

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Omaveloxolon (Skyclarys™)

Biogen GmbH

Modul 4B

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis.....	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik	34
4.2.1 Fragestellung	34
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	35
4.2.3 Informationsbeschaffung	38
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	39
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	39
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	40
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	41
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	42
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	44
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	44
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	45
4.2.5.2.1 Analysepopulationen.....	46
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika	48
4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte	49
4.2.5.2.3.1 Mortalität	51
4.2.5.2.3.2 Morbidität	52
4.2.5.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	60
4.2.5.2.3.4 Sicherheit	61
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	61
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	62
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	64
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	67
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	72
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	72
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	74
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	75
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	76
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77

4.3.1.3	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
4.3.1.3.1	Studiendesign und Studienpopulationen	79
4.3.1.3.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	99
4.3.1.4	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	100
4.3.1.4.1	Morbidität – RCT	103
4.3.1.4.1.1	Krankheitsschwere (mFARS) – RCT	107
4.3.1.4.1.2	Einschränkung in Alltagsaktivitäten (FA-ADL) – RCT	117
4.3.1.4.1.3	Patientenberichteter Gesundheitszustand (PGI-C) – RCT	121
4.3.1.4.1.4	Feinmotorik der oberen Gliedmaßen (9-Hole Peg Test) – RCT ..	127
4.3.1.4.1.5	Beinfunktion (Timed 25-Foot Walk Test) – RCT	132
4.3.1.4.1.6	Häufigkeit von Stürzen – RCT	136
4.3.1.4.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) – RCT	139
4.3.1.4.5	Sicherheit und Überleben	146
4.3.1.4.5.1	Mortalität	146
4.3.1.4.5.3	Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT	148
4.3.1.4.6	Subgruppenanalysen – RCT	174
4.3.1.5	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	178
4.3.2	Weitere Unterlagen	178
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	178
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	178
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	179
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	179
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	179
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	182
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	182
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	182
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	182
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	183
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	184
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	184
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	185
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	185
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	186
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	186
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	186
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	188
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189

4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	191
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	192
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	194
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	196
4.3.2.3.3.1	Krankheitsschwere (mFARS) – weitere Untersuchungen.....	196
4.3.2.3.3.2	Beinfunktion (25 Foot Timed Walk Test) – weitere Untersuchungen	205
4.3.2.3.3.3	Unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen.....	208
4.3.2.3.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	210
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	210
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	211
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	211
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	211
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	226
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	226
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	226
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	227
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	228
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	228
4.6	Referenzliste.....	229
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		239
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		242
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		244
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		246
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		247
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		293
Studie: MOXIe Teil 2		294
Studie: MOXIe OLE		310
Anhang 4-G : Weitere Verlaufswerte zu den dargestellten Endpunkten		327
Anhang 4-H : Ergebnisse der ITT-Population, sowie der ITT-Population ohne schweren Pes cavus und mit schwerem Pes cavus		328
Anhang 4-I : Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse nach GAA1-Repeatlänge.....		329
Anhang 4-J : Ergebnisse der Pes Cavus-Population nach Gait-Score		330
Anhang 4-K : Neuester Datenschnitt zur Erhebung von UE in der Safety-Population		331
Anhang 4-L : Auftreten von UE jeweils ≤ 12 Wochen und > 12 Wochen nach Behandlungsbeginn nach SOC und PT (Safety-Population)		332

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien MOXie Teil 2 – ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2).....	23
Tabelle 4-2: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
Tabelle 4-3: Übersicht der eingeschlossenen Studienendpunkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 4-4: Durchschnittliche jährliche Veränderung des mFARS-Scores im natürlichen Krankheitsverlauf der FA nach Patel et al. [36]	54
Tabelle 4-5: Aufstellung der untersuchten Subgruppen und ihrer potenziellen Effektmodifikation in der Studie MOXie Teil 2	65
Tabelle 4-6: Baseline-Charakteristika der für die <i>Propensity Score Matching</i> -Analyse verwendeten „Primary Pooled Population“	70
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-14: Charakterisierung der MOXie Teil 2 Studienpopulationen – RCT mit Omaveloxolon – ITT-Population ohne schweren Pes cavus, nicht selbstständig gehfähig	82
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-17: Rücklaufquoten für die Erhebung der Endpunkte in MOXie Teil 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts „Krankheitsschwere“, gemessen anhand mFARS	107
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitsschwere“, gemessen anhand mFARS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“ der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand der mFARS (93 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“ der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand der mFARS (93 Punkte) nach Subskala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“, gemessen anhand des Anteils an Patient*innen der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) der mFARS (93 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts „Einschränkung in Alltagsaktivitäten“, gemessen anhand FA-ADL	117
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Einschränkung in Alltagsaktivitäten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Einschränkung in Alltagsaktivitäten“ der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand FA-ADL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts „Patientenberichteter Gesundheitszustand“, gemessen anhand des PGI-C	121
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Patientenberichteter Gesundheitszustand“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	122
Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Patientenberichteter Gesundheitszustand“ ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand des PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Patientenberichteter Gesundheitszustand“ ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand des Anteils an Patient*innen mit einer Veränderung im PGI-C Skalenwert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung im Gesundheitszustand/ unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand/ Verschlechterung im Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C	125
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts „Feinmotorik der oberen Gliedmaßen“, gemessen anhand des 9-Hole Peg Tests	127
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Feinmotorik der oberen Gliedmaßen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Feinmotorik der oberen Gliedmaßen“ ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand des 9-Hole Peg Test (Dominante Hand) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Feinmotorik der oberen Gliedmaßen“ ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2),	

gemessen anhand des 9-Hole Peg Test (Nicht dominante Hand) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts „Beinfunktion“, gemessen anhand Timed 25-Foot Walk Test	132
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Beinfunktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Beinfunktion“ ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand T25-FWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts „Häufigkeit von Stürzen“	136
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Häufigkeit von Stürzen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit von Stürzen“ der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, gemessen anhand des SF-36	139
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, gemessen anhand des SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 15 %-Verschlechterung im SF-36	144
Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse (UE)“	146
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse (UE)“	148
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-48: Gesamtraten von unerwünschten Ereignissen (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2)	151
Tabelle 4-49: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind – Safety-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2)	154
Tabelle 4-50: Milde unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind – Safety-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2)	162

Tabelle 4-51: Moderate unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind – Safety-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2)	169
Tabelle 4-52: Schwerwiegende UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm auftraten – Safety-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2)	171
Tabelle 4-53: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die zum Therapieabbruch MOXIe Teil 2 führten – Safety-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2).....	172
Tabelle 4-54: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	178
Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	179
Tabelle 4-56: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	180
Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	180
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	181
Tabelle 4-59: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	181
Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	183
Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	184
Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	184
Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	185
Tabelle 4-64: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-65: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-66: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-67: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-68: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	191
Tabelle 4-69: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-70: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193

Tabelle 4-71: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	195
Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	196
Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts „Krankheitsschwere“, gemessen anhand mFARS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	197
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitsschwere“, gemessen anhand mFARS mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	198
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“ der ITT-Population, gemessen anhand der mFARS aus RCT+OLE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“ der FAS-Population, gemessen anhand der mFARS aus RCT+OLE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“, gemessen anhand des Anteils an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) aus RCT+OLE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	202
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“, gemessen anhand der mFARS aus Propensity Matching Analyse mit RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	204
Tabelle 4-79: Operationalisierung des Endpunkts „Beinfunktion“, gemessen anhand T25-FWT	205
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Beinfunktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Beinfunktion“, gemessen anhand T25-FWT aus RCT+OLE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	207
Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse (UE)“	208
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Tabelle 4-84: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	210
Tabelle 4-85: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien MOXIe Teil 2 – ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2)....	215
Tabelle 4-86: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	226
Tabelle 4-87 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MOXIe Teil 2	247
Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MOXIe OLE.....	276
Tabelle 4-89 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MOXIe Teil 2.....	294
Tabelle 4-90 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MOXIe OLE	310

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Schematische Übersicht über das Studiendesign der MOXie-Studien [22] ...	19
Abbildung 4-2: Durchschnittliche jährliche Veränderung des mFARS-Scores im natürlichen Krankheitsverlauf der FA (Abbildung modifiziert nach Patel et al. (2016) [36] ..	55
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Abbildung 4-4: Übersicht über das Studiendesign der MOXie-Studien.....	89
Abbildung 4-5: Verlaufskurve für die durchschnittliche absolute Veränderung in der mFARS im Vergleich zur Baseline der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2) aus der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Abbildung 4-6: Verlaufskurve für die durchschnittliche absolute Veränderung in der mFARS Subskala "Bulbar Function" im Vergleich zur Baseline der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2) aus der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	113
Abbildung 4-7: Verlaufskurve für die durchschnittliche absolute Veränderung in der mFARS Subskala "Upper Limb Coordination" im Vergleich zur Baseline der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2) aus der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	113
Abbildung 4-8: Verlaufskurve für die durchschnittliche absolute Veränderung in der mFARS Subskala "Lower Limb Coordination" im Vergleich zur Baseline der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2) aus der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	114
Abbildung 4-9: Verlaufskurve für die durchschnittliche absolute Veränderung in der mFARS Subskala "Upright Stability" im Vergleich zur Baseline der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2) aus der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	114
Abbildung 4-10: Verlaufskurve für die durchschnittliche absolute Veränderung in der FA-ADL im Vergleich zur Baseline der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait Score ≤ 2), aus der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Abbildung 4-11: Verlaufskurve für „Patientenberichteter Gesundheitszustand“ ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand des PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Abbildung 4-12: Verlaufskurve für „Feinmotorik der oberen Gliedmaßen“ ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand des 9-HPT (Dominante Hand) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Abbildung 4-13: Verlaufskurve für „Feinmotorik der oberen Gliedmaßen“ ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2),	

gemessen anhand des 9-HPT (Nicht dominante Hand) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Abbildung 4-14: Verlaufskurve für „Beinfunktion“ ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand des T25-FWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Abbildung 4-15: Verlaufskurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand des SF-36 (Mental Component Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Abbildung 4-16: Verlaufskurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand des SF-36 (Physical Component Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Abbildung 4-17: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	188
Abbildung 4-18: Verlaufskurve für die durchschnittliche absolute Veränderung in der mFARS im Vergleich zur Baseline der ITT-Population aus der OLE-Phase mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	200
Abbildung 4-19: Flow-Chart zum Patientenfluss in Studie MOXIe Teil 2	291
Abbildung 4-20: Flow-Chart zum Patientenfluss in Studie MOXIe OLE	292

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
9-HPT	Nine Hole Peg Test
ADL	Activities of Daily Living
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
ARB	Angiotensin-II-Rezeptorblocker
ARP	All Randomized Population
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
BSC	Best Supportive Care
CGI-C	Clinical Global Impression of Change
CK	Kreatinkinase
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom-P
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMD	Duchenne-Muskeldystrophie
DSMB	Data Safety Monitoring Board
EFACTS	European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)

Abkürzung	Bedeutung
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FA	Friedreich-Ataxie
FACOMS	Friedreich Ataxia Clinical Outcome Measures Study
FARS	Friedreich Ataxia Rating Scale
FARSn	Neurologische Friedreich Ataxia Rating Scale
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FDS	Functional Disability Staging
<i>FXN</i> -Gen	Frataxin-Gen
GAA	Guanin-Adenin-Adenin
GAA1	Kürzeres GAA-Allel im <i>FXN</i> Gen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Hämoglobin A1c
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP Search Portal	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IWRS	Interactive Web Response System
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LLN	Lower Limit of Normal
LS	Least Square
LSMD	Least Square Mean-Differenz
m	Meter
m ²	Quadratmeter
MAA	Marketing Authorization Application

Abkürzung	Bedeutung
MAR	Missing at Random
Max	Maximum
MCS	Mental Component Summary
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mFARS	Modified Friedreich Ataxia Rating Scale
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MRA	Mineralkortikoidrezeptor-Antagonist
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt
N	Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation
Nrf2	Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2
NYHA	New York Heart Association
OLE	Open-Label Extension
PCS	Physical Component Summary
pg	Pikogramm
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
RTA 408	Omaveloxolon
SAP	Statistical Analysis Protocol
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler

Abkürzung	Bedeutung
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate-Threshold-Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
T25-FWT	Timed 25-Foot Walk Test
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
ULN	Upper Limit of Normal (Oberer Normbereich)
US	United States (Vereinigte Staaten)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4.3)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Kurzzusammenfassung

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 zu einer progredienten neuronalen Degeneration [5-9]. Die ersten Symptome äußern sich häufig als Schwierigkeiten bei der Balance und beim Gehen. Diese setzen meistens schon im Kindesalter ein, und Patient*innen werden oft erst Jahre nach Krankheitsbeginn, wenn schon eine lange Leidensgeschichte vorhanden ist, durch einen molekulargenetischen Nachweis der Guanin-Adenin-Adenin-(GAA)-Expansion im Frataxin-Gen (*FXN*) diagnostiziert [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 und die Patientenrelevanz des selbstständigen Gehens ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bereits in vorherigen Verfahren benannt worden [11; 15]. Die Bestimmung der selbstständigen Gehfähigkeit ist somit eine geeignete, spürbare und klinisch einfach bestimmbare Eigenschaft, die sich aus dem FA-Leitsymptom ableitet und Aufschluss über die Krankheitsschwere gibt. Das Dossier ist entsprechend der distinkt unterschiedlichen Populationen aufgeteilt in Patient*innen, die nicht mehr selbstständig gehen können und auf Mobilitätshilfen wie Gehstöcke, Begleitpersonen, Krücken, Rollatoren oder Rollstühle angewiesen sind (Gait-Score > 2, Anwendungsgebiet [AWG] A); und Patient*innen, die noch selbstständig gehen können und nicht zwingend eine Mobilitätshilfe zur Fortbewegung benötigen (Gait-Score ≤ 2, AWG B). Im vorliegenden Modul wird die Anwendung von Omaveloxolon für Patient*innen behandelt, die noch selbstständig gehfähig sind.

Der Markteintritt von Skyclarys™ bietet Betroffenen mit FA ab 16 Jahren erstmals eine effektive, sichere und spezifisch für die Erkrankung zugelassene Therapieoption. Für die Population der Patient*innen, die noch selbstständig und noch ohne Mobilitätshilfen gehen können, ergibt sich in der ITT-Population ohne schweren Pes cavus auf Grundlage der dargestellten Ergebnisse der MOXIe Teil 2 ein **Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**. Auf Basis der Datenlage, inklusive der Langzeitdaten, der Schwere der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs sieht die Biogen GmbH für die Gesamtpopulation (inklusive der weniger schwer betroffenen Patient*innen [Gait-Score ≤ 2]) einen Hinweis für einen **mindestens geringen Zusatznutzen**.

Fragestellung

Das vorliegende Dossier zur Nutzenbewertung beantwortet die Fragestellung nach dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Omaveloxolon (Skyclarys™) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC).

Omaveloxolon erhielt von der European Medicines Agency (EMA) am 27.06.2018 den Orphan Drug-Status und wurde am 09.02.2024 zugelassen [16].

Biogen wurde nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze auf Basis der Verfahrensordnung (VerfO) Kapitel 5 § 12 Nummer 2 aufgefordert, gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 ein neues vollständiges Dossier zum 01.07.2025 einzureichen [17].

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden im hier vorliegenden Dossier die pivotale Phase 2-Studie MOXIe Teil 2 und supportiv die sich anschließende offene Extensionsstudie MOXIe OLE (Open-Label Extension) herangezogen inklusive der Auswertungen als *Propensity Score Matching*-Analyse gegenüber der Friedreich Ataxia Clinical Outcome Measures Study (FACOMS) Population und als *Early-Start*- vs. *Delayed-Start*-Analyse [18; 19].

Die Patientenpopulation des vorgelegten Dossiers entspricht der Zielpopulation gemäß der Zulassung von Omaveloxolon (Skyclarys) [20]. Diese umfasst Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie (FA).

Die Zielpopulationen ist durch die Anwendungsgebiete (AWG) A und B abgedeckt und wird in den korrespondierenden Modulen beschrieben:

- **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 modified Friedreich Ataxia Rating Scale (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

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]. Es lässt sich also durch die klinisch einfach durchführbare Feststellung der Gehfähigkeit eine Population identifizieren, welche einer besonderen Krankheitslast durch die FA unterliegt.

Im ersten Therapiejahr verbessern sich die FA-Patient*innen unter der Omaveloxolon-Behandlung auf der mFARS und es kommt, entgegen des natürlichen Krankheitsverlaufes zu einer Stabilisierung des Krankheitsbildes. Bereits im Rahmen der Studiendauer von 48 Wochen konnte bei dieser über Jahre fortschreitenden, degenerativen Erkrankung bei Patient*innen, die nicht mehr selbstständig gehen können (Gait-Score > 2) (siehe Modul 4A) und somit eine höhere Krankheitsschwere aufweisen, ein signifikanter und klinisch relevanter Effekt gezeigt werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Bei Patient*innen, die noch selbstständig gehen können

(Gait-Score ≤ 2), ist ein gleichgerichteter Effekt zu beobachten, der sich jedoch noch nicht als statistisch signifikant zeigen konnte.

Diese Beobachtung deckt sich mit der Auswertung nach der Guanin-Adenin-Adenin Repeatlänge im kürzeren Allel (GAA1), welche als Sensitivitätsanalyse präsentiert wird (Anhang 4-I). Patient*innen mit höherer GAA1-Repeatlänge (≥ 675) und somit schnellerer Progression, zeigten innerhalb der Studiendauer von 48 Wochen für die Intention-To-Treat-Population (ITT) ohne schweren Pes cavus einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil für Omaveloxolon.

Datenquellen

Um jegliche verfügbare Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens von Omaveloxolon (Skyclarys) zu berücksichtigen, erfolgte eine systematische bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) und deren Extensionsstudien in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library. Die Suchstrategie war darauf ausgerichtet, Studien zu identifizieren, die das zu bewertende Arzneimittel gemäß Abschnitt 4.3.1.1 untersuchen. Für jede Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet (siehe Abschnitt 4.2.3.2). Die im Kontext der genannten Fragestellung angewendeten Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

Zudem wurde die Suche nach RCTs und deren Extensionsstudien zu der genannten Fragestellung entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Clinical Data Search Portal der EMA sowie im Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) durchgeführt. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen (siehe Abschnitt 4.2.3.3). Die detaillierten Suchstrategien für die Studienregister sind im Anhang 4-B dokumentiert.

Die ermittelten Treffer wurden im Anschluss anhand der für die Fragestellung relevanten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet (siehe Tabelle 4-2).

Dabei wurden die Publikationen und Registereinträge zur pivotalen Phase 2-Studie MOXIe Teil 2 identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.1.1).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Selektion relevanter Studien zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung von Omaveloxolon wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die Patientenpopulation, die Prüfintervention, die Vergleichsintervention, die patientenrelevanten Endpunkte, den Studientyp, die Studiendauer sowie den Publikationstyp definiert und in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene und für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Dabei basieren die jeweiligen Angaben auf den klinischen Studienberichten [21]. Die Ergebnisse dieser Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-F dokumentiert.

Zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials wurden die in der Verfo des G-BA genannten Kriterien zur Beurteilung von RCT berücksichtigt.

Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Für die Nutzenbewertung von Omaveloxolon wird die RCT MOXIE Teil 2 als bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen. Dabei entsprechen RCT gemäß § 5 Abs. 6 Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) der Evidenzstufe Ib. Zusätzlich wird supportiv die MOXIE OLE-Studie inklusive der Auswertungen als *Propensity Score Matching*-Analyse gegenüber der Friedreich Ataxia Clinical Outcome Measures Study (FACOMS) Population und als *Early-Start*- vs. *Delayed-Start*-Analyse herangezogen [18; 19].

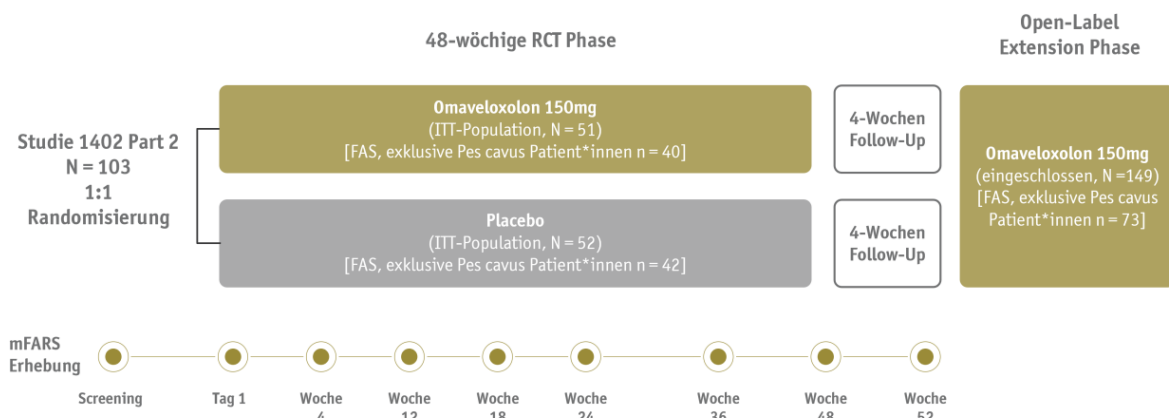


Abbildung 4-1: Schematische Übersicht über das Studiendesign der MOXIE-Studien [22]

Die Beurteilung der für die Nutzenbewertung relevanten Studien erfolgte anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements in Anhang 4-E. Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie im Rahmen des CONSORT-Statements und in Abschnitt 4.3.1 wurden jeweils das Studienprotokoll, der statistische Analyseplan sowie der Studienbericht herangezogen [21-25].

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß 5. Kapitel § 3 Abs. 1 Verfo des G-BA-Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen. Die

hierzu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind in Abschnitt 4.2.5.2.3 dargestellt. Eine genaue Beschreibung des Studiendesigns und der Patientencharakteristika ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Omaveloxolon (Skyclarys) ist zugelassen zur Behandlung der FA bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren. Durch die EU-Zulassung am 09.02.2024 konnte bereits die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität von Omaveloxolon belegt werden [20; 26; 27].

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

In der Studie MOXie Teil 2 waren jeweils 10 Patient*innen mit schwerem Pes cavus pro Behandlungsarm eingeschlossen, bei welchen somit bereits eine irreversible, den Alltag und die Mobilität einschränkende Deformation eingetreten ist. In der dargestellten ITT-Population ohne schweren Pes cavus sind Patient*innen ausgeschlossen, welche an einer schweren Ausprägung dieser Fußdeformität leiden.

Ein schwerer Pes cavus kann bei der Erhebung der mFARS insbesondere in den Subskalen „Lower Limb Coordination“ und „Upright Stability“ zu methodischen Schwierigkeiten führen, welche das Ergebnis verzerren können. Für eine unverzerrte Einschätzung des Behandlungseffekts werden daher die Ergebnisse der ITT-Population unter Ausschluss der Patient*innen mit schwerem Pes cavus dargestellt. Die Darstellung der Population ohne schweren Pes cavus wurde *a priori* definiert und geschieht rein auf Basis der methodischen Eigenschaften. Auch in der Population ohne schweren Pes cavus liegen verschiedene mildere Stadien einer krankheitsspezifischen Fußdeformität vor, welche anhand verschiedener Röntgenbilder des Fußes für die Gesamtpopulation dokumentiert wurden und sich zwischen den Armen im Median ähneln (siehe Tabelle 4-14). Die Population ohne schweren Pes cavus entspricht somit der Versorgungsrealität, da Pes cavus als Symptom der FA in seiner nicht schweren Ausprägung in dieser Population vertreten ist. Klinische Expert*innen in der Behandlung der FA bestätigen zudem, dass ein schwerer Pes cavus in der Praxis selten vorkommt, wobei Patienten mit frühem Krankheitsbeginn in der Kindheit und Jugend (early onset) häufiger betroffen sind als Erwachsene (late onset).

Von schwerem Pes cavus Betroffene weisen eine signifikante Verringerung ihrer Fuß-Belastungsfläche und einen erhöhten Druck im Bereich des Vorderfußes auf. Dementsprechend kann die Mobilität bei Patient*innen mit Pes cavus durch den anatomisch bedingten Nachteil einer reduzierten oder veränderten Auflagefläche beeinträchtigt werden [28; 29]. Es kommt außerdem bei schweren Ausprägungen vermehrt zu Fußschmerzen [30]. Die Symptome eines schweren Pes cavus umfassen bzw. sind assoziiert mit Vorfuß-Metatarsal-Schmerzen, Schmerzen an der Ferse und unter der Sesambeinregion, schmerzhaften Schwielen, Sprunggelenksarthrititis, Achillessehnenentzündung, Passformproblemen bei Schuhen, lateraler

Instabilität des Sprunggelenks, Stressfrakturen der unteren Extremitäten, Knieschmerzen, Tractus-iliotibialis-Syndrom und Osteoarthritis in der Hüfte [30]. Unter Rücksichtnahme methodischer Eigenschaften der mFARS wird der positive Effekt von Omaveloxolon unverzerrt in der Population ohne schweren Pes cavus beobachtet und in Langzeitdaten aus der MOXIe OLE für die gesamte Population bestätigt. Im Zusammenhang mit der Seltenheit der schweren Ausprägung des Pes cavus wird dieses Verfahren als adäquat angesehen.

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

Der graduelle Verlust der Gehfähigkeit, von minimal eingeschränktem Gang, über den Verlust des selbstständigen Gehens bis hin zu schwerer Beeinträchtigung und schließlich Rollstuhlnutzung kann über das Item E7 „Gait“ (Gang) der Subskala E „Upright Stability“ (aufrechte Stabilität) der mFARS abgebildet werden [16; 31; 32]. Die Patientenrelevanz des selbstständigen Gehens ist vom G-BA bereits in vorherigen Verfahren benannt worden [15]. Außerdem wurde die mFARS (93-Punkte-Skala) in der ersten Nutzenbewertung von Omaveloxolon als validiert und patientenrelevant bewertet [33]. 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.

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

Der Baseline Gait-Score wurde in der Studie MOXIe Teil 2 als der Höchstwert aus dem Screening und dem Wert vor der Dosisgabe an Tag 1 bestimmt. Patient*innen mit höherem Gait-Score sind in ihrem Krankheitsverlauf bereits weiter fortgeschritten und werden mit hoher Wahrscheinlichkeit in den nächsten Jahren ihre Gehfähigkeit vollständig verlieren [34]. 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 Functional Disability Staging (FDS) gezeigt werden [12]. Damit repräsentiert die Gehfähigkeit eine valide Einschätzungsmöglichkeit des Schweregrades der vorliegenden FA-Erkrankung sowie der alltagsrelevanten Behinderung.

Der Zusammenhang von früherem Krankheitsbeginn, schneller Progression und damit auch einem früheren Verlust der selbstständigen Gehfähigkeit ist in zwei großen unabhängigen natürlichen Verlaufsstudien hinreichend belegt worden [12; 34; 35]. Die vorliegenden Baseline-Daten der MOXIe Teil 2 ermöglichen eine klare Einordnung der Krankheitslast aller

Patient*innen anhand des Items „Gait“ aus der Erhebung der mFARS. Damit ist die Bestimmung der selbstständigen Gehfähigkeit eine geeignete, und klinisch leicht bestimmbare Eigenschaft, um eine Population mit besonderer Krankheitslast zu identifizieren.

Die für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse der Studie MOXIe Teil 2 sind in Tabelle 4-1 tabellarisch zusammengefasst. Die dargestellten Ergebnisse sind zudem im Anschluss textlich zusammengefasst und durch weitere Ergebnisse aus Abschnitt 4.3.1.3 sowie den Ergebnissen relevanter Langzeitdaten aus dem Abschnitt 4.3.2.3 ergänzt.

Tabelle 4-1: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien MOXIe Teil 2 – ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2)

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

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

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

Morbidität

Krankheitsschwere (mFARS, 93 Punkte)

Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS (93 Punkte)

Die mFARS zur Erhebung der Krankheitsschwere und entsprechend dem Krankheitsfortschritt der FA ist der zentrale Endpunkt zur Einschätzung des Behandlungseffekts von Omaveloxolon [31; 33]. Sie misst die körperliche Funktion von Patient*innen mittels verschiedener Funktionstests in den vier Domänen: Bulbäre Funktion, Koordination der oberen Extremitäten, Koordination der unteren Extremitäten und aufrechte Stabilität.

Auf der validierten Skala von 93 Punkten schreiten Betroffene im natürlichen Verlauf der FA jährlich durchschnittlich um 1,9 Punkte voran (mittlerer Progress über 5 Jahre und über alle Altersgruppen hinweg, erhoben in der FACOMS, siehe Abschnitt 4.2.5) [36].

Die durchschnittliche Zeitspanne bis zum Verlust des selbstständigen Gangs (ohne Mobilitätshilfen) beträgt etwa 8 Jahre ab dem Krankheitsbeginn, der Übergang zur Rollstuhlnutzung erfolgt in der Regel nach 11 bis 14 Jahren [2; 16]. Es handelt sich bei beiden Entwicklungen um klinische Meilensteine, welche durch eine Verschlechterung um jeweils einen Punkt im Item „Gait“ (E7) der Subdomäne „Upright Stability“ der mFARS abgebildet werden können [12]. Jegliche Verlangsamung der Progression gemessen mittels der mFARS stellt somit auch einen klinisch relevanten Nutzen dar, der zu einem längeren unabhängigen Leben führt [32]. Die mFARS (93-Punkte-Skala) wurde in der ersten Nutzenbewertung von Omaveloxolon als validiert und patientenrelevant bewertet [33].

In der Studie MOXIE Teil 2 waren jeweils 10 Patient*innen mit schwerem Pes cavus pro Behandlungsarm eingeschlossen, bei welchen somit bereits eine irreversible, den Alltag und die Mobilität einschränkende Deformation eingetreten ist. In der dargestellten ITT-Population ohne schweren Pes cavus sind Patient*innen ausgeschlossen, welche an einer schweren Ausprägung dieser Fußdeformität leiden.

Ein schwerer Pes cavus kann bei der Erhebung der mFARS insbesondere in den Subskalen „Lower Limb Coordination“ und „Upright Stability“ zu methodischen Schwierigkeiten führen, welche das Ergebnis verzerren können. Für eine unverzerrte Einschätzung des Behandlungseffekts werden daher die Ergebnisse der ITT-Population unter Ausschluss der Patient*innen mit schwerem Pes cavus dargestellt. Die Darstellung der Population ohne schweren Pes cavus wurde *a priori* definiert und geschieht rein auf Basis der methodischen Eigenschaften. Auch in der Population ohne schweren Pes cavus liegen verschiedene mildere Stadien einer krankheitsspezifischen Fußdeformität vor, welche anhand verschiedener Röntgenbilder des Fußes für die Gesamtpopulation dokumentiert wurden und sich zwischen den Armen im Median ähneln (siehe Tabelle 4-14). Die Population ohne schweren Pes cavus entspricht somit der Versorgungsrealität, da Pes cavus als Symptom der FA in seiner nicht schweren Ausprägung in dieser Population vertreten ist. Expert*innen in der Behandlung von FA bestätigen zudem, dass ein schwerer Pes cavus in der Praxis selten vorkommt, wobei

Patient*innen mit frühem Krankheitsbeginn in der Kindheit und Jugend häufiger betroffen sind als Erwachsene.

In der ITT-Population ohne schweren Pes cavus verringerte sich der mFARS-Wert zu Woche 48 bei Patient*innen, die noch selbstständig gehen können (Gait-Score ≤ 2) unter der Behandlung mit Omaveloxolon um durchschnittlich 0,73 Punkte (Standardfehler [SE] = 0,968; 95 %-Konfidenzintervall [KI] = [-2,68; 1,22]). Unter der Behandlung mit Placebo erhöhte sich der mFARS-Wert im Mittel um 0,91 Punkte (SE = 0,871; 95 %-KI = [-0,85; 2,67]). Patient*innen, die eine Behandlung mit Omaveloxolon erhalten haben, zeigten nach 48 Wochen im Vergleich zur Baseline eine Least Square Mean-Differenz (LSMD) von -1,64 Punkten in der mFARS (SE = 1,332, 95 %-KI = [-4,32; 1,05], p-Wert = 0,2264, Hedges' g = -0,35, 95 %-KI = [-0,94; 0,24]). Es liegt demnach ein numerischer Vorteil und ein auf Basis des Ausmaßes der LSMD klinisch spürbarer, langsamerer Krankheitsprogress im Vergleich zum Kontrollarm vor, da eine Erhöhung um bereits einen Punkt auf der mFARS (=Verschlechterung der Symptome) eine bedeutsame Verschlechterung der Funktionalität der Patient*innen bedeutet. Eine Signifikanz des positiven Effektes von Omaveloxolon wird bei längerer Behandlungsdauer für die gesamte Patientenpopulation erwartet, inklusive der Patient*innen die noch selbstständig ohne Mobilitätshilfen gehfähig sind [19; 37; 38].

Unter Rücksichtnahme methodischer Eigenschaften der mFARS wird der positive Effekt von Omaveloxolon unverzerrt in der Population ohne schweren Pes cavus beobachtet.

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

Der durchschnittliche jährliche Progress von FA-Patient*innen beträgt 1,9 Punkte auf der mFARS (mittlerer Progress über 5 Jahre und über alle Altersgruppen hinweg, erhoben in der FACOMS, siehe Modul 3.2.1 und Abschnitt 4.2.5.2.3.2) [36]. Dieser evidenzbasierte Wert wurde *a priori* als Schwellenwert definiert, um die klinische Relevanz des Behandlungseffekts in der FA einschätzen zu können [21]. Als Responder gelten entsprechend jene Patient*innen, welche den mittleren natürlichen Progress von 1,9 Punkten auf der mFARS unterschreiten, also einen verlangsamten Krankheitsverlauf zeigen.

Im Jahr 2020 schlug das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) eine generische Minimal Important Difference (MID) von 15 % der Gesamtskala für alle derartigen skalenbasierten Fragebögen vor [39]. Die Anwendung und Praxistauglichkeit dieser generischen MID ist allerdings zum Nachweis eines Zusatznutzens bei sehr langsam progredienten Erkrankungen wie der FA ungeeignet, da der Krankheitsfortschritt neurodegenerativer Erkrankungen im Regelfall nicht mehr umgekehrt werden kann. Vielmehr liegt der Gewinn der entsprechenden Therapeutika darin, den Krankheitsprogress zu stoppen bzw. zu verlangsamen. Eine Extrapolation der durchschnittlichen Verschlechterung von 1,9 Punkten in der mFARS pro Jahr führt insgesamt erst bei einer Beobachtungsdauer von 7-8 Jahren zu einem klinisch relevanten Progress von über 15 % des Gesamtscores der mFARS (14 Punkte). Ein derartiger Zeitraum bis zur erstmaligen Anerkennung eines tatsächlich klinisch relevanten (therapeutischen) Effekts bei einer schwerwiegenden seltenen Erkrankung

ist medizinisch nicht nachvollziehbar und im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie in einem angemessenen Zeitraum nicht vertretbar, weshalb die Biogen GmbH für die Responderanalyse in der mFARS den Literatur-gestützten Wert von 1,9 Punkten der Skala heranzieht [36]. Die Relevanz des verlangsamenden Effektes einer spezifischen FA-Behandlung und des Schwellenwertes von 1,9 Punkten ist im Rahmen der mündlichen Anhörung zur ersten Nutzenbewertung von Omaveloxolon durch die klinischen Experten bestätigt worden [40].

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

Langzeitdaten der MOXIe OLE-Studie bestätigen den positiven Effekt von Omaveloxolon für die Gesamtpopulation

Im weiteren Verlauf der Behandlung zu Woche 144 betrug für die ITT-Population der Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) in der Gruppe, die durchgehend mit Omaveloxolon therapiert wurde, 20,0 %, während diese in der zuerst mit Placebo behandelten Gruppe bei 42,9 % lag. Hier liegt ein numerischer Vorteil für die früher beginnende Omaveloxolon-Therapiegruppe vor (RR = 0,47; 95 %-KI = [0,18; 1,26], $p = 0,1344$).

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

Diese Ergebnisse werden zusätzlich gestützt durch eine *Propensity Score Matching*-Analyse, bei der der Verlauf der Krankheitsschwere in der MOXIe Extension Population in einem indirekten Vergleich einer natürlichen Verlaufskohorte aus der FACOMS (Matched FACOMS Population) gegenübergestellt wurde. Vor dem Hintergrund des durchschnittlichen natürlichen

jährlichen Progresses von 1,9 Punkten in der mFARS, zeigte sich mit einer Least Square (LS) Mean-Differenz von -3,61 Punkten (SE = 0,9263; p = 0,0001) nach 3 Jahren unter Behandlung mit Omaveloxolon eine um 55 % verlangsamte Progression im Vergleich zu der natürlichen Verlaufskohorte. Demnach kommt es nach der beobachteten Stabilisierung des Krankheitsbildes im ersten Therapiejahr zu einer signifikanten Verlangsamung der Krankheitsprogression im Vergleich zum natürlichen Verlauf der mFARS-Entwicklung in der FACOMS. Des Weiteren wird, unter Anwendung eines multivarianten linearen Modells, und Berücksichtigung der relevanten Einflussfaktoren der FA, zusätzlich zu der möglichen Therapieabbruchrate unter Omaveloxolon, eine Verzögerung von 8,2 Jahren erwartet, bevor Patient*innen unter dauerhafter Therapie mit Omaveloxolon einen Wert von 70 in der mFARS erreichen, im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Krankheit [38].

In der Gesamtschau zeigt sich für die Erhebung der Krankheitsschwere, dass eine Behandlung mit Omaveloxolon den natürlichen Progress der Erkrankung signifikant und klinisch relevant verlangsamen kann. Dies bedeutet für die Patient*innen einen längeren Erhalt von entscheidenden Körperfunktionen wie der Fähigkeit zu gehen und zu stehen, manueller Koordinationsfähigkeit und den längeren Erhalt der funktionalen Selbstständigkeit. Unter Rücksichtnahme methodischer Eigenschaften der mFARS wird der positive Effekt von Omaveloxolon unverzerrt in der Population ohne schweren Pes cavus beobachtet und in Langzeitdaten aus der MOXIe OLE für die gesamte Population bestätigt.

Für den Endpunkt mFARS liegt in der Patientenpopulation, welche noch selbstständig gehen kann ein numerischer Vorteil und ein auf Basis des Ausmaßes der LSMD von 1,64 Punkten klinisch spürbarer, langsamerer Krankheitsprogress im Vergleich zum Kontrollarm vor, da eine Erhöhung um bereits einen Punkt auf der mFARS (=Verschlechterung der Symptome) eine bedeutsame Verschlechterung der Funktionalität der Patient*innen bedeutet. Eine Signifikanz des positiven Effektes von Omaveloxolon wird bei steigender Behandlungsdauer für die gesamte Patientenpopulation erwartet, inklusive der Patient*innen die noch selbstständig ohne Mobilitätshilfen gehfähig sind [19; 37; 38]. Für die Population der Patient*innen, die noch selbstständig und noch ohne Mobilitätshilfen gehen können (Gait-Score ≤ 2), ergibt sich in der ITT-Population ohne schweren Pes cavus auf Grundlage der 1,64 Punkte LSMD in der mFARS (93 Punkte) der MOXIe Teil 2 ein klinisch spürbarer Unterschied zugunsten von Omaveloxolon und damit ein **Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

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

Analog zu den Analysen der mFARS werden die Analysen der sekundären Endpunkte sowie der unerwünschten Ereignisse im Folgenden ebenfalls für die ITT ohne schweren Pes cavus für die Patient*innen dargestellt, die noch selbstständig gehen können (Gait-Score ≤ 2). Die

Ergebnisse für die ITT-Population und der ITT-Population ohne schweren Pes cavus befinden sich in Anhang 4-H.

Einschränkung in Alltagsaktivitäten (FA-ADL)

Einschränkung in Alltagsaktivitäten gemessen anhand FA-ADL

Unter der Behandlung mit Omaveloxolon im Vergleich zum Kontrollarm zeigte sich für die ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), nach 48 Wochen mit einer LS Mean-Differenz im Friedreich Ataxia – Activities of Daily Living (FA-ADL) Fragebogen von -0,83 Punkten (SE = 0,640; 95 %-KI = [-2,13; 0,47]; p = 0,2043; Hedges' g: -0,36; 95 %-KI: [-0,93; 0,22]) eine numerisch geringere Verschlechterung der Einschränkung in Alltagsaktivitäten als im Kontrollarm. Dies entspricht einer Krankheitsverlangsamung, die über das Ausmaß der zu erwartenden, natürlich fortschreitenden Einschränkungen des ADL von etwa 0,4 Punkten pro Jahr hinausgeht [21; 36].

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

Patientenberichteter Gesundheitszustand (PGI-C)

Patientenberichteter Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C

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

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

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

Insgesamt 9 Patient*innen (40,9 %) zeigten eine Verbesserung im PGI-C unter der Behandlung mit Omaveloxolon zur Woche 48. Die entsprechende Anzahl der Patient*innen innerhalb des Kontrollarms lag bei 6 (23,1 %) (RR = 1,77; 95 %-KI = [0,75; 4,20]; p = 0,1935).

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

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

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

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

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

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

Weitere sekundäre Endpunkte

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

Dabei zeigte sich in der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), nach 48 Wochen bei den Endpunkten 9-HPT, T25-FWT, Häufigkeit von Stürzen und der SF-36 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Da die FA eine kontinuierlich, allerdings langsam voranschreitende Erkrankung ist, ist insbesondere im Rahmen vertretbarer kontrollierter klinischer Studien ein hoch spezifisches Erhebungsinstrument zum Nachweis des Behandlungseffekts notwendig. Mit weniger spezifischen Endpunkten kann entsprechend über den Studienzeitraum kein signifikanter Behandlungseffekt abgebildet werden, es zeigten sich jedoch teilweise numerische Vorteile für Omaveloxolon.

Sicherheit

Im klinischen Entwicklungsprogramm von Omaveloxolon wurde im Rahmen der Zulassung ein günstiges Sicherheits- und Tolerabilitätsprofil nachgewiesen [16]. Es wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Omaveloxolon-Arms hinsichtlich der Anzahl moderater unerwünschter Ereignisse beobachtet (18 (72 %) vs. 7 (27 %); RR: 2,67; 95 %-KI = [1,356; 5,272]; $p = 0,0046$). In der Beobachtung der moderaten UE nach System Organ Class (SOC) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) und Preferred Terms (PT) nach MedDRA, die bei mindestens 10 % der Patient*innen auftauchten, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE), den schweren UE, den schwerwiegenden UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Omaveloxolon-Arm und dem Kontrollarm.

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

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

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

Für die ITT zeigt sich in den Analysen des Auftretens von mindestens einem UE „innerhalb der ersten 12 Wochen nach Start der Behandlung“ und mindestens einem UE „nach 12 Wochen nach Start der Behandlung“, dass der statistisch signifikante Effekt nach 12 Wochen unter Behandlung nicht mehr zu sehen ist (Anhang 4-L, ≤ 12 Wochen nach Start RR = 1,18; 95 %-KI = [1,045; 1,331]; $p = 0,0073$; > 12 Wochen nach Start RR = 0,91; 95 %-KI = [0,780; 1,064]; $p = 0,2415$). Dies deckt sich mit der Einschätzung der EMA [20].

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

Von den Patient*innen mit einer beobachteten Erhöhung von AST/ALT-Werten ($n = 19$) führte dieses UE in einem Fall zu einem Abbruch der Studienmedikation. Die Erhöhungen in ALT/AST waren asymptomatisch und standen nicht in Verbindung mit einer Erhöhung des Gesamt-Bilirubins. Keine*r der Studienpatient*innen entsprach den Hy's law-Kriterien, die als grundsätzliche Risikoeinschätzung einer schweren Medikamenten-induzierten Leberschädigung dienen [41]. Die Überwachung der ALT/AST-Werte wird in der Fachinformation entsprechend festgelegt [26]. Durch eine engmaschige Überwachung der ALT/AST-Werte ist dieses unerwünschte Ereignis gut handhabbar und ermöglicht eine Weiterführung der Omaveloxolon-Therapie unter Einhaltung der zu beachtenden Grenzwerte.

Die vereinzelt vermehrt aufgetretenen UE im Omaveloxolon-Arm waren vorübergehend, gut behandelbar und wurden in keinem Fall als schwer oder schwerwiegend eingestuft. Zudem erfuhren die behandelten Patient*innen durch diese UE keine Verschlechterung der Lebensqualität, was anhand der in beiden Studienarmen stabil bleibenden Werte im SF-36 deutlich wird. Dies trifft auch auf die Patient*innen zu, die noch selbständig gehfähig sind, in denen zwar ein statistisch signifikanter Nachteil in moderaten UE zu sehen ist, welcher

allerdings nach den ersten 12 Behandlungswochen abklingt und sich nicht in einem Nachteil in der Lebensqualität äußert. Der Anteil der UE-bedingten Therapieabbrüche war gering. Die Langzeitdaten aus der OLE bestätigen das akzeptable Sicherheitsprofil. Auch nach 144 Wochen Beobachtungszeit traten vorwiegend milde oder moderate Nebenwirkungen auf. Keines der schweren UE trat bei mehr als 2 Patient*innen auf oder führte zu einem Abbruch der Behandlung. Vor dem Hintergrund dieser Datenlage zur Sicherheit sowie der Schwere der Erkrankung besitzt Omaveloxolon ein günstiges Nebenwirkungsprofil.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Der Krankheitsfortschritt ist im Vergleich zu vielen anderen neurodegenerativen Erkrankungen zwar langsamer, jedoch unabwendbar. Um die Krankheitsschwere und den kontinuierlichen Progress der Betroffenen präzise und verlässlich zu bestimmen, wurde die mFARS als spezifische Skala für das Krankheitsbild der FA entwickelt. Auf dieser validierten Skala wurde ebenfalls der durchschnittliche, natürliche jährliche Progress quantifiziert [36]. Das natürliche jährliche Fortschreiten der Erkrankung wird signifikant und klinisch relevant verlangsamt. Bei Betrachtung der kontinuierlichen Veränderung des mFARS-Scores zeigte sich trotz des langsamen natürlichen Progresses bereits in der kontrollierten Studienphase ein Vorteil unter Omaveloxolon. Eine entsprechende Responderanalyse im Bezug zur durchschnittlichen natürlichen jährlichen Progression zeigte ebenfalls bereits nach 48 Wochen einen numerischen Vorteil für Omaveloxolon, sowie auch in der Gesamtpopulation (ITT) (Anhang 4-H).

Zusammenfassend kann bereits nach 48 Wochen ein numerischer, klinisch spürbarer Behandlungseffekt für Patient*innen gezeigt werden, die noch selbstständig und ohne noch Mobilitätshilfen gehen können (Gait-Score ≤ 2).

Für die Population der Patient*innen, die noch selbstständig und noch ohne Mobilitätshilfen gehen können (Gait-Score ≤ 2), ergibt sich in der ITT-Population ohne schweren Pes cavus auf Grundlage des Unterschied von 1,64 Punkten in der LSMD der mFARS (93 Punkte) der MOXIe Teil 2 ein klinisch spürbarer Unterschied zugunsten von Omaveloxolon und damit ein **Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Für die Gesamtpopulation werden diese Ergebnisse durch die Langzeitdaten der MOXIe OLE bestätigt

Die Ergebnisse der *Delayed-Start*- vs. *Early-Start*-Analyse aus der offenen Extensionsphase bestätigten, dass dieser positive Behandlungseffekt auch langfristig erhalten bleibt und von Patient*innen, die erst später mit Omaveloxolon behandelt werden, nicht mehr aufzuholen ist.

Auch die *Propensity Score Matching*-Analyse bestätigt den positiven Langzeiteffekt von Omaveloxolon. Vor dem Hintergrund des durchschnittlichen natürlichen jährlichen Progresses von 1,9 Punkten in der mFARS, zeigte sich mit einer LS Mean-Differenz von -3,61 Punkten (SE = 0,9263; $p = 0,0001$) nach 3 Jahren unter Behandlung mit Omaveloxolon eine um 55 % verlangsamte Progression im Vergleich zu der natürlichen Verlaufskohorte. Demnach kommt es nach der beobachteten Stabilisierung des Krankheitsbildes im ersten Therapiejahr zu einer signifikanten Verlangsamung der Krankheitsprogression im Vergleich zum natürlichen Verlauf der mFARS-Entwicklung in der FACOMS. Für Patient*innen bedeutet eine Behandlung mit Omaveloxolon somit einen längeren Erhalt von entscheidenden Körperfunktionen wie der Fähigkeit zu gehen und zu stehen oder der manuellen Koordinationsfähigkeit. In Bezug auf die weiteren sekundären Endpunkte wird davon ausgegangen, dass aufgrund des langsamen Krankheitsfortschritts innerhalb der 48 Wochen kontrollierter Studienphase, einige nicht FA-spezifische Erhebungen bisher lediglich numerische Vorteile aufweisen. Ausgehend von der bestverfügbaren Langzeitevidenz aus der MOXie OLE sowie der RCT MOXie Teil 2, die zusammen eine Beobachtungszeit von 196 Wochen umfassen, und dem Vergleich zum natürlichen Verlauf der FA, wird der tatsächliche therapeutische Effekt und Zusatznutzen auf Basis der aktuellen Datenlage als **mindestens gering** für die Gesamtpopulation (inklusive der weniger schwer betroffenen Patient*innen [Gait-Score ≤ 2]) eingestuft. In der Gesamtschau der sicherheitsbezogenen Endpunkte zeigten sich in den zentralen Erhebungen zu Therapieabbrüchen und schwerwiegenden Nebenwirkungen keine signifikanten Nachteile durch die Behandlung mit Omaveloxolon. Die vereinzelt vermehrt aufgetretenen UE im Omaveloxolon-Arm waren vorübergehend und gut behandelbar.

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.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie

- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das vorliegende Dossier zur Nutzenbewertung beantwortet die Fragestellung nach dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Omaveloxolon (Skyclarys) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Omaveloxolon (Skyclarys) ist zugelassen für die Behandlung der FA bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren [26].

Die Studienpopulation wird auf Basis des Leitsymptoms Ataxie, bewertet anhand des Verlusts der selbstständigen Gehfähigkeit, in Schweregrade eingeteilt dargestellt. Modul 4B stellt die Ergebnisse der Patient*innen dar, die noch selbstständig gehen können. Dieser Schweregrad entspricht einem Gait-Score auf der mFARS von ≤ 2 .

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird im vorliegenden Dossier die pivotale Phase 2-Studie MOXIe Teil 2 und die sich anschließende offene Extensionsstudie MOXIe OLE (Open-Label Extension) herangezogen.

Die Einzelkomponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen, Studiendauer) werden im folgenden Abschnitt (4.2.2) erläutert.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer

tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Patientenpopulation

Gemäß der Fachinformation von Omaveloxolon handelt es sich bei der Patientenpopulation um Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 16 Jahren [16].

Die Studienpopulation wird auf Basis des Leitsymptoms Ataxie, bewertet anhand des Verlusts der selbstständigen Gehfähigkeit, in Schweregrade eingeteilt dargestellt. Modul 4B stellt die Ergebnisse der Patient*innen dar, die noch selbstständig gehen können. Dieser Schweregrad entspricht einem Gait-Score auf der mFARS von < 2.

Intervention

Omaveloxolon wird zur Behandlung der FA gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 150 mg täglich peroral verabreicht. Skyclarys ist erhältlich in Kapseln á 50 mg Omaveloxolon [20].

Vergleichstherapie

Da bisher keine spezifischen Therapien zur Behandlung der FA verfügbar sind, basiert die Therapie von FA-Patient*innen auf der bestmöglichen, patientenindividuell optimierten, unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (BSC). Diese Standardtherapie wurde in der Studie MOXie Teil 2 durch den Komparator (Placebo + BSC) abgebildet.

Endpunkte

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Basis patientenrelevanter Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Omaveloxolon werden folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

Mortalität

Die Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit anhand der UE, die zum Tod führen, erhoben.

Morbidität

- Veränderung der Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS (93 Punkte)
- Einschränkung in Alltagsaktivitäten gemessen anhand des FA-ADL
- Patientenberichteter Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C
- Feinmotorik der oberen Gliedmaßen gemessen anhand des 9-Hole Peg Test (9-HPT)
- Beinfunktion gemessen anhand des Timed 25-Foot Walk Test (T25-FWT)

- Häufigkeit von Stürzen

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Short Form-36 Health Survey (SF-36)

Sicherheit

- Auftreten von UE
 - Auftreten von UE nach SOC und PT
- Auftreten von UE nach Schweregraden (mild, moderat, schwer)
 - Auftreten von UE nach Schweregraden nach SOC und PT
- Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)
 - Auftreten von SUE nach SOC und PT
- Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führen
 - Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT (deskriptiv)

Studientypen

Für die Nutzenbewertung von Omaveloxolon wird die RCT MOXie Teil 2 als bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen. Dabei entsprechen RCT gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV der Evidenzstufe Ib. Zusätzlich wird die MOXie OLE-Studie inklusive der Auswertungen als *Propensity Score Matching*-Analyse gegenüber der Friedreich Ataxia Clinical Outcome Measures Study (FACOMS) Population und als *Delayed-Start*- vs. *Early-Start*-Analyse herangezogen [18; 19].

Ein- und Ausschlusskriterien

Die nachfolgende Tabelle fasst die Ein- und Ausschlusskriterien zusammen:

Tabelle 4-2: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kürzel	Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A1	Patientenpopulation	Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie (FA)	Abweichende Patientenpopulation
A2	Prüfintervention	Omaveloxolon gemäß Fachinformation	Abweichende Prüfintervention

Kürzel	Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A3	Vergleichsintervention	Keine Einschränkungen	
A4	Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und/oder Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte
A5	Studientyp	Für Abschnitt 4.3.1.1 RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen
		Für Abschnitt 4.3.2.3: Klinische Studien, Interventionsstudien, Extensionsstudien	RCT-Studien, die schon in Abschnitt 0 identifiziert wurden, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, retrospektive Beobachtungsstudien, systematische Reviews, Meta-Analysen, Studien, die in einer Extensionsstudie zusammenlaufen, werden nicht separat erfasst
A6	Studiendauer	≥ 24 Wochen	Abweichende Studiendauer
A7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).
A8	Sprache	Deutsch oder Englisch	Nicht Deutsch oder Englisch

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.1.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Am 16.04.2025 erfolgte eine systematische bibliografische Literaturrecherche nach Studien zu der genannten Fragestellung in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane

Library. Die Suchstrategie war darauf ausgerichtet, RCTs sowie die dazugehörigen Extensionsdaten zu identifizieren, die das zu bewertende Arzneimittel untersuchen. Die ermittelten Treffer wurden im Anschluss anhand der für die Fragestellung relevanten Selektionskriterien bewertet.

Für jede Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet; bestehend aus einem Indikations- und einem Interventionsblock. Einschränkungen bezüglich des Publikationszeitraums wurden nicht gemacht.

Die im Kontext der genannten Fragestellung angewendeten Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.1.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie

durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach Studien zu der genannten Fragestellung wurde entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken ClinicalTrials.gov, EU-CTR, Clinical Data Search Portal der EMA sowie im Arzneimittel-Informationssystem AMIS durchgeführt. Auf die Suche nach Studien in der ICTRP kann verzichtet werden [42]. Die vollständige Suche wurde am 16.04.2025 in den genannten Datenbanken anhand separater Suchstrategien durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die detaillierten Suchstrategien für die Studienregister sind im Anhang 4-B dokumentiert. Die Suchstrategien für das Clinical Data Search Portal der EMA sowie für AMIS wurden nicht dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.1.2) sowie

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Internetseite des G-BA wurde am 16.04.2025 nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden, durchsucht. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie erfolgte nicht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Treffer aus der Suche in bibliografischen Datenbanken wurden zunächst mithilfe der Literaturverwaltungs-Software Endnote um mögliche Duplikate bereinigt. Die Auswahl relevanter Treffer erfolgte auf Grundlage ihrer Titel und, falls vorhanden, ihrer Abstracts, unter Verwendung der in Abschnitt 4.2.2 festgelegten Kriterien. Zwei unabhängige Personen führten die Bewertung durch; eventuelle Meinungsverschiedenheiten wurden durch Diskussion zwischen diesen Personen gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
 - Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
 - zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
 - Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
 - Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
 - ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
 - Umsetzung des ITT-Prinzips
 - ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene und für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Dabei basieren die jeweiligen Angaben auf den

klinischen Studienberichten [21]. Die Ergebnisse dieser Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-F dokumentiert.

Zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials wurden die in der Verfo des G-BA genannten Kriterien zur Beurteilung von RCT berücksichtigt.

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz;
- Verdeckung der Gruppenzuteilung;
- Verblindung der Patient*innen sowie der behandelnden Personen;
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung;
- Sonstige Aspekte.

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber;
- Umsetzung des ITT-Prinzips;
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung;
- Sonstige Aspekte.

Dabei wurde das Verzerrungspotenzial entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial weist darauf hin, dass die Ergebnisse der Studien mit einer hohen Wahrscheinlichkeit nicht relevant verzerrt waren. Ein hohes Verzerrungspotenzial deutet im Gegenzug darauf hin, dass sich die Grundaussage der Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte verändern würde. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beurteilung der für die Nutzenbewertung relevanten Studien erfolgte anhand des CONSORT-Statements in Anhang 4-E. Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie im Rahmen des CONSORT-Statements und in Abschnitt 4.3.1 wurden jeweils das Studienprotokoll, der statistische Analyseplan sowie der Studienbericht herangezogen [21-25].

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Omaveloxolon erfolgt anhand der randomisierten, kontrollierten klinischen Phase 2-Zulassungsstudie MOXIe Teil 2 und der zugehörigen offenen Extensionsstudie MOXIe OLE. Die Ergebnisse der Studie werden in Abschnitt 0 bzw. Abschnitt 4.3.2.3.3 beschrieben. Für diese Studie war Reata Pharmaceuticals, Inc. Sponsor. Die Biogen Netherlands B.V. ist Inhaberin der Zulassung.

Die Studienpopulation wird auf Basis des Leitsymptoms Ataxie, bewertet anhand des Verlusts der selbstständigen Gehfähigkeit, in Schweregrade eingeteilt dargestellt. Modul 4B stellt die Ergebnisse der Patient*innen dar, die noch selbstständig gehen können. Dieser Schweregrad entspricht einem Gait-Score auf der mFARS von ≤ 2 .

4.2.5.2.1 Analysepopulationen

Für die Studie MOXIe Teil 2 wurden folgende Populationen für die Analyse vordefiniert:

ITT-Population: Alle Patient*innen, kategorisiert nach der jeweiligen randomisierten Behandlungsgruppe (unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten hatten oder nicht). In den originalen Studiendokumenten wird diese Population als All Randomized Population (ARP) bezeichnet. Die ITT-Population wird in Anhang 4-H dargestellt.

ITT ohne schweren Pes cavus: Alle Patient*innen, kategorisiert nach der jeweiligen randomisierten Behandlungsgruppe (unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten hatten oder nicht) ohne Patient*innen mit schwerem Pes cavus.

Gait-Score: Es werden zwei Populationen auf Basis der selbstständigen Gehfähigkeit präsentiert. Diese wird anhand des validierten mFARS Items E7 „Gait“ (Skala von 0 [normal] bis 5 [Rollstuhl gebunden]) bewertet. Der Baseline Gait-Score wurde in der Studie MOXIe Teil 2 als der Höchstwert aus dem Screening und dem Wert vor der Dosisgabe an Tag 1 bestimmt.

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

In der Studie MOXIe Teil 2 waren jeweils 10 Patient*innen mit schwerem Pes cavus pro Behandlungsarm eingeschlossen, bei welchen somit bereits eine irreversible, den Alltag und die Mobilität einschränkende Deformation eingetreten ist. In der dargestellten ITT-Population ohne schweren Pes cavus der Studie MOXIe Teil 2 sind Patient*innen ausgeschlossen, welche an einer schweren Ausprägung dieser Fußdeformität leiden.

Ein schwerer Pes cavus kann bei der Erhebung der mFARS insbesondere in den Subskalen „Lower Limb Coordination“ und „Upright Stability“ zu methodischen Schwierigkeiten führen, welche das Ergebnis verzerren können. Für eine unverzerrte Einschätzung des Behandlungseffekts werden daher die Ergebnisse der ITT-Population unter Ausschluss der Patient*innen mit schwerem Pes cavus dargestellt. Die Darstellung der Population ohne schweren Pes cavus wurde *a priori* definiert und geschieht rein auf Basis der methodischen Eigenschaften. Auch in der Population ohne schweren Pes cavus liegen verschiedene mildere Stadien einer krankheitsspezifischen Fußdeformität vor, welche anhand verschiedener Röntgenbilder des Fußes für die Gesamtpopulation dokumentiert wurden und sich zwischen den Armen im Median ähneln (siehe Tabelle 4-14). Die Population ohne schweren Pes cavus entspricht somit der Versorgungsrealität, da Pes cavus als Symptom der FA in seiner nicht schweren Ausprägung, welche Messungen nicht verzerrt, in dieser Population vertreten ist. Expert*innen in der Behandlung von FA bestätigen zudem, dass ein schwerer Pes cavus in der Praxis selten vorkommt, wobei Patienten mit frühem Krankheitsbeginn in der Kindheit und Jugend häufiger betroffen sind als Erwachsene.

Von schwerem Pes cavus Betroffene weisen eine signifikante Verringerung ihrer Fuß-Belastungsfläche und einen erhöhten Druck im Bereich des Vorderfußes auf. Dementsprechend kann die Mobilität bei Patient*innen mit Pes cavus durch den anatomisch bedingten Nachteil einer reduzierten oder veränderten Auflagefläche beeinträchtigt werden [28; 29]. Es kommt außerdem bei schweren Ausprägungen vermehrt zu Fußschmerzen [30]. 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 [30]. Unter Rücksichtnahme methodischer Eigenschaften der mFARS wird der positive Effekt von Omaveloxolon unverzerrt in der Population ohne schweren Pes cavus beobachtet und in Langzeitdaten aus der MOXIe OLE für die gesamte Population bestätigt. Im Zusammenhang mit der Seltenheit der schweren Ausprägung des Pes cavus wird dieses Verfahren als adäquat angesehen.

Die vorliegenden Auswertungen erfolgten außerdem anhand des Schweregrades der Erkrankung separat für Patient*innen, die nicht mehr bzw. noch selbstständig und noch ohne Mobilitätshilfen gehen können. 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 [16; 31; 32]. Die Bewertung der Gehfähigkeit in E7 korreliert dabei mit allen Items des mFARS (und neurologischen Friedreich Ataxia Rating Scale [FARsN]) und verfügt über klar definierte Kategorien (0-5), um die Einschränkungen im Gehen zu beurteilen.

Patient*innen mit höherem Gait-Score sind in ihrem Krankheitsverlauf bereits weiter fortgeschritten und werden mit hoher Wahrscheinlichkeit in den nächsten Jahren ihre Gehfähigkeit verlieren [34]. In einer Analyse der Friedreich Ataxia Clinical Outcome Measures

Study (FACOMS) – einer großen, internationalen natürlichen Verlaufsstudie – 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 sowie der alltagsrelevanten Behinderung.

Der Zusammenhang von früherem Krankheitsbeginn, schneller Progression und damit auch einem früheren Verlust der selbstständigen Gehfähigkeit ist in zwei großen unabhängigen natürlichen Verlaufsstudien (FACOMS und European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies [EFACTS]) hinreichend belegt worden [12; 34; 35]. Die vorliegenden Baseline-Daten der MOXIe Teil 2 ermöglichen eine klare Einordnung der Krankheitslast aller Patient*innen anhand des Items „Gait“ aus der Erhebung der mFARS. Damit ist die Bestimmung der selbstständigen Gehfähigkeit eine geeignete, und klinisch leicht bestimmbare Eigenschaft, um eine Population mit besonderer Krankheitslast zu identifizieren.

Safety-Population: Alle randomisierten Patient*innen, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienintervention erhalten haben. In der Studie MOXIe Teil 2 sind ITT-Population und Safety-Population identisch, da alle randomisierten Patient*innen mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Die im Dossier dargestellten Wirksamkeitsanalysen für die Studie MOXIe Teil 2 basieren auf der ITT-Population ohne schweren Pes cavus. Die Sicherheitsanalysen werden analog auf Basis der Safety-Population ohne schweren Pes cavus dargestellt.

In der Studie MOXIe OLE wird sowohl für die Sicherheits- als auch die Wirksamkeitsanalysen die Safety-Population für die Analyse herangezogen, welche alle Patient*innen einschließt, die im Rahmen der Studie MOXIe OLE mindestens eine Dosis Omaveloxolon erhalten haben.

4.2.5.2.2 Patientencharakteristika

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene pivotale Studie MOXIe Teil 2 werden folgende Charakteristika der Patient*innen zur Baseline dargestellt:

Demografische Charakteristika der Studienpopulation

- Alter zum Zeitpunkt des Screenings;
- Altersgruppen (< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre);
- Geschlecht;
- Ethnischer Hintergrund (Weiß; andere);
- Ethnizität (Hispanisch oder Latino; Nicht hispanisch oder Latino);
- Region (USA, andere);
- Größe;
- Gewicht;

- Body-Mass-Index (BMI);
- Blutdruck und Herzfrequenz.

Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation

- Vorliegen eines schweren Pes cavus;
- Alter bei Erkrankungsbeginn;
- Jahre seit Erkrankungsbeginn;
- Länge der GAA-Trinukleotid-Repeat Expansionen sowie GAA1-Repeatlänge ≥ 675
- mFARS, 93 Punkte, FA-ADL sowie Peak Work;
- Status der Gehfähigkeit, Verwendung von Mobilitätshilfen;
- Durchschnittliche Anzahl an Stunden pro Woche, an denen ein Trainingsprogramm (Exercise Regimen) durchgeführt wurde;
- Krankheitsgeschichte mit Kardiomyopathie, Areflexie, Fußoperationen, sensorischer Neuropathie, Schluckbeschwerden, Skoliose oder Skoliose-Operationen
- Röntgenbilder des Fußes (verschiedene Winkelmessungen können umfassen: Fersenauftrittswinkel, