Gesamtpopulation (ITT) zeigten sich in den zentralen Erhebungen der UE-Gesamtrate, der Gesamtraten nach Schweregraden, den Therapieabbrüchen und schwerwiegenden Nebenwirkungen keine signifikanten Nachteile durch die Behandlung mit Omaveloxolon.

In der ITT zeigt sich ein Nachteil für einzelne SOC/PT in den Gesamtraten der UE (siehe Modul 4 Anhang 4-H). Dieser wurde von der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (40,4 % Placebo vs. 66,7 % Omaveloxolon; RR = 1,65 (95 %-KI = [1,125; 2,421]; p = 0,0103)), SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (13,5 % Placebo vs. 31,4 % Omaveloxolon; RR = 2,33 (95 %-KI = [1,047; 5,186]; p = 0,0381) und SOC „Untersuchungen“ (15,4 % Placebo vs. 52,9 % Omaveloxolon; RR = 3,44 (95 %-KI = [1,730; 6,847]; p = 0,0004)) getrieben.

Für die ITT zeigt sich in den Analysen des Auftretens von mindestens einem UE „innerhalb der ersten 12 Wochen nach Start der Behandlung“ und mindestens einem UE „nach 12 Wochen nach Start der Behandlung“, dass der statistisch signifikante Effekt im zeitlichen Verlauf abklingt (Modul 4 Anhang 4-L, ≤ 12 Wochen nach Start: RR = 1,18; 95 %-KI = [1,045; 1,331]; p = 0,0073; > 12 Wochen nach Start: RR = 0,91; 95 %-KI = [0,780; 1,064]; p = 0,2415). Dies deckt sich mit der Einschätzung der EMA.

Bei den zugehörigen PT der SOC „Untersuchungen“ handelt es sich um „Alanin-Aminotransferase erhöht“ (1,9 % Placebo vs. 37,3 % Omaveloxolon; RR = 19,37 (95 %-KI = [2,692; 139,392]; p = 0,0032)) und „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ (1,9 % Placebo vs. 21,6 % Omaveloxolon; RR = 11,22 (95 %-KI = [1,502; 83,735]; p = 0,0184)). Die Behandlung mit dem Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (NRF2)-Aktivator Omaveloxolon kann hier aufgrund der pharmakologischen Wirkung zu einer vorübergehenden, asymptomatischen Erhöhung von Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) führen, die nicht mit einer zugrundeliegenden Leberschädigung assoziiert ist (siehe Modul 2 Abschnitt 2.1.2).

Von den Patient*innen mit einer beobachteten Erhöhung von AST/ALT-Werten (n = 19) führte dieses UE in einem Fall zu einem Abbruch der Studienmedikation. Die Erhöhungen in ALT/AST waren asymptomatisch und standen nicht in Verbindung mit einer Erhöhung des Gesamt-Bilirubins. Keine*r der Studienpatient*innen entsprach den Hy's law-Kriterien, die als grundsätzliche Risikoeinschätzung einer schweren Medikamenten-induzierten Leberschädigung dienen. Die Überwachung der ALT/AST-Werte wird in der Fachinformation entsprechend festgelegt. Durch eine engmaschige Überwachung der ALT/AST-Werte ist dieses unerwünschte Ereignis gut handhabbar und ermöglicht eine Weiterführung der Omaveloxolon-Therapie unter Einhaltung der zu beachtenden Grenzwerte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die vereinzelt vermehrt aufgetretenen UE im Omaveloxolon-Arm waren vorübergehend, gut behandelbar und wurden in keinem Fall als schwer oder schwerwiegend eingestuft. Zudem erfuhren die behandelten Patient*innen durch diese UE keine Verschlechterung der Lebensqualität, was anhand der in beiden Studienarmen stabil bleibenden Werte im SF-36 deutlich wird (siehe Modul 4 Anhang 4-H).

Die Langzeitdaten aus der OLE bestätigen das akzeptable Sicherheitsprofil. Auch nach 144 Wochen Beobachtungszeit traten vorwiegend milde oder moderate Nebenwirkungen auf. Keines der schweren UE trat bei mehr als 2 Patient*innen auf oder führte zu einem Abbruch der Behandlung.

