Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Omaveloxolon (Skyclarys™)

Biogen GmbH

Modul 3 A

Behandlung der Friedreich-Ataxie (FA) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren, die nicht mehr selbstständig gehen können

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

Stand: 01.07.2025

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **3**
Abbildungsverzeichnis **4**
Abkürzungsverzeichnis **5**
3 Modul 3 – allgemeine Informationen **8**
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie 10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung 23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 33
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 34
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 42
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 43
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 45
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 49
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 50
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 51
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 52
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 53
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation 53
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 64
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 65
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 65
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 68
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 68
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 68
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V 70
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 71

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben 72
3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6 73

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Gegenüberstellung verschiedener Skalen der Gehfähigkeit und allgemeiner Behinderung in FA 21
Tabelle 3-2: Prävalenz der FA in Europa 28
Tabelle 3-3: Bestimmung der FA-Prävalenz in Deutschland 29
Tabelle 3-4: Berechnung der Anzahl von Patient*innen in der Zielpopulation von Omaveloxolon 30
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 31
Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl von GKV-Patient*innen in der Zielpopulation von Omaveloxolon 31
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 32
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 42
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 43
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 44
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 46
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 47
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 48
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) 49
Tabelle 3-15: Empfohlene Dosisanpassungen für Omaveloxolon bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren 54
Tabelle 3-16: Nebenwirkungen 61
Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken 66
Tabelle 3-18: Zusammenfassung geplanter zusätzlicher Pharmakovigilanz-Aktivitäten 66
Tabelle 3-19: Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsaktivitäten nach Sicherheitsbedenken 67
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 70
Tabelle 3-21: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet 73

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Grafische Darstellung der Prävalenz der FA in Europa (nach Quellen aus Tabelle 3-2) 27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area Under the Curve
AVP	Apothekenabgabepreis
AWG	Anwendungsgebiete
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BNP	B-Typ Natriuretisches Peptid
BSC	Best-Supportive-Care
CKD	Chronic Kidney Disease
CSR	Clinical Study Report
CYP	Cytochrom-P450
DILI	Drug Induced Liver Injury
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EFACTS	European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FA	Friedreich-Ataxie
FACOMS	Friedreich Ataxia Clinical Outcome Measures Study
FARS	Friedreich Ataxia Rating Scale
FARSn	Neurological Friedreich Ataxia Rating Scale
FDS	Functional Disability Staging
FRDA	Friedreich-Ataxie
FXN	Frataxin
GAA	Guanin-Adenin-Adenin
GAA1	Kürzeres GAA-Allel im *FXN* Gen

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAP	Herstellerabgabepreis
HDL	High Density Lipoprotein
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LDL	Low Density Lipoprotein
LPFV	Last Patient First Visit
LPI	Last Patient In
MAH	Market Authorization Holder
mFARS	Modified Friedreich Ataxia Rating Scale
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MR-proANP	Midregional Pro-Atrial Natriuretic Peptide
MRT	Magnetresonanztomographie
NF-κB	Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells
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
PEG	Perkutane Endoskopische Gastrostomie
pg	Pikogramm
PIL	Patient Information Leaflet
PNS	Peripheres Nervensystem
PSUR	Periodic Safety Update Report
RCT	Randomized Controlled Trial
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
SARA	Scale for the Assessment and Rating of Ataxia

Abkürzung	**Bedeutung**
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

– Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)

– Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)

– Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

– Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)

– Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

Biogen wurde auf Basis der VerfO Kapitel 5 § 12 Nummer 2 aufgefordert, gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 ein neues vollständiges Dossier zum 01.07.2025 einzureichen [4].

Biogen erbringt den Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zVT Best Supportive Care (BSC). Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte

Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2022-B-214) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Omaveloxolon hat am 26. Oktober 2022 stattgefunden [5]. 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 [6].

Im Beratungsgespräch wurde unter Berücksichtigung der Tatsache, dass keine kausale Behandlungsoption verfügbar ist, folgende zVT 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 [5].

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 Physio- Therapie tätige Personen und Fachkräfte der Sozialarbeit. Der Therapiestandard spiegelt dieses breite Spektrum wider und beinhaltet individuelle palliative und symptomatische Maßnahmen [6-8]. 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 [7; 8].

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 [9].

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in diesem Abschnitt basieren auf den Zulassungsdokumenten [1; 3; 10; 11], der Fachinformation [2], der Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 26. Oktober 2022 [5], der Verfahrensordnung des G-BA, verschiedenen Leitlinien der FA [6-8] sowie dem Clinical Study Report (CSR) der Studie MOXIe Teil 2 [9].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2024. Omaveloxolon (Skyclarys™) EPAR Produktinformation, Stand: 04.03.2025.

2. Biogen Netherlands B.V. 2025. Fachinformation: Omaveloxolon (Skyclarys™) Stand: Februar 2025.

3. European Commission (EC) 2024. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 09.02.2024 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Skyclarys - Omaveloxolon" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Omaveloxolon (Skyclarys®) - Überschreitung der Umsatzgrenze von 30 Millionen Euro.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2022-B-214, Datum des Gespräches: 26.10.2022.

6. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2023. Ataxien des Erwachsenenalters. *AWMF online,* AWMF-Registernummer: 030/031.

7. Corben, L. A., Collins, V., Milne, S., Farmer, J., Musheno, A., Lynch, D., Subramony, S., Pandolfo, M., Schulz, J. B. & Lin, K. 2022. Clinical management guidelines for Friedreich ataxia: best practice in rare diseases. *Orphanet journal of rare diseases,* 17**,** 415.

8. Richardson, T. E., Kelly, H. N., Yu, A. E. & Simpkins, J. W. 2013. Therapeutic strategies in Friedreich's ataxia. *Brain research,* 1514**,** 91-7.

9. Reata Ireland, L. 2020. Clinical Study Report: A Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of RTA 408 in the Treatment of Friedreich’s Ataxia.

10. European Medicines Agency (EMA) 2024. Omaveloxolon (Skyclarys™) EPAR Public assessment report, Stand: 26.02.2024.

11. European Medicines Agency (EMA) 2018. Omaveloxolon Public summary of opinion on orphan designation; Stand: 16.05.2023.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

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

Die Friedreich-Ataxie (FA) ist eine erbliche, neurodegenerative Erkrankung mit stark verminderter Lebenserwartung und Lebensqualität sowie vielfältigen, schwerwiegenden Symptomen [1-4]. Durch akkumulierende oxidative Schäden kommt es primär zu neuronaler Degeneration [5-9]. 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 Guanin-Adenin-Adenin-(GAA)-Expansion im Frataxin-Gen (*FXN*) diagnostiziert [1; 2; 10; 11]. 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 [12-14]. Die Immobilisierung wird von Patient*innen als eines der einschneidendsten Erlebnisse der Erkrankung beschrieben [11]. Das Ausmaß der Gehbehinderung ist demnach ein entscheidender Maßstab für die FA-Krankheitsschwere.

Alltägliche Aktivitäten wie Gehen, Sitzen, Sprechen, Schlucken, Anziehen, Körperpflege und Kochen fallen Betroffenen zunehmend schwerer, bis sie nicht mehr (selbstständig) möglich sind. Patient*innen mit FA müssen lebenslang den zunehmenden Verlust ihrer Unabhängigkeit und Lebensqualität hinnehmen, während ihre Wahrnehmungsfähigkeit dabei weitgehend unverändert bleibt [2; 11].

Die Krankheit wird aufgrund des unsicheren Gangs und verwaschener Sprache von Unbeteiligten oft fehlinterpretiert, als Betrunkensein oder Drogeneinfluss [11]. FA-Patient*innen erleben aufgrund dessen oft krankheitsbezogene Diskriminierung und werden auf diese Weise zusätzlich zu ihren physischen Einschränkungen sozial ausgegrenzt [11]. Besondere Übergänge und Situationen, die sich erheblich auf das Selbstwertgefühl, das Sozialleben und die Zukunftsplanung auswirken, sind das Bemerken neuer Symptome, die wachsende Angst vor Stürzen und die Veränderungen des Mobilitätsstatus, z.B. der Verlust der selbstständigen Gehfähigkeit [15].

Die FA führt unausweichlich zur Abhängigkeit der betroffenen Patient*innen von einer Pflegeperson. Bei den Pflegepersonen handelt es sich häufig um Familienangehörige, die die psychische und finanzielle Belastung der Pflege tragen müssen [16]. In einer direkten Befragung von 145 Patient*innen mit FA und Pflegepersonen zu den Auswirkungen der Symptome der Erkrankung auf das tägliche Leben und die Lebensqualität gab die Mehrheit der Befragten an, dass der zunehmende Verlust der Unabhängigkeit durch Symptome wie die Einschränkung der Haltungsstabilität, der Koordinationsfähigkeit und Feinmotorik, sowie der Fähigkeit zu sprechen für sie eine der größten Belastungen darstellt. Die Patient*innen berichteten von Verzweiflung und Hoffnungslosigkeit darüber, dass sie nicht in der Lage sind, ein normales Leben zu führen, sich stets in Abhängigkeitsverhältnissen befinden und dass sie unter der Angst vor dem allgegenwärtigen und derzeit unaufhaltsamen Fortschreiten ihrer Erkrankung leiden [11].

Die Prognose zur Mortalität für Patient*innen mit FA ist schlecht. Das mittlere Sterbealter liegt bei 37 Jahren [10; 17]. Die Lebenserwartung von Patient*innen mit FA korreliert dabei weitestgehend mit dem Alter des Krankheitsausbruchs [4; 6; 10; 17]. Jüngere Patient*innen mit einer höheren GAA-Repeat-Länge im kürzeren Allel (GAA1) sind in ihrer Krankheit schneller progredient und versterben häufiger an den Folgen einer fortgeschrittenen kardialen Dysfunktion [4; 17; 18]. Weitere häufige Todesursachen sind Aspiration, Pneumonie und Folgen eines Diabetes mellitus [19].

Mitochondriale Dysfunktion, Eisenakkumulation und oxidativer Stress bestimmen die Pathophysiologie der Erkrankung

FA entsteht durch autosomal-rezessiv vererbte Defekte im Gen *FXN*, das für Frataxin (FXN) kodiert, ein kleines, weitgehend mitochondriales Protein [20]. Patient*innen weisen zwei krankheitsassoziierte Allele von *FXN* auf: Diese enthalten lange, sich wiederholende GAA-Trinukleotide (Repeat-Expansionen) im ersten Intron, die sich negativ auf die transkriptionelle Expression und damit die Proteinsynthese von FXN auswirken [20; 21]. Während die Länge der GAA-Trinukleotid-Wiederholungen im gesunden Zustand üblicherweise zwischen 6 und 32 Kopien liegt, weisen FA-assoziierte Allele in der Regel zwischen 200 und 1.700 dieser Wiederholungen auf [17; 21].

Zentral in der Pathogenese der FA ist die reduzierte Aktivität des Transkriptionsfaktors Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (NRF2) [22; 23]. Die wichtigsten Funktionen von NRF2 bestehen in der Aufrechterhaltung der Eisenhomöostase der Zellen, Hemmung proinflammatorischer Proteine (bspw. Nuclear factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells (NF-κB)) und der Steuerung von antioxidativen Prozessen, d.h. insgesamt der Reduzierung von oxidativem Stress [5; 9; 24]. Es konnte gezeigt werden, dass ein Mangel an FXN einen NRF2-Mangel auf transkriptioneller und Proteinebene bewirkt [5; 23; 25]. Die für FA charakteristisch reduzierte Aktivität von NRF2 verstärkt daher die Sensitivität und Vulnerabilität der Zellen für den bereits durch den direkten FXN-Mangel verursachten oxidativen Stress zusätzlich [24]. Das auf FXN- und NRF2-Mangel basierende chronische Zusammenspiel aus mitochondrialer Dysfunktion, Eisenakkumulation und oxidativem Stress führt somit zu der für die FA charakteristischen, progredienten zellulären Degeneration und

folglich zu typischen Symptomen wie einer sich stetig verschlechternden Ataxie, Kardiomyopathie oder Diabetes mellitus [26; 27].

Von dieser Degeneration sind vor allem mitochondrienreiche Gewebe betroffen, in welchen unter physiologischen Bedingungen FXN erhöht exprimiert ist [28; 29]. Zu diesen Geweben zählen Teile des zentralen Nervensystems (ZNS) wie die posterioren Säulen, die spinozerebellären und die kortikospinalen Bahnen des Rückenmarks, der Nucleus gracilis, der Nucleus coneatus, der Nucleus dorsalis und der Nucleus dentatus, sowie Teile des peripheren Nervensystems (PNS) wie periphere sensorische Nerven und dorsale Wurzelganglien [8].

Dieser meist schon im Kindesalter beginnende Verfall neuronaler Funktionen führt u. a. zu einem Mangel an sensorischen Signalen für das Kleinhirn, dem Teil des Gehirns, welcher die Ausführung und Planung willkürlicher Bewegungen steuert. Durch die Störung des propriozeptiven Signalweges gehen verschiedene Empfindungen und Reflexe verloren, und so kommt es zu einer gestörten Wahrnehmung des eigenen Körpers und dessen Lage im Raum. Die Stellung von Kopf, Rumpf und Gliedmaßen zueinander sowie deren Bewegung mitsamt dem Empfinden für Schwere, Spannung, Kraft und Geschwindigkeit können nicht mehr korrekt interpretiert werden [23]. Weitere Gewebe, die von den degenerativen Prozessen der FA betroffen sind, umfassen Pankreas, Leber, Herz und Skelettmuskulatur [21]. Durch die fortschreitende Schädigung der Zellen in den genannten Geweben, ergibt sich der für FA charakteristische, multisystemische Symptomkomplex.

Die Frühsymptome sind oftmals nicht spezifisch für die Friedreich-Ataxie und erschweren bzw. verzögern die Diagnose häufig

Da die Krankheit sehr selten ist und die typischen Anfangssymptome wie etwa ein unsicherer Gang leicht fehlinterpretiert oder sogar als temporär bzw. unbedenklich eingestuft werden können, dauert es oft mehrere Jahre bis zu einer endgültigen Diagnose über einen molekulargenetischen Mutationsnachweis. Im Mittel beträgt die Zeit vom ersten Auftreten der Symptome bis zur Diagnose 3 Jahre [30]. In der Regel treten die Symptome bei FA erstmals im Kindesalter zwischen dem 5. und 20. Lebensjahr auf, retrospektiv identifizieren viele Eltern Symptome aber auch schon vor dem 5. Lebensjahr. Das Alter bei Feststellung der Diagnose liegt durchschnittlich zwischen 10 und 15 Jahren [2; 31; 32]. Eine frühe erste Manifestation der Symptome ist mit einem schnelleren Fortschreiten assoziiert [10; 19; 33].

Der Verdacht auf FA wird typischerweise aufgrund der Gang- und Koordinationsstörungen geäußert und ggf. bereits durch eine Familienanamnese erhärtet [2; 30]. Nichtneurologische Symptome, wie Kardiomyopathie oder Skoliose, können dabei aber auch den motorischen Symptomen um einige Jahre vorausgehen, was ebenfalls zu einer Verzögerung der Diagnose der FA beitragen kann [2; 17].

Die FA verläuft immer progressiv, mit einer komplexen, schweren sowie einschränkenden Symptomatik

Die Geschwindigkeit der Progression bei der FA hängt von mehreren Faktoren ab. Die zwei prominentesten identifizierten Faktoren sind das Alter zu Beginn der Krankheit und die Länge der GAA1-Repeats [1; 2; 12; 20]. Beide Faktoren sind eng miteinander verbunden,

Patient*innen mit einem früheren Krankheitsbeginn weisen tendenziell auch eine erhöhte GAA1-Repeat-Länge auf [2; 34; 35].

Es ist ebenso wichtig, auch Populationen in unterschiedlichen Stadien ihrer persönlichen Krankheitsgeschichte zu untersuchen, die aber auch von prognostischen Faktoren beeinflusst wird. Da sich in der FA vorwiegend eine Ataxie der unteren Extremitäten zeigt, ist der Gehfähigkeit damit ein besonderer Stellenwert in der Krankheitslast zuzumessen. In der Studie MOXIe Teil 2 wird diese Population mit besonderer Krankheitslast durch den leicht festzustellenden „Gait"-Score der modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) anhand der Einschränkung der Gehfähigkeit identifiziert (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1) [33; 36].

Dem Parameter Gehfähigkeit kommt daher zusammen mit der Länge der GAA1-Repeats und dem Alter bei Krankheitsbeginn eine elementare Bedeutung zu, sowohl bei der Bestimmung des ataktischen Kernsymptoms als auch bei der Prognosestellung. Dies bestätigen Korrelationsanalysen von Patel et al. (2016) welche den ataktischen Schweregrad, gemessen mit einer generellen Behinderungsskala, mit der Gesamt-Funktionalität (mFARS) sowie anderen Messgrößen zur FA-Dysfunktionalität bzw. Leistungsparametern (Kontrast-Sehschärfe, 9-Hole-Peg-Test (9-HPT), Timed 25 Foot Walk (T25-FW), summierte Z-Scores [9-HPT/T25-FWT/Sehschärfe]) in Verbindung bringen ($p < 0{,}0001$) [33; 36; 37].

Skoliose, Pes cavus und Pes equinovarus sind die häufigsten orthopädischen Merkmale der Friedreich-Ataxie

FA-Patient*innen sind oftmals von Skelettanomalien wie Skoliose und Fußfehlbildungen betroffen. Häufig ist hierbei ein Pes cavus (Hohlfuß) oder Pes equinovarus (Klumpfuß), welche jeweils zu erheblichen Schmerzen sowie zusätzlichen Schwierigkeiten beim Stehen und Laufen führen können [2; 38]. Der Pes cavus bspw. ist durch ein übermäßig stark ausgeprägtes Längsgewölbe des Fußes charakterisiert, und tritt in vielen unterschiedlichen Ausprägungen von minimal bis schwer in bis zu 90 % der Patient*innen auf [19; 39]. Besonders bei schweren Formen des Pes cavus weisen Betroffene eine signifikante Verringerung ihrer Fuß-Belastungsfläche und einen erhöhten Druck im Bereich des Vorderfußes auf [40]. Dementsprechend kann die Mobilität bei Patient*innen mit Pes cavus durch den anatomisch-bedingten Nachteil einer reduzierten oder veränderten Auflagefläche beeinträchtigt werden [40; 41].

Es kommt außerdem bei schweren Ausprägungen vermehrt zu Fußschmerzen [42]. Die Symptome eines schweren Pes cavus umfassen bzw. sind assoziiert mit Vorfuß-Metatarsal-Schmerzen, Schmerzen an der Ferse und unter der Sesambeinregion, schmerzhaften Schwielen, Sprunggelenksarthritis, Achillessehnenentzündung, Passformproblemen bei Schuhen, lateraler Instabilität des Sprunggelenks, Stressfrakturen der unteren Extremitäten, Knieschmerzen, Tractus-iliotibialis-Syndrom und Osteoarthritis in der Hüfte [42].

Die Entwicklung eines schweren Pes cavus durch FA ist ein irreversibler Prozess. Während anfängliche Stadien noch mit Orthesen und Krankengymnastik ausgleichbar sind, steht in schwereren Stadien mit Versteifung nur noch eine Operation des Fußes zur Verfügung [43].

Diese Operationen werden nur sehr selten durchgeführt, da sie sehr herausfordernd und aufgrund der individuellen anatomischen Besonderheiten der Patient*innen von variablem Erfolg sind. Zudem bringen sie ihre eigenen Langzeitrisiken wie beispielsweise Osteoarthritis mit sich [43]. Zu den grundlegend eingeschränkten langfristigen Erfolgschancen einer Operation kommen die für FA typischen Komorbiditäten wie Kardiomyopathie, Skoliose, Diabetes mellitus und kompromittierte Lungenfunktion hinzu, die eine sorgfältige Abwägung zwischen Nutzen und Risiko eines Eingriffs erfordern [20; 44].

Zur Differenzierung der unterschiedlichen Schweregrade des Pes Cavus gibt es keine einheitlich messbaren Kriterien. Die einzelnen Formen und Schweregrade des Pes Cavus gehen fließend ineinander über. Nach Beratung mit einem internationalen Experten zur Friedreich-Ataxie, Dr. David Lynch, wurde im Rahmen der Zulassungsstudie für Omaveloxolon, der Taschenlampenspalttest zur Diagnose einer schweren Ausprägung des Pes cavus gewählt [45]. Bei diesem Test wird der Fuß von medial nach lateral von einer am Boden liegenden Taschenlampe durchleuchtet. Wenn das Licht der Lampe unterhalb des Fußgewölbes durchscheint und lateral zu sehen ist, wird die Ausprägung der Fußwölbung als stark ausgeprägter Pes Cavus definiert. Dieser Test basiert auf einer konservativen Pes cavus Definition, die nur die schwerste Form der Hohlfußausprägung umfasst, bei denen der Fuß keinen durchgängigen Kontakt zum Boden mehr besitzt. Aufgrund der sehr einfachen, praxisnahen Handhabung und fehlerfreien Interpretierbarkeit kann dieser Test zur Differenzierung schwerer Pes Cavus- Ausprägungen genutzt werden [31].

Der natürliche Krankheitsverlauf der Friedreich-Ataxie ist in der Friedreich Ataxia Clinical Outcome Measures Study (FACOMS) und European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS) umfangreich untersucht

Von besonderer Relevanz in der FA sind die beiden internationalen Kohortenstudien FACOMS und EFACTS, welche seit über 20 Jahren kontinuierlich den Krankheitsverlauf bei Patient*innen mit FA erheben – derzeit von 1.250 Patient*innen in der FACOMS bzw. um die 600 Patient*innen in der EFACTS [12; 33; 46; 47]. Die in diesen Studien erhobenen Daten liefern belastbare Aussagen etwa in Bezug auf klinische Charakteristika der Patient*innen und zum natürlichen Verlauf der Erkrankung, und sind insbesondere vor dem Hintergrund der Seltenheit der FA von besonderer Bedeutung. So wurde u. a. die jährliche Progressionsrate bereits anhand von neurologischen Outcomes quantitativ charakterisiert und untersucht, welche Faktoren den Zeitpunkt bestimmen, zu dem die Patient*innen ihre selbstständige Gehfähigkeit und Selbstständigkeit im Alltag verlieren [12; 33; 48; 49].

Als zentrale Ergebnisgröße für das Fortschreiten der Erkrankung wurde in der FACOMS die Veränderung in der mFARS betrachtet, um insbesondere den jährlichen Progress dieser unaufhaltsam voranschreitenden Erkrankung abbilden zu können. Die Studie zeigt, dass die eingeschlossenen Patient*innen sich gegenüber dem Ausgangswert über 5 Jahre im Mittel um 1,9 von 93 Punkten auf der mFARS pro Jahr verschlechterten (= Anstieg der Punktzahl). Eine Erhöhung um bereits einen Punkt auf der mFARS zeigt dabei bereits eine bedeutsame und spürbar stärkere Beeinträchtigung für die Patient*innen. Die Verschlechterung im Bereich „Lower Limb Coordination" oder „Upright Stability" um einen Punkt der Skala, kann z. B. den

Verlust der Fähigkeit, selbstständig zu gehen oder zu stehen bedeuten, was letztlich dazu führt, dass Patient*innen sich ohne Mobilitätshilfe oder Begleitperson nicht mehr fortbewegen können (siehe Modul 4.2.5) [33; 36].

Bei einer patientenorientierten Tagung zur Medikamentenentwicklung für FA im Jahr 2017 äußerten Patient*innen, dass der Erhalt der Unabhängigkeit neben der Verlangsamung oder dem Aufhalten des Krankheitsverlaufs eines der wichtigsten Therapieziele ist. Patient*innen gaben an, dass Gleichgewicht bzw. Gang, Koordination der oberen Gliedmaßen, manuelle Geschicklichkeit sowie Fatigue als Hauptsymptome am meisten zum Verlust der Unabhängigkeit beitragen [11].

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

Eine Studie publiziert durch die American Physical Therapy Association analysierte verschiedene alltagsrelevante Parameter hereditärer Ataxien nach dem Status der Gehfähigkeit, wobei die Population in selbstständig (ohne Mobilitätshilfe) und abhängig (Nutzung von Gehstöcken, Krücken oder Rollatoren, etc.) gehende Menschen mit FA aufgeteilt wurde [50]. Zwischen den Gruppen waren Charakteristika wie Alter, Zeitpunkt der Diagnose, Zeit seit dem Beginn der Symptome und kognitive Einschränkung ausgeglichen, da die Fragestellung den Unterschied zwischen selbstständig gehend und nicht selbstständig gehend einschätzen wollte [50]. Selbstständig laufende Personen zeigten weniger Beeinträchtigung durch die zerebelläre Erkrankung, höhere Lebensqualität und Unabhängigkeit, eine erhaltene Propriozeption, sowie eine stärkere Hand- und Zangengriffkraft in beiden oberen Gliedmaßen zusätzlich zu einer größeren Geschicklichkeit und Funktionalität der oberen Gliedmaßen als die Gruppe die auf Mobilitätshilfe angewiesen war [50]. Geschwindigkeiten konnten in dieser Gruppe besser angepasst werden und es bestand ein besseres allgemeines und dynamisches Gleichgewicht als in der von Mobilitätshilfen abhängigen Gruppe [50].

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 [12]. 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 [2; 19]. 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 [2; 10].

Dieser Prozess verläuft schleichend aber stetig über Jahre [12]. Dabei beträgt die durchschnittliche Zeitspanne bis zum Verlust des selbstständigen Gangs (ohne Mobilitätshilfe) etwa 8 Jahre ab dem Krankheitsbeginn [51]. Der Übergang zur Rollstuhlnutzung erfolgt in der Regel nach 11 bis 14 Jahren [2; 51].

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 [2; 48]. Bei

gehfähigen Patient*innen, die mindestens leichte Unterstützung beim Gehen benötigen (Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA) Gait-Item ≥ 5, siehe Tabelle 3-1), besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit (80 %), dass sie innerhalb von zwei Jahren ihre Gehfähigkeit verlieren [52]. 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 [12].

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 [11]. 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 [11].

Das Item „Gait“ der mFARS stellt den graduellen Verlust der Gehfähigkeit als Leitsymptom der FA im Konsens mit weiteren Klassifizierungen adäquat dar

In klinischen Studien kann der graduelle Verlust der Gehfähigkeit, von nur minimal eingeschränktem Gang, über den Verlust des selbstständigen Gehens bis hin zu schwerer Beeinträchtigung und schließlich Rollstuhlnutzung über das Item E7 „Gait“ (Gang) der Subskala E (Upright Stability) der mFARS abgebildet werden [34; 35; 51]. Die Patientenrelevanz des selbstständigen Gehens ist vom G-BA bereits in vorherigen Verfahren benannt worden [53]. Außerdem wurde die mFARS in der ersten Nutzenbewertung von Omaveloxolon als validiert und patientenrelevant bewertet [54]. Die Bewertung der Gehfähigkeit korreliert dabei mit allen Items der mFARS und verfügt über klar definierte Kategorien (0-5), um die Einschränkungen im Gehen zu beurteilen. Diese sind in Tabelle 3-1 dargestellt und werden dort mit anderen Skalen zur Einschätzung der Gehfähigkeit verglichen [35].

Die Einteilung in Schweregrade des FA-Progresses anhand der Gehfähigkeit wird in verschiedenen Publikationen vorgenommen und ist in der Indikation als patientenrelevant anzusehen [13; 35-37; 55]. Hierzu können verschiedene Skalen herangezogen werden, welche sich jedoch in der Beurteilung des Leitsymptoms stark ähneln (siehe Tabelle 3-1). Die Skalen schätzen die Krankheitslast sowie die damit zusammenhängende Unabhängigkeit im Alltag ein.

Tabelle 3-1: Gegenüberstellung verschiedener Skalen der Gehfähigkeit und allgemeiner Behinderung in FA

mFARS Item E7 „Gait“ der Subskala E „Upright Stability“ [35]	**SARA** Domäne 1 „Gait“ [55]	**Disability stage** verwendet in der EFACTS [13]	**Functional Disability Staging (FDS)** Aus Subramony 2005, modifiziert nach Lynch 2006; halbe Punkte möglich [36; 37]
Kategorien, in denen selbstständiges Gehen möglich ist			
0: Normal	0: Normal, keine Schwierigkeiten beim Gehen, Wenden und im Tandemgang[1] (bis zu ein Fehltritt erlaubt)	1: Keine funktionelle Behinderung, aber Anzeichen während des Tests	0: Normal
1: Leichte Ataxie/Schwanken/Schwierigkeiten beim Drehen; kein Gehstock/keine andere Unterstützung erforderlich, um sicher zu gehen	1: Leichte Schwierigkeiten, nur sichtbar beim Gehen von 10 aufeinanderfolgenden Schritten im Tandemgang	2: Mild, kann rennen, gehen unbegrenzt möglich	1: Minimale Anzeichen sind durch ärztliches Fachpersonal in der Untersuchung erkennbar. Kann rennen oder hüpfen ohne Balanceverlust. Keine Behinderung.
2: Geht mit deutlicher Ataxie; möglicherweise zeitweises Abstützen notwendig oder eine Begleitperson muss aus Sicherheitsgründen mitgehen	2: Deutlich abnormal, Tandemgang über mehr als 10 Schritte nicht möglich	3: Moderat, kann nicht rennen, eingeschränktes Gehen ohne Mobilitätshilfe	2: Symptome erkennbar, auch durch Betroffene, aber immer noch mild. Kann nicht rennen oder hüpfen ohne Balanceverlust. Ist körperlich in der Lage ein unabhängiges Leben zu führen, aber bestimmte Aktivitäten des täglichen Lebens sind möglicherweise eingeschränkt. Minimale Behinderung.
	3: Erhebliches Schwanken, Schwierigkeiten bei halben Drehungen, aber ohne Abstützen		
	4: Deutliches Schwanken, zeitweise Abstützen an der Wand erforderlich		
Kategorien, in denen eine Mobilitätshilfe notwendig ist			
3: Moderate Ataxie/Schwanken/Schwierigkeiten beim Drehen; zum sicheren Gehen ist ein Gehstock erforderlich oder das Festhalten mit einer Hand an einer Begleitperson	5: Schweres Schwanken, dauerhafte Unterstützung durch einen Gehstock oder leichte Unterstützung durch einen Arm erforderlich.	4: Schwer, Gehen mit einem Gehstock	3: Symptome sind offensichtlich und signifikant. Regelmäßiges oder wiederkehrendes Abstützen an Wänden oder Möbeln, oder das Benutzen eines Gehstocks ist notwendig zur Stabilisierung oder zum Gehen. Milde Behinderung.[2]
4: Schwere Ataxie/Schwanken; Gehhilfe oder beide Hände einer	6: Gehen über > 10 Meter nur mit starker Unterstützung möglich (zwei spezielle	5: Gehen mit zwei Gehstöcken	4: Zum Gehen wird ein Rollator, Krücken oder zwei Gehstöcke benötigt, oder andere Hilfen wie

mFARS Item E7 „Gait“ der Subskala E „Upright Stability“ [35]	**SARA** Domäne 1 „Gait“ [55]	**Disability stage** verwendet in der EFACTS [13]	**Functional Disability Staging (FDS)** Aus Subramony 2005, modifiziert nach Lynch 2006; halbe Punkte möglich [36; 37]
Begleitperson erforderlich	Gehstöcke, Rollator oder Begleitperson)		Assistenzhunde. Verschiedene Aktivitäten des täglichen Lebens sind möglich. Moderate Behinderung.
	7: Gehen über < 10 Meter nur mit starker Unterstützung möglich (zwei spezielle Gehstöcke, Rollator oder Begleitperson)		
Gehen nicht mehr möglich			
5: Kann auch mit Unterstützung nicht gehen (auf den Rollstuhl angewiesen)	8: Kann auch mit Unterstützung nicht gehen	6: Kann nicht gehen, auf den Rollstuhl angewiesen	5: Auf einen Rollstuhl angewiesen, kann diesen aber bedienen. Einige Aktivitäten des täglichen Lebens, die kein Stehen oder Gehen voraussetzen, sind möglich. Schwere Behinderung.
		7: An das Bett gebunden	6: An Rollstuhl oder Bett gebunden, mit vollständiger Abhängigkeit für alle Aktivitäten des täglichen Lebens. Vollständige Behinderung.
1: Beim Tandemgang wird in einer Linie ein Fuß direkt vor den anderen gesetzt. Siehe auch „Seiltänzergang“. 2: Viele Patient*innen zögern die Verwendung eines Gehstocks hinaus, indem offene Plätze oder weitläufige Räume vermieden werden und laufen mithilfe der Unterstützung durch Wände/Mitmenschen/etc. Diese Patient*innen werden der Stufe 3 zugeordnet. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

In einer Analyse der FACOMS von Rummey *et al.* aus dem Jahr 2020 konnte eine hohe Überschneidung zwischen den Stufen des Items „Gait“ und den Schweregraden der FDS gezeigt werden [12]. Damit repräsentiert die Gehfähigkeit eine gute Einschätzungsmöglichkeit des Schweregrades der vorliegenden FA-Erkrankung und der akuten Behinderung im Alltag.

Der Zusammenhang von früherem Krankheitsbeginn, größerer Anzahl von GAA-Repeats im *FXN*-Gen, schneller Progression und damit auch einem früheren Verlust der selbstständigen Gehfähigkeit ist in den beiden großen, unabhängigen natürlichen Verlaufsstudien (FACOMS, EFACTS) hinreichend belegt worden [12; 48; 52]. Die Bestimmung der selbstständigen Gehfähigkeit ist eine geeignete, spürbare und klinisch einfach bestimmbare Eigenschaft, um eine stark betroffene Population zu identifizieren.

Eine Analyse signifikanter Überlebensprädiktoren auf Basis der europäischen, natürlichen Verlaufsstudie EFACTS konnte neben dem Vorliegen von Arrhythmien und Diabetes mellitus den Grad der Behinderung als wichtigen neurologischen Prädiktor für das Überleben identifizieren [13]. Dieser Grad wurde über die *Disability stage* festgestellt, welche die Gehfähigkeit sowie die Art der Mobilitätshilfe, in einer vergleichbaren Art und Weise wie der „Gait"-Score, bewertet (siehe Tabelle 3-1) [13].

Degenerative Schäden im gesamten Körper führen zum komplexen und multisystemischen Gesamtbild der Friedreich-Ataxie. Zusätzlich zu den ataktischen Symptomen der FA kommen im zeitlichen Verlauf vor allem Muskelschwäche, langsame Bewegungen und Spastizität hinzu [3-5]. Mit dem Fortschreiten der Krankheit kommt es so zu einer progredienten Einschränkung durch die fortschreitende Ataxie, abnehmende selbstständige Gehfähigkeit, Koordinationsschwierigkeiten der oberen und unteren Extremitäten, mangelnde aufrechte Stabilität, Spastizität, bulbäre und sensorische Neuropathien, Kardiomyopathie, Diabetes mellitus und orthopädische Beschwerden, wie etwa Skoliose, Pes cavus oder Pes equinovarus [2; 20; 56]. Auch wenn die FA grundsätzlich langsam verläuft, verkürzt sie das Leben der Patient*innen erheblich und führt zum frühzeitigen Tod durch Kardiomyopathien, den Folgen eines Diabetes mellitus, Aspirationen und Pneumonien [4; 17-19].

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß dem in der Produktinformation angegebenen Anwendungsgebiet (AWG) wird Omaveloxolon (Skyclarys) zur Behandlung der Friedreich-Ataxie (FA) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren angewendet [57].

Die Patientenpopulation des vorgelegten Dossiers entspricht der Zielpopulation gemäß der Zulassung von Omaveloxolon (Skyclarys) [57]. Die Erkrankung tritt bei Frauen und Männern gleich häufig auf [2].

Die Zielpopulationen der Module A bzw. B umfassen die folgenden Patient*innen:

- **AWG A:** Patient*innen, die nicht mehr selbstständig gehen können und auf Mobilitätshilfen wie Gehstöcke, Begleitpersonen, Krücken, Rollatoren oder Rollstühle angewiesen sind. Dieser Schweregrad entspricht einem Gait-Score auf der mFARS von > 2

- **AWG B:** Patient*innen, die noch selbstständig gehen können und nicht zwingend eine Mobilitätshilfe zur Fortbewegung benötigen. Dieser Schweregrad entspricht einem Gait-Score auf der mFARS von ≤ 2

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte

Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

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

Es stehen derzeit außer Skyclarys 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.

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 [20]. Zusätzlich erhalten die Betroffenen Mobilitätshilfen, sobald es ihr Zustand erfordert [17; 20; 58].

Die internationale Leitlinie empfiehlt für ambulante FA-Patient*innen (mit und ohne Mobilitätshilfe) eine regelmäßige aber mindestens jährliche Überwachung der Gehfähigkeit sowie der zugrundeliegenden Faktoren der Mobilitätseinschränkung, wie bspw. Balance, Muskelstärke, Angst vor dem Fallen oder die Spastizität der unteren Gliedmaßen [20]. Bei ambulanten Patient*innen sollte das Ziel sein, Gleichgewicht und das Gangbild zu verbessern, wodurch Stürze und Inaktivität verhindert werden können, da Inaktivität, beispielsweise bei Rollstuhlnutzung, und die Dauer der Vollzeit-Rollstuhlnutzung sich als wichtige Indikatoren für schwere Deformitäten erwiesen haben, die eine Intervention erfordern [59].

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 [58; 60]. 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 [10; 11; 17].

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 [57].

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 4.4) [31; 32].

Für Patient*innen, die nicht mehr selbstständig und nicht mehr ohne Mobilitätshilfen gehen können (Gait-Score >2) 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 (Open-Label Extension, OLE) MOXIe OLE für die Gesamtpopulation bestätigt. Patient*innen und Studienpersonal blieben weiterhin verblindet gegenüber den Zuweisungen zu Placebo und Omaveloxolon in Teil 1 und Teil 2 [32]. Ein Vergleich der frühen (ehemaliger Omaveloxolon-Arm) und späten (ehemaliger Placebo-Arm) Omaveloxolon-Gabe konnte zudem zeigen, dass der positive Behandlungseffekt über die Dauer der MOXIe Teil 2 hinaus erhalten bleibt und von Patient*innen, welche erst später (48 Wochen) mit der Behandlung beginnen, nicht mehr im selben Ausmaß aufgeholt werden kann [32]. Weitere Analysen auf Basis der OLE im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf mittels eines *Propensity Score Matchings* zur FACOMS, zeigen einen deutlichen Unterschied in der Geschwindigkeit der Krankheitsprogression [46]. Unter Anwendung eines multivarianten linearen Modells, und Berücksichtigung der relevanten Einflussfaktoren der FA, zusätzlich zu der möglichen Therapieabbruchsrate unter Omaveloxolon, wird 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 [61].

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

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in

anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Friedreich-Ataxie (FA) zählt zu den seltenen Erkrankungen [30]. Gleichzeitig ist die FA die häufigste Form unter den erblichen Ataxien in Europa, von der hauptsächlich weiße Menschen betroffen sind [20]. Aufgrund der autosomal-rezessiven Vererbung der FA kommt es beim Auftreten der Erkrankung nicht zu geschlechtsspezifischen Unterschieden. Zudem gibt es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Patient*innen in Bezug auf das Alter bei Erkrankungsbeginn [2]. Zur Herleitung der Prävalenz von FA in Deutschland wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Wenngleich weltweite (FACOMS) und europaweite (EFACTS) Register zur Erfassung von FA-Patient*innen existieren, wird das Auftreten der Erkrankung in Deutschland aktuell nicht vollumfänglich systematisch erfasst [1; 33]. Eine rein auf deutschen Registerdaten basierende Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ist entsprechend nicht möglich.

Prävalenz in Europa

Eine Übersicht der Prävalenzangaben aus der Literatur ist in Tabelle 3-2 dargestellt. Eine exakte Angabe zur Prävalenz in Europa ist nicht möglich, vielmehr legt die verfügbare Literatur einen Prävalenzgradienten innerhalb von Europa nahe [62]. Die höchsten Prävalenzen finden sich demnach in West- und Südeuropa (Spanien: 0,8 - 1 in 20.000; Italien: 1,07 - 2,1 in 100.000; Irland: 1 in 23.000), wohingegen die niedrigsten Prävalenzen in Nord- und Osteuropa bestehen (Schweden: 1 in 420.000; Norwegen: 0,15 - 0,97 in 100.000; Polen: 1 in 250.000). Die genauen Ursachen hierfür sind unklar. Es wird jedoch vermutet, dass die für FA ursächlichen Mutationen ursprünglich durch frühzeitliche Bevölkerungsbewegungen entlang des heutigen Prävalenzgradienten verbreitet wurden [62].

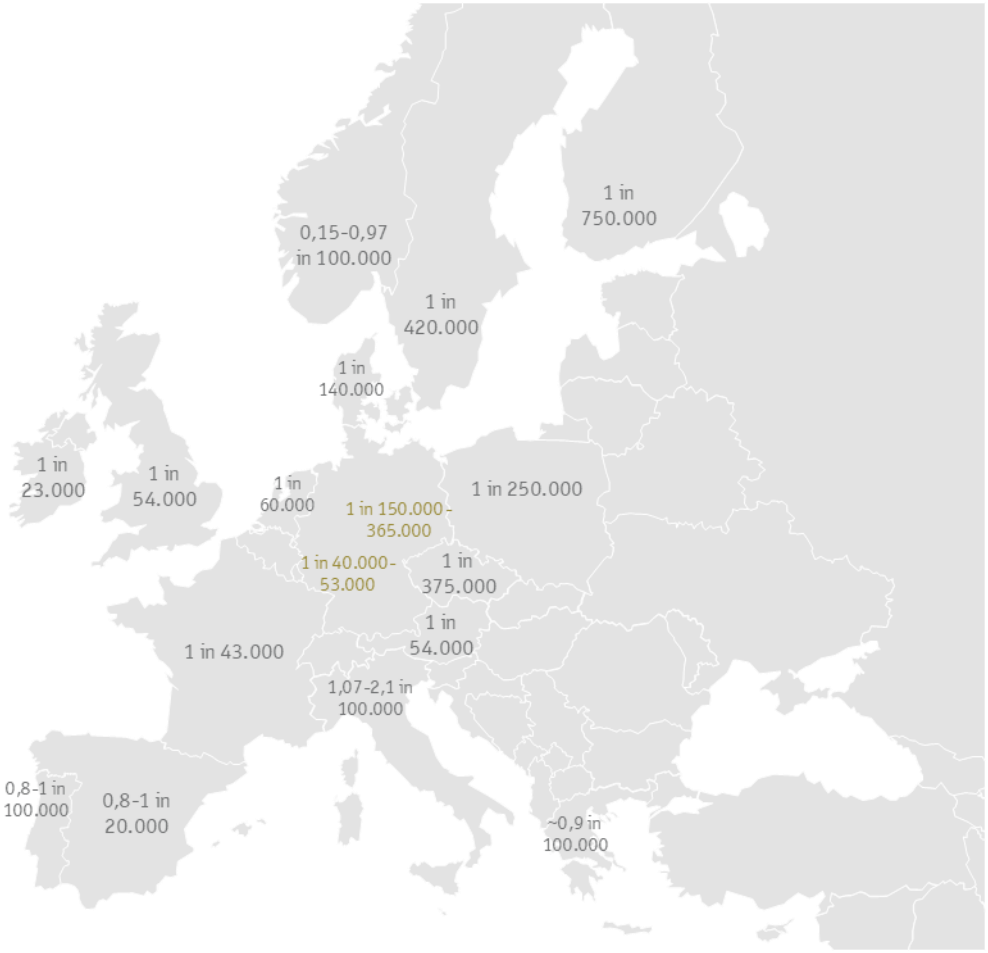

Abbildung 3-1: Grafische Darstellung der Prävalenz der FA in Europa (nach Quellen aus Tabelle 3-2)

Tabelle 3-2: Prävalenz der FA in Europa

Land/Region	**Berichtete Prävalenz**	**Referenzen**
Deutschland	1 in 40.000 bis 53.000 (Südwestdeutschland)	Vankan et al. 2013 [62]
	1 in 47.000 (Westdeutschland)	Epplen et al. 1997 [63]
	1 in 150.000 bis 365.000 (Nordostdeutschland)	Vankan et al. 2013 [62]
Österreich	1 in 54.000	Vankan et al. 2013 [62]
Frankreich	1 in 43.000	Cossee et al. 1997 [64]
Niederlande	1 in 60.000	Vankan et al. 2013 [62]
Italien	1,07 - 2,1 in 100.000	Buesch et al. 2022, Romano et al. 2022 [16; 65]
Polen	1 in 250.000	Vankan et al. 2013 [62]
Spanien	0,8 - 1 in 20.000	Polo et al. 1991 [66]; Lopez-Arlandis et al. 1995 [67]
Portugal	0,8 - 1 in 100.000	Coutinho et al. 2013 [68]; Vankan et al. 2013 [62]
Irland/Nordirland	1 in 23.000	Vankan et al. 2013 [62]
Großbritannien	1 in 54.000	Winter et al. 1981 [69]
Island	1 in 93.600	Gudmundsson 1969 [70]
Griechenland	0,87 in 100.000	Koutsis et al. 2014 [71]
Norwegen	0,15 - 0,97 in 100.000	Erichsen et al. 2009 [72]; Skre 1975 [73]
Schweden	1 in 420.000	Juvonen et al. 2002 [74]
Finnland	1 in 750.000	Buesch et al. 2022 [16]

Prävalenz in Deutschland

Epidemiologische Daten zur FA in Deutschland sind limitiert. In einer Publikation von Epplen et al. 1997 wird auf Basis eines genetischen Screenings von einer Prävalenz von 1 in 47.000 in Westdeutschland ausgegangen. Auf Basis von Daten der Deutschen Heredo Ataxie Gesellschaft wurde zusätzlich eine Prävalenz von 1 in 40.000 bis 53.000 (Südwestdeutschland) bis 1 in 150.000 bis 365.000 (Nordostdeutschland) ermittelt [62]. Hierbei zeigte sich somit auch innerhalb von Deutschland ein Prävalenzgefälle von Südwestdeutschland zu Nordostdeutschland. Um die Prävalenz der FA in ganz Deutschland möglichst genau zu bestimmen, wurden die in Vankan et al. 2013 publizierten Prävalenzen der einzelnen

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

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

Bundesland	**Population am 31.12.2024**[1]	**Berichtete Prävalenz von 1 Fall pro** [2]	**Resultierende Anzahl an FA-Patient*innen pro Bundesland**
Baden-Württemberg	11.361.900	55.000	207
Bayern	13.507.200	45.000	301
Berlin	3.824.400	150.000	26
Brandenburg	2.576.900	150.000	18
Bremen	690.200	75.000	10
Hamburg	1.895.200	75.000	26
Hessen	6.416.100	75.000	86
Mecklenburg-Vorpommern	1.619.800	150.000	11
Niedersachsen	8.194.300	75.000	110
Nordrhein-Westfalen	18.118.500	55.000	330
Rheinland-Pfalz	4.183.700	55.000	77
Saarland	985.300	55.000	18
Sachsen	4.046.200	150.000	27
Sachsen-Anhalt	2.146.900	125.000	18
Schleswig-Holstein	2.974.300	75.000	40
Thüringen	2.098.400	125.000	17
Gesamt	**84.639.300**	**64.024**	**1.322**

1: Bevölkerung am 31.12.2024 nach Nationalität und Bundesländern, Statistisches Bundesamt [75]
2: Vankan et al. 2013 [62]
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Durch die Addition der sich ergebenden Patientenzahlen pro Bundesland lassen sich für Gesamtdeutschland 1.322 FA-Patient*innen ableiten. Dies entspricht rechnerisch einer Prävalenz von 1 in 64.024. Diese Zahlen sind mit Unsicherheiten behaftet, da sie lediglich auf einer einzelnen Quelle aus dem Jahr 2013 beruhen. Des Weiteren haben klinische Faktoren wie beispielsweise eine erschwerte Diagnosestellung zu Beginn der Erkrankung einen Einfluss auf die genaue Bestimmung der Prävalenz (siehe Abschnitt 3.3.6).

Gesamtpopulation der FA-Patient*innen in Deutschland

Die Gesamtpopulation der FA-Patient*innen in Deutschland wird auf Basis der ermittelten Prävalenz sowie der aktuellen Bevölkerungszahlen für Deutschland berechnet. Nach Angaben des Statistischen Bundesamts betrug die Einwohnerzahl 2024 rund 84,6 Millionen [75]. Mittels

einer Projektion der ermittelten FA-Prävalenz von 1 in 64.024 aus dem Jahr 2024 auf die aktuelle Gesamtbevölkerung ergibt sich entsprechend eine Gesamtanzahl von 1.322 FA-Patient*innen in Deutschland (Tabelle 3-4, Schritt 2). Das zu bewertende Arzneimittel Skyclarys wird gemäß der Produktinformation zur Behandlung von FA bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren eingesetzt, sodass für die Ermittlung der Zielpopulation von Skyclarys nur die entsprechende Altersgruppe berücksichtigt wird [57]. Hierfür wurde der Anteil der über 16-Jährigen an der Gesamtbevölkerung mit einem Anteil von 84,8 % auf die Population der FA-Patient*innen übertragen (Tabelle 3-4, Schritt 3) [75; 76]. Daraus ergibt sich die Anzahl von FA-Patient*innen in einem Alter von über 16 Jahren, welche der Zielpopulation von Skyclarys entsprechen.

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

Schritt	Berechnung[1]	Faktor	Anzahl	Referenzen
1	Gesamtbevölkerung in Deutschland (Stand: 2024)	-	84,6 Millionen	[75]
2	**Anzahl der FA-Patient*innen** gemäß publizierter Literatur	1: 64.024	1.322	[62; 64]
3	**Anzahl der FA-Patient*innen ab 16 Jahren** in Deutschland (Stand: 2024)	84,8 %	1.121	[76]
1: Die Angaben beruhen auf eigenen Berechnungen [77] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Omaveloxolon (Skyclarys)	1.121 (Unsicherheit nicht bezifferbar)	987 (Unsicherheit nicht bezifferbar)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

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

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

Schritt	**Berechnung**[1]	**Faktor**	**Anzahl**	**Referenzen**
1	Gesamtbevölkerung in Deutschland (Stand: 2024)	-	84,6 Millionen	[75]
2	**Anzahl der FA-Patient*innen** gemäß publizierter Literatur	1: 64.024	1.322	[62; 64]
3	**Anzahl der FA-Patient*innen ab 16 Jahren** in Deutschland (Stand: 2024)	84,8 %	1.121	[76]
4	**Anzahl der GKV-Patient*innen** in der Omaveloxolon-Zielpopulation (Stand: 2024)	88,0 %	**987**	[78]
1: Die Angaben beruhen auf eigenen Berechnungen [77] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Um die Anzahl an GKV-Patient*innen in der Zielpopulation von Skyclarys zu berechnen wurde zunächst auf Basis von Daten des Bundesministerium für Gesundheit (BMG, Stand: 2024) ein Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung von 88,0 % ermittelt [78]. Dieser Anteil wurde anschließend auf die Anzahl der FA-Patient*innen von über 16 Jahren in Deutschland (hergeleitet in Abschnitt 3.2.3) angewendet, woraus sich eine Anzahl von **987 FA-Patient*innen** ergibt, die in der GKV versichert sind und der Zielpopulation von

Skyclarys entsprechen (Tabelle 3-6, Schritt 4). Aufgrund der unzureichenden Verfügbarkeit aktueller epidemiologischer Literatur sind die vorliegenden Daten allerdings mit Unsicherheit behaftet.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

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

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Omaveloxolon (Skyclarys)	Patient*innen mit Friedreich-Ataxie ab einem Alter von 16 Jahren	Mindestens gering	**987**
	Patient*innen mit Friedreich-Ataxie ab einem Alter von 16 Jahren, die nicht mehr selbstständig gehen können	Beträchtlich	**Nicht bezifferbar**

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

Omaveloxolon (Skyclarys) wird angewendet zur Behandlung der Friedreich-Ataxie (FA) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren [57].

FA ist eine seltene Erkrankung, für die bislang keine kausale und effektive Therapie zur Verfügung stand. Betroffene mit FA wurden patientenindividuell lediglich symptomatisch und unterstützend behandelt. Mit dem Markteintritt von Omaveloxolon steht Patient*innen mit FA nun erstmals eine effektive, sichere und spezifisch für die Erkrankung zugelassene

Therapieoption zur Verfügung. Für an FA erkrankte Patient*innen ab 16 Jahren besteht durch die Entwicklung von Omaveloxolon zum ersten Mal die Möglichkeit, das stetige und unaufhaltsame Fortschreiten ihrer Erkrankung bedeutsam zu verlangsamen. In einem Therapiegebiet, für das es absehbar keine Heilung gibt, stellt die Verlangsamung ein höchst relevantes Therapieziel dar. Hiervon können alle Patient*innen im zugelassenen Anwendungsgebiet profitieren. Der therapeutische Effekt von Omaveloxolon wird in der Studie MOXIE Teil 2 insbesondere bei Patient*innen ersichtlich, die bereits nicht mehr selbstständig gehen können. In der FA zeigt sich vorwiegend eine Ataxie der unteren Extremitäten, der Gehfähigkeit ist damit ein besonderer Stellenwert in der Krankheitslast zuzumessen. Der Effekt von Omaveloxolon über 48 Wochen wird daher in dieser stark betroffenen Population besonders deutlich. Langzeitdaten zeigen aber auch für die gesamte Population eine relevante Verlangsamung der Krankheitsprogression. Insgesamt kann also von einem therapeutisch relevanten Zusatznutzen für alle FA-Patient*innen ausgegangen werden [32; 46; 61].

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

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

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5

Die Angaben zur Prävalenz der FA basieren auf den Daten der jeweils angegebenen Literatur und Publikationen zu epidemiologischen Studien. Zur Ermittlung des Anteils an GKV-Versicherten in Deutschland wurden die aktuellen Bevölkerungszahlen in Deutschland für das Jahr 2024 des Statistischen Bundesamts (Stand 2025) verwendet. Zudem wurden die Angaben des BMG zur Zahl der GKV-Versicherten im Jahresdurchschnitt 2024 (Stand: 26.03.2025) in Deutschland herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 0 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Reetz, K., Dogan, I., Hohenfeld, C., Didszun, C., Giunti, P., Mariotti, C., Durr, A., Boesch, S., Klopstock, T. & de Rivera Garrido, F. J. R. 2018. Nonataxia symptoms in Friedreich ataxia: report from the registry of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS). *Neurology,* 91**,** e917-e30.

2. Parkinson, M. H., Boesch, S., Nachbauer, W., Mariotti, C. & Giunti, P. 2013. Clinical features of Friedreich's ataxia: classical and atypical phenotypes. *Journal of neurochemistry,* 126**,** 103-17.

3. Nieto, A., Hernández-Torres, A., Pérez-Flores, J. & Montón, F. 2018. Depressive symptoms in Friedreich ataxia. *International Journal of Clinical and Health Psychology,* 18**,** 18-26.

4. Tsou, A. Y., Paulsen, E. K., Lagedrost, S. J., Perlman, S. L., Mathews, K. D., Wilmot, G. R., Ravina, B., Koeppen, A. H. & Lynch, D. R. 2011. Mortality in Friedreich ataxia. *J Neurol Sci,* 307**,** 46-9.

5. Paupe, V., Dassa, E. P., Goncalves, S., Auchère, F., Lönn, M., Holmgren, A. & Rustin, P. 2009. Impaired nuclear Nrf2 translocation undermines the oxidative stress response in Friedreich ataxia. *PLoS One,* 4**,** e4253.

6. Koeppen, A. H. 2011. Friedreich's ataxia: pathology, pathogenesis, and molecular genetics. *Journal of the neurological sciences,* 303**,** 1-12.

7. Payne, R. M. & Wagner, G. R. 2012. Cardiomyopathy in Friedreich ataxia: clinical findings and research. *Journal of child neurology,* 27**,** 1179-86.

8. González-Cabo, P. & Palau, F. 2013. Mitochondrial pathophysiology in Friedreich's ataxia. *Journal of neurochemistry,* 126**,** 53-64.

9. La Rosa, P., Bertini, E. S. & Piemonte, F. 2020. The NRF2 Signaling Network Defines Clinical Biomarkers and Therapeutic Opportunity in Friedreich's Ataxia. *Int J Mol Sci,* 21.

10. Williams, C. T. & De Jesus, O. 2020. Friedreich Ataxia.

11. Friedreich's Ataxia Research Alliance (FARA) 2017. *The Voice of the Patient - Summary report resulting from an Externally Led Patient-Focused Drug Development meeting, a parallel effort to the U.S. Food and Drug Administration's (FDA's)* [Online]. Verfügbar unter: https://www.curefa.org/pdf/news/FA-Voice-of-the-Patient.pdf [Zugriff am 24.05.2023].

12. Rummey, C., Farmer, J. M. & Lynch, D. R. 2020. Predictors of loss of ambulation in Friedreich's ataxia. *EClinicalMedicine,* 18**,** 100213.

13. Indelicato, E., Reetz, K., Maier, S., Nachbauer, W., Amprosi, M., Giunti, P., Mariotti, C., Durr, A., de Rivera Garrido, F. J. & Klopstock, T. 2024. Predictors of Survival in Friedreich's Ataxia: A Prospective Cohort Study. *Movement Disorders,* 39**,** 510-8.

14. Gouelle, A., Norman, S., Sharot, B., Salabarria, S., Subramony, S. & Corti, M. 2021. Gauging gait disorders with a method inspired by motor control theories: a pilot study in Friedreich's ataxia. *Sensors,* 21**,** 1144.

15. White, V. B., Leib, J. R., Farmer, J. M. & Biesecker, B. B. 2010. Exploration of transitional life events in individuals with Friedreich ataxia: Implications for genetic counseling. *Behavioral and Brain Functions,* 6**,** 1-12.

16. Buesch, K. & Zhang, R. 2022. A systematic review of disease prevalence, health-related quality of life, and economic outcomes associated with Friedreich's Ataxia. *Current Medical Research and Opinion,* 38**,** 1739-49.

17. Bidichandani, S. I. & Delatycki, M. B. 1993. Friedreich Ataxia. *In:* Adam, M. P., Mirzaa, G. M., Pagon, R. A., Wallace, S. E., Bean, L. J. H., Gripp, K. W. & Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews(®).* Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright© 1993-2022, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

18. Pousset, F., Legrand, L., Monin, M. L., Ewenczyk, C., Charles, P., Komajda, M., Brice, A., Pandolfo, M., Isnard, R., Tezenas du Montcel, S. & Durr, A. 2015. A 22-Year Follow-up Study of Long-term Cardiac Outcome and Predictors of Survival in Friedreich Ataxia. *JAMA Neurology,* 72**,** 1334-41.

19. Bürk, K. 2017. Friedreich Ataxia: current status and future prospects. *Cerebellum Ataxias,* 4**,** 4.

20. Corben, L. A., Collins, V., Milne, S., Farmer, J., Musheno, A., Lynch, D., Subramony, S., Pandolfo, M., Schulz, J. B. & Lin, K. 2022. Clinical management guidelines for

Friedreich ataxia: best practice in rare diseases. *Orphanet journal of rare diseases,* 17**,** 415.

21. Delatycki, M. B. & Bidichandani, S. I. 2019. Friedreich ataxia- pathogenesis and implications for therapies. *Neurobiol Dis,* 132**,** 104606.

22. Lu, M. C., Ji, J. A., Jiang, Z. Y. & You, Q. D. 2016. The Keap1-Nrf2-ARE Pathway As a Potential Preventive and Therapeutic Target: An Update. *Med Res Rev,* 36**,** 924-63.

23. Shan, Y., Schoenfeld, R. A., Hayashi, G., Napoli, E., Akiyama, T., Iodi Carstens, M., Carstens, E. E., Pook, M. A. & Cortopassi, G. A. 2013. Frataxin deficiency leads to defects in expression of antioxidants and Nrf2 expression in dorsal root ganglia of the Friedreich's ataxia YG8R mouse model. *Antioxid Redox Signal,* 19**,** 1481-93.

24. Lynch, D. R. & Johnson, J. 2021. Omaveloxolone: potential new agent for Friedreich ataxia. *Neurodegener Dis Manag,* 11**,** 91-8.

25. D'Oria, V., Petrini, S., Travaglini, L., Priori, C., Piermarini, E., Petrillo, S., Carletti, B., Bertini, E. & Piemonte, F. 2013. Frataxin deficiency leads to reduced expression and impaired translocation of NF-E2-related factor (Nrf2) in cultured motor neurons. *Int J Mol Sci,* 14**,** 7853-65.

26. Dürr, A. 2002. Friedreich's ataxia: treatment within reach. *The Lancet Neurology,* 1**,** 370-4.

27. Zhang, S., Napierala, M. & Napierala, J. S. 2019. Therapeutic Prospects for Friedreich's Ataxia. *Trends Pharmacol Sci,* 40**,** 229-33.

28. Pandolfo, M. 2009. Friedreich ataxia: the clinical picture. *J Neurol,* 256 Suppl 1**,** 3-8.

29. Chiang, S., Kovacevic, Z., Sahni, S., Lane, D. J., Merlot, A. M., Kalinowski, D. S., Huang, M. L.-H. & Richardson, D. R. 2016. Frataxin and the molecular mechanism of mitochondrial iron-loading in Friedreich's ataxia. *Clinical science,* 130**,** 853-70.

30. Indelicato, E., Nachbauer, W., Eigentler, A., Amprosi, M., Matteucci Gothe, R., Giunti, P., Mariotti, C., Arpa, J., Durr, A. & Klopstock, T. 2020. Onset features and time to diagnosis in Friedreich's Ataxia. *Orphanet journal of rare diseases,* 15**,** 1-8.

31. Lynch, D. R., Chin, M. P., Delatycki, M. B., Subramony, S. H., Corti, M., Hoyle, J. C., Boesch, S., Nachbauer, W., Mariotti, C., Mathews, K. D., Giunti, P., Wilmot, G., Zesiewicz, T., Perlman, S., Goldsberry, A., O'Grady, M. & Meyer, C. J. 2021. Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIe Study). *Ann Neurol,* 89**,** 212-25.

32. Lynch, D. R., Chin, M. P., Boesch, S., Delatycki, M. B., Giunti, P., Goldsberry, A., Hoyle, J. C., Mariotti, C., Mathews, K. D. & Nachbauer, W. 2023. Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's Ataxia: Delayed-Start Analysis of the MOXIe Extension. *Movement Disorders,* 38**,** 313-20.

33. Patel, M., Isaacs, C. J., Seyer, L., Brigatti, K., Gelbard, S., Strawser, C., Foerster, D., Shinnick, J., Schadt, K. & Yiu, E. M. 2016. Progression of Friedreich ataxia: quantitative characterization over 5 years. *Annals of Clinical and Translational Neurology,* 3**,** 684-94.

34. Rummey, C., Corben, L. A., Delatycki, M., Wilmot, G., Subramony, S. H., Corti, M., Bushara, K., Duquette, A., Gomez, C., Hoyle, J. C., Roxburgh, R., Seeberger, L., Yoon, G., Mathews, K., Zesiewicz, T., Perlman, S. & Lynch, D. R. 2022. Natural History of Friedreich's Ataxia: Heterogeneity of Neurological Progression and Consequences for Clinical Trial Design. *Neurology***,** 10.1212/WNL.0000000000200913.

35. Rummey, C., Corben, L. A., Delatycki, M. B., Subramony, S., Bushara, K., Gomez, C. M., Hoyle, J. C., Yoon, G., Ravina, B. & Mathews, K. D. 2019. Psychometric properties of the Friedreich ataxia rating scale. *Neurology Genetics,* 5.

36. Subramony, S., May, W., Lynch, D., Gomez, C., Fischbeck, K., Hallett, M., Taylor, P., Wilson, R. & Ashizawa, T. 2005. Measuring Friedreich ataxia: interrater reliability of a neurologic rating scale. *Neurology,* 64**,** 1261-2.

37. Lynch, D., Farmer, J., Tsou, A., Perlman, S., Subramony, S., Gomez, C., Ashizawa, T., Wilmot, G., Wilson, R. & Balcer, L. 2006. Measuring Friedreich ataxia: complementary features of examination and performance measures. *Neurology,* 66**,** 1711-6.

38. Labelle, H., Tohme, S., Duhaime, M. & Allard, P. 1986. Natural history of scoliosis in Friedreich's ataxia. *JBJS,* 68**,** 564-72.

39. Schulz, J. B., Boesch, S., Bürk, K., Dürr, A., Giunti, P., Mariotti, C., Pousset, F., Schöls, L., Vankan, P. & Pandolfo, M. 2009. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. *Nat Rev Neurol,* 5**,** 222-34.

40. Fernández-Seguín, L. M., Diaz Mancha, J. A., Sánchez Rodríguez, R., Escamilla Martínez, E., Gómez Martín, B. & Ramos Ortega, J. 2014. Comparison of plantar pressures and contact area between normal and cavus foot. *Gait & posture,* 39**,** 789-92.

41. Maring, J. R. & Croarkin, E. 2007. Presentation and progression of Friedreich ataxia and implications for physical therapist examination. *Physical therapy,* 87**,** 1687-96.

42. Burns, J., Landorf, K. B., Ryan, M. M., Crosbie, J. & Ouvrier, R. A. 2010. Interventions for the prevention and treatment of pes cavus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

43. Maynou, C., Szymanski, C. & Thiounn, A. 2017. The adult cavus foot. *EFORT open reviews,* 2**,** 221-9.

44. Payne, R. M. 2022. Cardiovascular Research in Friedreich Ataxia: Unmet Needs and Opportunities. *JACC Basic Transl Sci,* 7**,** 1267-83.

45. Reata Ireland Limited 2023. Day 120 Responses to List of Questions for EMA/H/C/006084/0000.

46. Lynch, D., Goldsberry, A., Rummey, C., Farmer, J., Boesch, S., delatycki, m., Giunti, P., Hoyle, j. c., Mariotti, C. & Mathews, K. 2022. Direct utility of natural history data in analysis of clinical trials: Propensity match-based analysis of Omaveloxolone in Friedreich ataxia using the FA-COMS dataset. *medRxiv***,** 2022.08. 12.22278684.

47. Rodden, L. N., Rummey, C., Dong, Y. N. & Lynch, D. R. 2022. Clinical evidence for variegated silencing in patients with Friedreich ataxia. *Neurology Genetics,* 8.

48. Reetz, K., Dogan, I., Hilgers, R. D., Giunti, P., Parkinson, M. H., Mariotti, C., Nanetti, L., Durr, A., Ewenczyk, C., Boesch, S., Nachbauer, W., Klopstock, T., Stendel, C., Rodríguez de Rivera Garrido, F. J., Rummey, C., Schöls, L., Hayer, S. N., Klockgether, T., Giordano, I., Didszun, C., Rai, M., Pandolfo, M. & Schulz, J. B. 2021. Progression characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS): a 4-year cohort study. *The Lancet. Neurology,* 20**,** 362-72.

49. Hohenfeld, C., Terstiege, U., Dogan, I., Giunti, P., Parkinson, M. H., Mariotti, C., Nanetti, L., Fichera, M., Durr, A. & Ewenczyk, C. 2022. Prediction of the disease course in Friedreich ataxia. *Scientific reports,* 12**,** 19173.

50. Giangiardi, V. F., Perracini, M. R., da Silva, M. L., Setti, G. B. R., Curzio, L. E., Vegas, M. & Alouche, S. R. 2022. Functional Outcomes Associated With Independence in Walking Among People With Hereditary Ataxias: An Exploratory Cross-sectional Study. *Physical therapy,* 102**,** pzac006.

51. European Medicines Agency (EMA) 2024. Omaveloxolon (Skyclarys™) EPAR - Public assessment report, Stand: 26.02.2024.

52. Pandolfo, M. 2020. Neurologic outcomes in Friedreich ataxia: study of a single-site cohort. *Neurology Genetics,* 6**,** e415.

53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cerliponase alfa (Neubewertung nach Fristablauf (Neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 2)).

54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Omaveloxolon (Friedreich-Ataxie, ≥ 16 Jahre).

55. Schmitz-Hübsch, T., du Montcel, S. T., Baliko, L., Berciano, J., Boesch, S., Depondt, C., Giunti, P., Globas, C., Infante, J., Kang, J. S., Kremer, B., Mariotti, C., Melegh, B., Pandolfo, M., Rakowicz, M., Ribai, P., Rola, R., Schöls, L., Szymanski, S., van de Warrenburg, B. P., Dürr, A., Klockgether, T. & Fancellu, R. 2006. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology,* 66**,** 1717-20.

56. Fichera, M., Castaldo, A., Mongelli, A., Marchini, G., Gellera, C., Nanetti, L. & Mariotti, C. 2022. Comorbidities in Friedreich ataxia: incidence and manifestations from early to advanced disease stages. *Neurological Sciences,* 43**,** 6831-8.

57. European Medicines Agency (EMA) 2024. Omaveloxolon (Skyclarys™) EPAR Produktinformation, Stand: 04.03.2025.

58. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2023. Ataxien des Erwachsenenalters. *AWMF online,* AWMF-Registernummer: 030/031.

59. Paparella, G., Stragà, C., Vavla, M., Pesenti, N., Merotto, V., Martorel, G. A., Zalunardo, S., Armellin, M., Comiotto, J. & Martinuzzi, A. 2023. Effectiveness of rehabilitation intervention in persons with Friedreich ataxia. *Frontiers in Neurology,* 14**,** 1270296.

60. Lynch, D. R., Schadt, K., Kichula, E., McCormack, S. & Lin, K. Y. 2021. Friedreich ataxia: multidisciplinary clinical care. *Journal of multidisciplinary healthcare***,** 1645-58.

61. Lawson, R., Urbich, M., Gianinazzi, M., Taylor, A., Franco-Villalobos, C., Sorensen, S. & Pemberton-Ross, P. 2024. Predicted Clinical Outcomes for Patients Treated with Omaveloxolone for Friedreich Ataxia.

62. Vankan, P. 2013. Prevalence gradients of Friedreich's Ataxia and R1b haplotype in Europe co-localize, suggesting a common Palaeolithic origin in the Franco-Cantabrian ice age refuge. *Journal of neurochemistry,* 126**,** 11-20.

63. Epplen, C., Epplen, J. T., Frank, G., Miterski, B., Santos, E. J. & Schöls, L. 1997. Differential stability of the (GAA) n tract in the Friedreich ataxia (STM7) gene. *Human genetics,* 99**,** 834-6.

64. Cossée, M., Schmitt, M., Campuzano, V., Reutenauer, L., Moutou, C., Mandel, J.-L. & Koenig, M. 1997. Evolution of the Friedreich's ataxia trinucleotide repeat expansion: founder effect and premutations. *Proceedings of the National Academy of Sciences,* 94**,** 7452-7.

65. Romano, S., Bacigalupo, I., Marcotulli, C., Cioffi, E., Bertini, E. S., Vasco, G., Perna, A., Petrucci, A., Massa, R. & Frezza, E. 2022. A Clinical and Epidemiological Prevalence Study on Friedreich's Ataxia in Latium, Italy. *Neuroepidemiology,* 56**,** 212-8.

66. Polo, J., Calleja, J., Combarros, O. & Berciano, J. 1991. Hereditary ataxias and paraplegias in Cantabria, Spain: an epidemiological and clinical study. *Brain,* 114**,** 855-66.

67. Lopez-Arlandis, J., Vilchez, J., Palau, F. & Sevilla, T. 1995. Friedreich's ataxia: an epidemiological study in Valencia, Spain, based on consanguinity analysis. *Neuroepidemiology,* 14**,** 14-9.

68. Coutinho, P., Ruano, L., Loureiro, J. L., Cruz, V. T., Barros, J., Tuna, A., Barbot, C., Guimarães, J., Alonso, I. & Silveira, I. 2013. Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: a population-based prevalence study. *JAMA Neurology,* 70**,** 746-55.

69. Winter, R., Harding, A., Baraitser, M. & Bravery, M. 1981. Intrafamilial correlation in Friedreich's ataxia. *Clinical genetics,* 20**,** 419-27.

70. Gudmundsson, K. R. 1969. Prevalence and occurrence of some rare neurological diseases in Iceland. *Acta Neurologica Scandinavica,* 45**,** 114-8.

71. Koutsis, G., Kladi, A., Karadima, G., Houlden, H., Wood, N. W., Christodoulou, K. & Panas, M. 2014. Friedreich's ataxia and other hereditary ataxias in Greece: An 18-year perspective. *Journal of the neurological Sciences,* 336**,** 87-92.

72. Erichsen, A. K., Koht, J., Stray-Pedersen, A., Abdelnoor, M. & Tallaksen, C. M. 2009. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study. *Brain,* 132**,** 1577-88.

73. Skre, H. 1975. Friedreich's ataxia in Western Norway. *Clinical genetics,* 7**,** 287-98.

74. Juvonen, V., Kulmala, S.-M., Ignatius, J., Penttinen, M. & Savontaus, M.-L. 2002. Dissecting the epidemiology of a trinucleotide repeat disease–example of FRDA in Finland. *Human genetics,* 110**,** 36-40.

75. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2025. Code: 12421-0003; Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Bundesländer, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung.

76. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2025. Code: 12421-0002; Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre.

77. Biogen GmbH 2025. Berechnung der Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation von Omaveloxolon

78. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2025. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2024, Stand: 26. März 2025.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-modus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Omaveloxolon (Skyclarys)	Patient*innen mit Friedreich-Ataxie ab einem Alter von 16 Jahren	Kontinuierlich, 3 Kapseln mit je 50 mg Omaveloxolon als orale Dosis pro Tag	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best Supportive Care	Patientenindividuell				
Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.					

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

Omaveloxolon (Skyclarys) wird angewendet zur Behandlung der FA bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren [1]. Laut Fachinformation (Stand: Februar 2025) erfolgt die Gabe von drei Kapseln mit je 50 mg Omaveloxolon kontinuierlich einmal pro Tag (Tabelle 3-8) [2].

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (gegebenen-falls Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Omaveloxolon (Skyclarys)	Patient*innen mit Friedreich-Ataxie ab einem Alter von 16 Jahren	365	3 Kapseln mit je 50 mg Omaveloxolon =150 mg	365 Behandlungstage x 150 mg Omaveloxolon = 54.750 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best Supportive Care	Patientenindividuell			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Gemäß Fachinformation (Stand: Februar 2025) werden drei Kapseln mit je 50 mg Omaveloxolon einmal täglich eingenommen [2]. Insgesamt beträgt der Verbrauch pro Gabe/ pro Tag 150 mg Omaveloxolon. Bei 365 Behandlungstagen ergibt sich daraus ein Jahresverbrauch von 54.750 mg Omaveloxolon pro Patient*in.

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für

jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel		
Omaveloxolon (Skyclarys)	1-Monatspackung mit 90 Kapseln: AVP: 28.493,90 € (inkl. zu verrechnender Apothekenzuschlag (gem. § 3 (1) AMPreisV) und 19 % Mehrwertsteuer) 3-Monatspackung mit 270 Kapseln: AVP: 85.366,38 € (inkl. zu verrechnender Apothekenzuschlag (gem. § 3 (1) AMPreisV) und 19 % Mehrwertsteuer)	26.868,13 € (1,77 €[1]; 1.624,00 €[2]) 80.492,61 € (1,77 €[1]; 4.872,00 €[2])
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Best Supportive Care	Patientenindividuell	

[1] 1,77 € Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V
[2] 7,00 % Herstellerrabatt nach § 130a, Abs. 1 SGB V
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-10 basieren auf den aktuellen Herstellerabgabepreisen (HAP) für eine 1-Monatspackung mit 90 Kapseln von 23.200 € sowie eine 3-Monatspackung mit 270 Kapseln von 69.600,00 € exkl. zu verrechnendem Apothekenzuschlag (gem. § 3 (1) AMPreisV) und 19 % Mehrwertsteuer.

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

- 1,77 € Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V

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

Der AVP von Omaveloxolon mit einer Packungsgröße von 90 Kapseln beträgt 28.493,90 €. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenabschlag: 1,77 € und Herstellerrabatt von 7,00 % = 1.624,00 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 26.868,13 € pro Packung.

Der AVP von Omaveloxolon mit einer Packungsgröße von 270 Kapseln beträgt 85.366,38 €. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenabschlag: 1,77 € und Herstellerrabatt von 7,00 % = 4.872,00 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 80.492,61 € pro Packung.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Omaveloxolon (Skyclarys)	Patient*innen mit Friedreich-Ataxie ab einem Alter von 16 Jahren	Quantitative Bestimmung des/der natriuretischen Peptides/Peptide BNP und/oder NT-Pro-BNP und/oder MR-Pro-ANP (EBM: 32097)	Vor Behandlungsbeginn, anschließend einmal pro Quartal	4+1[1]
		Bestimmung des Lipidprofils (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride) gemäß Anlage 1 der Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie (EBM: 32882)	Vor Behandlungsbeginn, anschließend einmal pro Quartal	4+1[2]
		Bestimmung von GPT (=ALT) (EBM: 32070)	Vor Behandlungsbeginn einmalig und in den ersten drei Behandlungsmonaten monatlich, anschließend einmal pro Quartal.	4+3[3]
		Bestimmung von GOT (=AST) (EBM: 32069)		4+3[3]
		Bestimmung des Bilirubin-Gesamtwertes (EBM: 32058)		4+3[3]
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best Supportive Care	Patientenindividuell			

[1] Gemäß der Fachinformation von Omaveloxolon (Stand: Februar 2025) muss der BNP-Wert vor Beginn der Behandlung und anschließend in regelmäßigen Abständen während der Behandlung überwacht werden [2].

[2] Gemäß der Fachinformation von Omaveloxolon (Stand: Februar 2025) soll das Lipidprofil vor Beginn der Behandlung und anschließend in regelmäßigen Abständen während der Behandlung überwacht werden [2].

[3] Gemäß der Fachinformation von Omaveloxolon (Stand: Februar 2025) sollen die Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit Omaveloxolon kontrolliert werden, in den ersten 3 Behandlungsmonaten monatlich und anschließend in regelmäßigen Abständen, wie es klinisch erforderlich ist. Die drei zusätzlichen Untersuchungen fallen entsprechend nur im ersten Behandlungsjahr an [2].

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlichen GKV-Leistungen beruhen auf den Angaben in der Fachinformation von Omaveloxolon (Stand: Februar 2025) in Abschnitt 4.4 [2]. Zur Annäherung an die Regelmäßigkeit der Untersuchungen im klinischen Alltag wurde ein quartalsweiser Abstand zwischen den Untersuchungen angenommen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel	
Omaveloxolon (Skyclarys)	
Quantitative Bestimmung des/der natriuretischen Peptides/Peptide BNP und/oder NT-Pro-BNP und/oder MR-Pro-ANP (EBM: 32097)	11,90 €
Bestimmung des Lipidprofils (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride) gemäß Anlage 1 der Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie (EBM: 32882)	1,00 €
Bestimmung von GPT (=ALT) (EBM: 32070)	0,25 €
Bestimmung von GOT (=AST) (EBM: 32069)	0,25 €
Bestimmung des Bilirubin-Gesamtwertes (EBM: 32058)	0,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Best Supportive Care	Patientenindividuell
Die Kosten und die EBM-Ziffern der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit Stand vom 2. Quartal 2025 [3]. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die zusätzlichen GKV-Leistungen wurden der Fachinformation von Omaveloxolon (Stand: Februar 2025) entnommen. Die Kosten und die EBM-Ziffern der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf dem Onlinekatalog des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit Stand vom 2. Quartal 2025 [3].

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Omaveloxolon (Skyclarys)	Patient*innen mit Friedreich-Ataxie ab einem Alter von 16 Jahren	Quantitative Bestimmung des/der natriuretischen Peptides/Peptide BNP und/oder NT-Pro-BNP und/oder MR-Pro-ANP (EBM: 32097)	4 x 11,90 € = 47,60 € + 1 x 11,90 €[1]
		Bestimmung des Lipidprofils (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride) gemäß Anlage 1 der Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie (EBM: 32882)	4 x 1,00 € = 4,00 € + 1 x 1,00 €[2]
		Bestimmung von GPT (=ALT) (EBM: 32070)	4 x 0,25 € = 1,00 € + 3 x 0,25 € = 0,75 €[3]
		Bestimmung von GOT (=AST) (EBM: 32069)	4 x 0,25 € = 1,00 € + 3 x 0,25 € = 0,75 €[3]
		Bestimmung des Bilirubin-Gesamtwertes (EBM: 32058)	4 x 0,25 € = 1,00 € + 3 x 0,25 € = 0,75 €[3]
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best Supportive Care	Patientenindividuell		

Die Kosten und die EBM-Ziffern der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit Stand vom 2. Quartal 2025 [3].

[1] Gemäß der Fachinformation von Omaveloxolon (Stand: Februar 2025) muss der BNP-Wert vor Beginn der Behandlung und anschließend in regelmäßigen Abständen während der Behandlung überwacht werden [2], dementsprechend fallen zusätzliche Kosten für eine einmalige Erhebung an.

[2] Gemäß der Fachinformation von Omaveloxolon (Stand: Februar 2025) soll das Lipidprofil vor Beginn der Behandlung und anschließend in regelmäßigen Abständen während der Behandlung überwacht werden [2].

[3] Gemäß der Fachinformation von Omaveloxolon (Stand: Februar 2025) sollen die Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit Omaveloxolon kontrolliert werden, in den ersten 3 Behandlungsmonaten

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
monatlich und anschließend in regelmäßigen Abständen, wie es klinisch erforderlich ist. Die drei zusätzlichen Untersuchungen fallen entsprechend nur im ersten Behandlungsjahr an [2]. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Omaveloxolon (Skyclarys)	Patient*innen mit Friedreich-Ataxie ab einem Alter von 16 Jahren	1-Monats-packung (90 Kapseln): 326.895,58 € 3-Monats-packung (270 Kapseln): 326.442,25 €	69,75 € (54,60 € +11,90 €[1] + 1,00 €[2]+ 2,25 €[3])	Nicht zutreffend	1-Monats-packung (90 Kapseln): 326.965,33 €[4] 3-Monats-packung (270 Kapseln): 326.512,00 €[4]
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best Supportive Care	Patientenindividuell				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahresthera-piekosten pro Patient in Euro

Quelle: [4]

[1] Gemäß der Fachinformation von Omaveloxolon (Stand: Februar 2025) muss der BNP-Wert vor Beginn der Behandlung und anschließend in regelmäßigen Abständen während der Behandlung überwacht werden [2], dementsprechend fallen zusätzliche Kosten für eine einmalige Erhebung an.

[2] Gemäß der Fachinformation von Omaveloxolon (Stand: Februar 2025) soll das Lipidprofil vor Beginn der Behandlung und anschließend in regelmäßigen Abständen während der Behandlung überwacht werden [2]

[3] Gemäß der Fachinformation von Omaveloxolon (Stand: Februar 2025) sollen die Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit Omaveloxolon kontrolliert werden, in den ersten 3 Behandlungsmonaten monatlich und anschließend in regelmäßigen Abständen, wie es klinisch erforderlich ist. Die drei zusätzlichen Untersuchungen fallen entsprechend nur im ersten Behandlungsjahr an [2].

[4] Es sind die Jahrestherapiekosten für das erste Behandlungsjahr angegeben.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Omaveloxolon (Skyclarys) ist die erste untersuchte, geprüfte und zugelassene Therapie zur Behandlung der Friedreich-Ataxie (FA) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren [2]. Grundsätzlich wird Omaveloxolon allen identifizierten Patient*innen in den Zielpopulationen der Anwendungsgebiete nach Schweregrad der Erkrankung (selbstständig gehfähig bzw. nicht selbstständig gehfähig), wie in Kapitel 3.2 beschrieben, zugänglich sein. Der tatsächliche Versorgungsanteil kann allerdings auf Basis verschiedener Faktoren abweichen. Die Biogen GmbH geht aufgrund von bisherigen Erkenntnissen aus dem Härtefallprogramm von Omaveloxolon in Deutschland sowie den Daten des EFACTS-Registers davon aus, dass die mit Omaveloxolon zu behandelnde FA-Population in Deutschland vermutlich kleiner ist, als es in der begrenzten zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Literatur dargestellt wird.

Therapieabbrüche

In der Studie MOXIe Teil 2 kam es bei insgesamt 4 Patient*innen (7,8 %) unter Omaveloxolon-Behandlung zum Abbruch der Therapie (Aspartat-Aminotransferase erhöht und Alanin-Aminotransferase erhöht, Tachykardie ventrikulär, Muskelspasmen, Rosazea). Auf

Basis dieser Ergebnisse wird eine niedrige Therapieabbruchrate für das zu bewertende Arzneimittel ohne relevante Auswirkungen auf den zu erwartenden Versorgungsanteil erwartet.

Diagnose

Im frühen Krankheitsstadium der FA kann die Diagnosestellung aufgrund des komplexen Krankheitsbilds und der Seltenheit der Erkrankung insbesondere bei fehlenden Hinweisen durch familiäre Anamnese erschwert sein [5]. Dies kann zu einem niedrigeren tatsächlichen Versorgungsanteil führen.

Versorgungsbereich

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

Kontraindikationen

Gegenanzeigen liegen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation (Stand: Februar 2025) genannten sonstigen Bestandteile vor. Es wird von keiner relevanten Einschränkung ausgegangen.

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

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Die im Abschnitt 3.3 gemachten Angaben wurden im Wesentlichen der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Omaveloxolon (Stand: Februar 2025) entnommen [2]. Die angegebenen Kosten für die Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Omaveloxolon wurden auf Basis der in der Lauer-Taxe® (Stand: 15. Juni 2025) verfügbaren Daten berechnet. Die angegebenen Kosten für die Therapie mit Omaveloxolon wurden auf Basis der aktuellen Regelungen der Arzneimittelpreisverordnung und der gesetzlichen Rabattregelungen kalkuliert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. European Medicines Agency (EMA) 2024. Omaveloxolon (Skyclarys™) EPAR Produktinformation, Stand: 04.03.2025.

2. Biogen Netherlands B.V. 2025. Fachinformation: Omaveloxolon (Skyclarys™) Stand: Februar 2025.

3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2025. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 2. Quartal 2025.

4. Biogen GmbH 2025. Daten und Berechnungen zu den Kosten der Therapie für die GKV.

5. Indelicato, E., Nachbauer, W., Eigentler, A., Amprosi, M., Matteucci Gothe, R., Giunti, P., Mariotti, C., Arpa, J., Durr, A. & Klopstock, T. 2020. Onset features and time to diagnosis in Friedreich's Ataxia. *Orphanet journal of rare diseases,* 15**,** 1-8.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die nachfolgenden Informationen bezüglich der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation des Arzneimittels Skyclarys (Stand: Februar 2025) entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Eine durch Erbrechen 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 3-15 zusammengestellt (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Tabelle 3-15: Empfohlene Dosisanpassungen für Omaveloxolon bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren.

Arzneimittelklasse der Begleitmedikation	**Dosierungsempfehlung**
Starke CYP3A4-Inhibitoren	Es wird empfohlen, eine gleichzeitige Anwendung zu vermeiden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung unvermeidbar ist: • 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	Es wird empfohlen, eine gleichzeitige Anwendung zu vermeiden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung unvermeidbar ist: • 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).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist zum Einnehmen.

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

Die Skyclarys-Kapseln sollten im Ganzen geschluckt werden.

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

Aminotransferasenanstieg

Die Behandlung mit Omaveloxolon in klinischen Studien bei Patienten mit Friedreich-Ataxie war mit einem Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) und der Aspartat-Aminotransferase (AST) verbunden (siehe Abschnitt 4.8 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 × 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 × ULN ansteigen und der Bilirubin-Wert auf > 2 × ULN, muss Omaveloxolon sofort abgesetzt und die Leberfunktionstest wiederholt werden. Die Untersuchungen sind nach Bedarf fortzusetzen. Wenn sich die auffälligen Laborwerte

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

Arzneimittelwechselwirkungen

Omaveloxolon wird vorwiegend durch CYP3A4 verstoffwechselt (siehe Abschnitt 5.2 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

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 (≥ 1,4 kg in 1 Tag oder ≥ 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 (≥ 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

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 Fläche unter der Kurve (AUC_{0-inf}) und die maximale Plasmakonzentration (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 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,

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).

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die in der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 51 mit Skyclarys 150 mg/Tag über 48 Wochen behandelten Patienten (mediane Exposition 0,92 Patientenjahre) beobachtet wurden, sind in Tabelle 3-16 nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10) und gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet

aufgeführt. Ausgewählte Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle 3-16 näher beschrieben.

Tabelle 3-16: 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 Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	Sehr häufig
	Muskelspasmen	Sehr häufig
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Dysmenorrhoe	Häufig

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

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 ≥ 3 × ULN während der Behandlung bei 29,4 %, wobei 15,7 % der Patienten Anstiege ≥ 5 × ULN zeigten. Anstiege von ≥ 3 × 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 ≥ 3 × ULN. Die Mittelwerte bildeten sich im Allgemeinen bei fortgesetzter

Behandlung oder nach einer Unterbrechung der Behandlung in Richtung Ausgangswert zurück. Kein Patient hatte einen gleichzeitigen Anstieg des Gesamtbilirubins von > 1,5 × 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 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 kg (SD 3,585 kg) in der Skyclarys-Gruppe und die mittlere Gewichtszunahme im Vergleich zum Ausgangsgewicht betrug 1,17 kg (SD 4,108 kg) in der Placebo-Gruppe. Unter allen Patienten mit einem BMI-Ausgangswert < 25 kg/m^2 in beiden Behandlungsgruppen (Skyclarys, n = 37; Placebo, n = 37) wurde eine Gewichtsabnahme um mindestens 5 % gegenüber dem

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

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Der Annex IId des EPAR enthält folgende Informationen zu den „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels" [2]:

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	• Keine
Wichtige potenzielle Risiken	• Medikamenteninduzierte Leberschäden • Kongestive Herzinsuffizienz
Fehlende Informationen	• Verwendung in der Schwangerschaft • Langfristige Sicherheit

Tabelle 3-18: Zusammenfassung geplanter zusätzlicher Pharmakovigilanz-Aktivitäten

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

Tabelle 3-19: Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsaktivitäten nach Sicherheitsbedenken

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

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<u>Risikominimierung:</u> Keine	**hinausgehen:** Keine. **Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:** Ein multinationales Register zur Beobachtung von mit Omaveloxolon behandelten Patienten mit Friedreich-Ataxie nach der Markteinführung.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die in Abschnitt 3.4 gemachten Angaben wurden der Fachinformation (Stand: Februar 2025) [1] und dem Risk-Management-Plan [3] entnommen, Anhang IIC wurde dem aktuell verfügbaren EPAR (04.03.2025) entnommen [2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Biogen Netherlands B.V. 2025. Fachinformation: Omaveloxolon (Skyclarys™) Stand: Februar 2025.

2. European Medicines Agency (EMA) 2024. Omaveloxolon (Skyclarys™) EPAR Produktinformation, Stand: 04.03.2025.

3. European Medicines Agency (EMA) 2024. Risk Management Plan for Skyclarys 150 mg Capsules (Omaveloxolone), Stand: 26.02.2024.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-10 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

Nicht zutreffend.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen

Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-21: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nr.	Studien-titel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a]	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
Gesamt								
In Prozent (%)								
[a] Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

Da Omaveloxolon vor dem 1. Januar 2025 in Deutschland in Verkehr gebracht wurde, treffen die Anforderungen des SGB V §35a Absatz 3 Satz 5 zur Angabe der Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Studienzentren zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet nicht zu. Es werden daher keine Angaben gemacht.

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.