Vor dem Hintergrund dieser Datenlage zur Sicherheit sowie der Schwere der Erkrankung besitzt Omaveloxolon ein günstiges Nebenwirkungsprofil in der Gesamtpopulation.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Friedreich-Ataxie (FA) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren, die nicht mehr selbstständig gehen können	Ja
B	Friedreich-Ataxie (FA) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren, die noch selbstständig gehen können	Ja
A/B	Friedreich-Ataxie (FA) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

1.5.4 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die FA ist eine seltene, neurodegenerative, multisystemische Erkrankung, die durch einen Verlust von motorischen und koordinativen Fähigkeiten charakterisiert ist. Derzeit steht betroffenen Patient*innen lediglich das bestmögliche Management ihrer Symptome zur Verfügung. Diese rein supportive Therapie kann das unaufhaltsame Fortschreiten der Erkrankung allerdings nicht verhindern oder verlangsamen.

Der Krankheitsfortschritt ist im Vergleich zu vielen anderen neurodegenerativen Erkrankungen zwar langsamer, jedoch unabwendbar. Um die Krankheitslast und den kontinuierlichen Progress der Betroffenen präzise und verlässlich zu bestimmen, wurde die mFARS als spezifische Skala für das Krankheitsbild der FA entwickelt. Auf dieser validierten Skala wurde ebenfalls der durchschnittliche, natürliche jährliche Progress mithilfe der FACOMS quantifiziert, und es wurde in der MOXIE Teil 2 und in der *Propensity Score Matching*-Analyse der MOXIE OLE mit der FACOMS festgestellt, dass das natürliche jährliche Fortschreiten der Erkrankung signifikant und klinisch relevant durch Omaveloxolon verlangsamt wird. Dies bedeutet für die Patient*innen einen längeren Erhalt von entscheidenden Körperfunktionen wie der Fähigkeit zu gehen und zu stehen, manueller Koordinationsfähigkeit und den längeren Erhalt der funktionalen Selbstständigkeit. Bei Betrachtung der kontinuierlichen Veränderung des mFARS-Scores zeigte sich trotz des langsamen natürlichen Progresses bereits in der kontrollierten Studienphase ein Vorteil unter Omaveloxolon. Eine entsprechende Responderanalyse im Bezug zur durchschnittlichen natürlichen jährlichen Progression zeigte ebenfalls bereits nach 48 Wochen einen numerischen Vorteil für Omaveloxolon für die in diesem Dossier dargestellten Populationen, sowie auch in der Gesamtpopulation (ITT) (Modul 4 Anhang 4-H).

Zusammenfassend ergibt sich ein Hinweis für einen mindestens geringen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation

Für die Population der Patient*innen, die nicht mehr selbstständig und nicht mehr ohne Mobilitätshilfe gehen können (Gait-Score > 2), und damit einer besonderen Krankheitslast unterliegen, ergibt sich in der ITT-Population ohne schweren Pes cavus auf Grundlage der dargestellten Ergebnisse im Endpunkt Krankheitslast (mFARS, 93 Punkte) ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Auch für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeatlänge ≥ 675 durchschnittlich von einer höheren Progressionsrate betroffen sind, kann der Effekt der Verlangsamung der FA-Krankheitsprogression im Rahmen der Studiendauer besser dargestellt werden. Auch in dieser Population ergibt sich auf Basis der Krankheitslast (mFARS, 93 Punkte) ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für die Population der Patient*innen, die noch selbstständig und noch ohne Mobilitätshilfe gehen können (Gait-Score ≤ 2), ergibt sich in der ITT-Population ohne schweren Pes cavus auf

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Grundlage des Unterschiedes von 1,64 Punkten (LSMD) in der mFARS (93 Punkte) der MOXie Teil 2 ein klinisch spürbarer Unterschied zugunsten von Omaveloxolon und damit ein **Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**. Eine Erhöhung um bereits einen Punkt auf der mFARS (=Verschlechterung der Symptome) stellt eine bedeutsame Verschlechterung der Funktionalität der Patient*innen dar. Eine Signifikanz des positiven Effektes von Omaveloxolon wird bei steigender Behandlungsdauer für die gesamte Patientenpopulation erwartet, inklusive der Patient*innen, die noch selbstständig und ohne Mobilitätshilfe gehfähig sind.

Diese Ergebnisse werden durch die Analyse der MOXie OLE gestützt, welche somit belegt, dass für die Gesamtpopulation inklusive der weniger schwer betroffenen (Gait-Score ≤ 2) sowie der langsamer progredienten Patient*innen (GAA1-Repeatlänge < 675) mit längerer Beobachtungszeit ebenfalls ein signifikanter Vorteil nachweisbar ist. Über drei Jahre konnte eine Verlangsamung der Progression um 55 % gezeigt werden. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtpopulation kann somit ausgegangen werden. Es ergibt sich für Omaveloxolon ein **Hinweis auf einen mindestens geringen Zusatznutzen** für die Gesamtpopulation.

Für an FA erkrankte Patient*innen ab 16 Jahren besteht nun erstmalig die Möglichkeit, das stetige und unaufhaltsame Fortschreiten ihrer Erkrankung bedeutsam zu verlangsamen und so ein weniger eingeschränktes und länger selbstständiges Leben zu führen.

1.6 Anzahl der Patient*innen und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

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

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

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

Friedreich-Ataxie ist eine genetisch bedingte neurodegenerative Erkrankung mit stetig zunehmender Krankheitslast und erheblich reduzierter Lebenserwartung

Die FA ist eine erbliche, neurodegenerative Erkrankung mit stark verminderter Lebenserwartung und Lebensqualität sowie vielfältigen, schwerwiegenden Symptomen. Durch akkumulierende oxidative Schäden kommt es primär zu neuronaler Degeneration. Die ersten Symptome äußern sich als Schwierigkeiten bei der Balance und beim Gehen. Diese setzen meistens schon im Kindesalter ein, und Patient*innen werden oft erst Jahre nach Krankheitsbeginn, wenn schon eine lange Leidensgeschichte vorhanden ist, durch einen molekulargenetischen Nachweis der GAA-Expansion im FXN-Gen diagnostiziert. 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. Die Immobilisierung wird von Patient*innen als eines der einschneidendsten Erlebnisse der Erkrankung beschrieben. Das Ausmaß der Gehbehinderung ist demnach ein entscheidender Maßstab für die FA-Krankheitsschwere.

Mobilität ist ein essenzieller Teil der Lebensqualität von Menschen mit FA, der durch die Krankheit verloren geht

Die Ataxie ist das prägende und namensgebende Symptom der FA. Der einhergehende allmähliche Verlust der selbstständigen Gehfähigkeit ist ein wichtiger Marker für den aktuellen Schweregrad der Erkrankung. Die Beeinträchtigung des Ganges ist eines der ersten neurologisch-motorischen Symptome der FA, dem die weiteren irreversiblen Verluste neurologischer Funktionen, z.B. das Sehen, Sprechen und die Koordinationen der übrigen Muskulatur, folgen. Mit dem Fortschreiten der Krankheit benötigen FA-Patient*innen zunehmend Mobilitätshilfen (z. B. Gehstöcke, Rollatoren, Rollstühle) und verlieren somit auch einen wichtigen Teil ihrer Unabhängigkeit.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dieser Prozess verläuft schleichend, aber stetig über Jahre. Dabei beträgt die durchschnittliche Zeitspanne bis zum Verlust des selbstständigen Gangs (ohne Mobilitätshilfe) etwa 8 Jahre ab dem Krankheitsbeginn. Der Übergang zur Rollstuhlnutzung erfolgt in der Regel nach 11 bis 14 Jahren.

Mehrere Beobachtungsstudien, sowohl abgeschlossen als auch aktuell laufend, dokumentieren ausführlich den Verlauf bis zum Gehverlust, und beobachten in fortgeschrittenen Stadien für nahezu alle Patient*innen (95 %) eine Rollstuhlpflicht mit Fortschritt der Krankheit. Bei gehfähigen Patient*innen, die mindestens leichte Unterstützung beim Gehen benötigen (Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA) Gait-Item ≥ 5), besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit (80 %), dass sie innerhalb von zwei Jahren ihre Gehfähigkeit verlieren. Sobald die Fähigkeit des sicheren Stehens verloren geht, tritt nach zwei Jahren bei nahezu der Hälfte der Patient*innen (44 %) und nach 5 Jahren sogar bei fast allen der Patient*innen (90 %) der komplette Verlust der Gehfähigkeit ein.

In der Studie MOXIE Teil 2 wird die Population mit besonderer Krankheitslast durch den leicht festzustellenden „Gait“-Score der mFARS anhand der Einschränkung der Gehfähigkeit identifiziert (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1). Die Bestimmung der selbstständigen Gehfähigkeit ist eine geeignete, spürbare und klinisch einfach bestimmbare Eigenschaft, die sich aus dem FA-Leitsymptom ableitet und Aufschluss über die Krankheitsschwere gibt.

Die langsam aber stetig voranschreitende Immobilisierung wird neben der Angst vor dem ungewissen Fortschreiten der Krankheit und sozialer Isolierung von FA-Patient*innen als große Sorge beschrieben. Durch die progressive Natur müssen immer neue Anpassungen an die Umgebung und die Planung des Alltags gemacht werden, während die wachsende Abhängigkeit von Mobilitätshilfen und Angehörigen, die ihr Leben ebenfalls auf die wechselnden Bedingungen anpassen müssen, eine immer größere mentale Belastung für die Betroffenen darstellt.

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

Omaveloxolon ist die erste spezifische, wirksame krankheitsmodifizierende Behandlung der Friedreich-Ataxie

Es stehen derzeit außer Skyclaris keine zugelassenen und wirksamen, spezifischen, krankheitsmodifizierenden Optionen zur Behandlung der FA zur Verfügung.

Die Therapie betroffener Patient*innen zielte bislang auf ein bestmögliches Management der auftretenden Symptome der Erkrankung ab, um den Patient*innen möglichst lange einen aktiven und selbstbestimmten Lebensstil zu ermöglichen. Diese supportive Therapie kann jedoch das unaufhaltsame Fortschreiten der Erkrankung nicht verhindern.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zur Behandlung der neurologischen Symptome erhalten Patient*innen mit FA regelmäßig Physio- und Ergotherapie mit körperstärkenden Übungen. Das Ziel ist dabei ein möglichst langer Erhalt der ambulanten Mobilität, da diese sich positiv auf den Gesamtzustand und das Wohlbefinden auswirkt. Zusätzlich erhalten die Betroffenen Mobilitätshilfen, sobald es ihr Zustand erfordert.

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

Der Progress der Friedreich-Ataxie wird erstmals klinisch relevant durch Omaveloxolon verlangsamt

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

Die Wirksamkeit von Omaveloxolon ist signifikant und klinisch relevant. In der randomisierten und kontrollierten klinischen Studie MOXIE Teil 2 konnte gezeigt werden, dass bei Patient*innen mit FA unter Behandlung mit Omaveloxolon die mFARS-Scores im Vergleich zu Patient*innen in der Kontrollgruppe nach 48 Wochen signifikant niedriger waren. Während in der Placebo-Gruppe eine kontinuierliche Verschlechterung der Funktionalität zu beobachten ist, verbleibt das Krankheitsstadium im Behandlungsarm auf einem weitgehend gleichbleibenden Niveau (siehe Modul 4 Abschnitt 4.4).

Für Patient*innen, die nicht mehr selbstständig und nicht mehr ohne Mobilitätshilfe gehen können und somit bereits einen höheren Grad der Behinderung erreicht haben, konnte ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt durch Omaveloxolon anhand der funktionalen Skala mFARS gezeigt werden, und wurde unter Rücksichtnahme methodischer Eigenschaften der mFARS unverzerrt in der Population ohne schweren Pes cavus beobachtet. Ebenso zeigte sich ein signifikanter, klinisch relevanter Effekt in der Population mit einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 , diese Patient*innen sind durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen. Die Ergebnisse werden durch die offene Extensionsstudie MOXIE OLE für die Gesamtpopulation (inkl. der Patient*innen, die noch selbstständig gehen können) bestätigt.

Somit ermöglicht Omaveloxolon Patient*innen mit FA, ihre Mobilität und Unabhängigkeit länger zu erhalten, weshalb betroffene Patient*innen entsprechend besonders von einem frühzeitigen Therapiebeginn profitieren.

Der Markteintritt von Skyclarys bietet Betroffenen mit FA erstmals eine effektive, sichere und spezifisch für die Erkrankung zugelassene Therapieoption. Für an FA erkrankte Patient*innen ab 16 Jahren besteht nun erstmalig die Möglichkeit, das stetige und unaufhaltsame

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fortschreiten ihrer Erkrankung bedeutsam zu verlangsamen und so ein weniger eingeschränktes und länger selbstständiges Leben zu führen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A/B	Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie	987 (Unsicherheit nicht bezifferbar)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patient*innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patient*innen in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Friedreich-Ataxie (FA) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren, die nicht mehr selbstständig gehen können	Patient*innen mit Friedreich-Ataxie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren, die nicht mehr selbstständig gehen können	Beträchtlich	Nicht bezifferbar
B	Friedreich-Ataxie (FA) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren, die noch selbstständig gehen können	Patient*innen mit Friedreich-Ataxie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren, die noch selbstständig gehen können	Nicht quantifizierbar	Nicht bezifferbar
A/B	Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie	Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie	Mindestens gering	987
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A/B	Patient*innen mit Friedreich-Ataxie ab einem Alter von 16 Jahren	1-Monatspackung (90 Kapseln): 326.965,33 € ¹ 3-Monatspackung (270 Kapseln): 326.512,00 € ¹
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ¹ Es sind die Jahrestherapiekosten für das erste Behandlungsjahr angegeben.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A/B	Patient*innen mit Friedreich-Ataxie ab einem Alter von 16 Jahren	Best Supportive Care	Patient*innen mit Friedreich-Ataxie ab einem Alter von 16 Jahren	Patientenindividuell
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die nachfolgenden Informationen bezüglich der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation des Arzneimittels Skyclarys (Stand: Februar 2025) entnommen.

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

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

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

Dosisanpassungen bei Begleittherapie

Die empfohlenen Dosierungen bei gleichzeitiger Anwendung von Omaveloxolon mit starken oder moderaten Cytochrom-P450 (CYP) 3A4-Inhibitoren oder –Induktoren sind in Tabelle 1-14 zusammengestellt (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Empfohlene Dosisanpassungen für Omaveloxolon bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren.

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

Ältere Patienten

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

Leberfunktionsstörung

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

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

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C) ist die Anwendung des Arzneimittels zu vermeiden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Kinder und Jugendliche*

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

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist zum Einnehmen.

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

Die Skyclarlys-Kapseln sollten im Ganzen geschluckt werden.

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungAminotransferasenanstieg

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Arzneimittelwechselwirkungen

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

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

Lipidwertanomalien

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

Anstieg des B-Typ natriuretischen Peptids (BNP)

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Gewichtsabnahme

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

Skyclarys ist mit einem Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Ausschlag verbunden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 51 Patienten, die 48 Wochen lang mit Skyclarys 150 mg/Tag behandelt wurden, traten Überempfindlichkeitsreaktionen sehr häufig auf ($\geq 1/10$). Alle Ereignisse waren nicht schwerwiegend und alle berichteten Ereignisse bei mit Omaveloxolon behandelten Patienten waren von leichter Ausprägung. Die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten betrug in der Omaveloxolon-Gruppe 135 Tage (Minimum: 3 Tage, Maximum: 360 Tage, Median: 95 Tage). Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Ausschlag wurden auch nach der Markteinführung und in anderen klinischen Studien berichtet. Nach der Markteinführung wurde ein schwerwiegender Fall von Arzneimittelüberempfindlichkeit berichtet. Alle Ereignisse, die in den anderen klinischen Studien berichtet wurden, waren hinsichtlich des Schweregrades leicht bis moderat. Wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, müssen gegebenenfalls

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

geeignete Behandlungsmaßnahmen eingeleitet werden. Die Patienten müssen über die Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeit informiert werden.

Skyclarys enthält Natrium

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Omaveloxolon*Starke oder moderate CYP3A4-Inhibitoren*

In einer klinischen Studie vergrößerte die gleichzeitige Anwendung von Skyclarys mit Itraconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, die Fläche unter der Kurve (AUC_{0-inf}) und die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) um das etwa 4- bzw. 3-Fache. In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden vergrößerte die gleichzeitige Anwendung von Verapamil (120 mg einmal täglich) die AUC und C_{max} um das 1,24- bzw. 1,28-Fache. Verapamil ist bekanntlich ein moderater CYP3A4-Inhibitor und ein Inhibitor des P-gp-Transporters. Wenn die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren unvermeidlich ist, ist eine Reduktion der Dosis von Skyclarys mit Überwachung des Patienten in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation). Beispiele für starke und moderate CYP3A4-Inhibitoren sind Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Ciprofloxacin, Ciclosporin, Fluconazol und Fluvoxamin.

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

Starke oder moderate CYP3A4-Induktoren

In einer klinischen Studie verringerte die gleichzeitige Anwendung von Omaveloxolon mit Efavirenz, einem moderaten CYP3A4-Induktor, die AUC_{0-inf} und die C_{max} um etwa 49 % bzw. 38 %. Aufgrund des potenziellen Wirksamkeitsverlusts sind Patienten, die mit Skyclarys behandelt werden, darauf hinzuweisen, während der Einnahme von Skyclarys die Anwendung starker oder moderater CYP3A4-Induktoren zu vermeiden, und es sollten nach Möglichkeit Alternativen in Erwägung gezogen werden. Beispiele für starke und moderate

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CYP3A4-Induktoren sind Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Rifampicin, Johanniskraut und Efavirenz.

Einfluss von Omaveloxolon auf andere Arzneimittel

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

Substrate von CYP3A4

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

Substrate von CYP2C8

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

Substrate von BCRP

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Skyclarys kann die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva herabsetzen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Patientinnen sind anzuweisen, die gleichzeitige Anwendung mit kombinierten hormonellen Kontrazeptiva (wie z. B. Pille, Verhütungspflaster,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vaginalring) zu vermeiden. Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, ist zu raten, während der gleichzeitigen Anwendung von Skyclarys und für 28 Tage nach dessen Absetzen eine alternative Verhütungsmethode (wie z. B. ein nicht-hormonelles Intrauterinsystem) oder zusätzlich eine nicht-hormonelle Verhütungsmethode (z. B. Kondome) anzuwenden.

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die in der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 51 mit Skyclarys 150 mg/Tag über 48 Wochen behandelten Patienten (mediane Exposition 0,92 Patientenjahre) beobachtet wurden, sind in Tabelle 1-15 nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

aufgeführt. Ausgewählte Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle 1-15 näher beschrieben.

Tabelle 1-15: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Grippe	Sehr häufig
	Harnwegsinfektion	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit, einschließlich Urtikaria und Ausschlag ^a	Sehr häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetit vermindert	Sehr häufig
	Hypertriglyzeridämie	Häufig
	Very Low Density Lipoprotein erhöht	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Schmerzen im Oropharynx	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Sehr häufig
	Diarrhoe	Sehr häufig
	Erbrechen	Sehr häufig
	Oberbauchschmerzen	Häufig
	Abdominalschmerz	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	ALT erhöht	Sehr häufig
	AST erhöht	Sehr häufig
	GGT erhöht	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Sehr häufig
	Muskelspasmen	Sehr häufig
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Dysmenorrhoe	Häufig

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeitskategorie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Sehr häufig
Untersuchungen	BNP erhöht ^b	Häufig
	Gewicht erniedrigt ^c	Sehr häufig
<p>a Nach Markteinführung wurden Fälle mit unbekannter Häufigkeit berichtet.</p> <p>b Basierend auf Laboruntersuchungen mit Werten > 200 pg/ml.</p> <p>c Basierend auf Gewichtsbestimmungen in der Klinik mit einem Gewichtsverlust von $\geq 5\%$ unter der Behandlung.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

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

Aminotransferasenanstiege

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

Bei den mit Skyclarys behandelten Patienten lag die Inzidenz von ALT- oder AST-Anstiegen $\geq 3 \times \text{ULN}$ während der Behandlung bei 29,4 %, wobei 15,7 % der Patienten Anstiege $\geq 5 \times \text{ULN}$ zeigten. Anstiege von $\geq 3 \times \text{ULN}$ waren im Allgemeinen vorübergehend und reversibel, wobei 80 % dieser Patienten innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen maximale Werte erreichten. Beim Abbruchbesuch zeigte keiner dieser Patienten ALT- oder AST-Anstiege $\geq 3 \times \text{ULN}$. Die Mittelwerte bildeten sich im Allgemeinen bei fortgesetzter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlung oder nach einer Unterbrechung der Behandlung in Richtung Ausgangswert zurück. Kein Patient hatte einen gleichzeitigen Anstieg des Gesamtbilirubins von $> 1,5 \times \text{ULN}$.

BNP-Anstieg

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

Lipidwertanomalien

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

Gewichtsabnahme

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ausgangsgewicht bei 32,4 % der mit Skyclarys behandelten Patienten im Vergleich zu 2,7 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet.

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen (siehe Angaben der Fachinformation).

Überdosierung

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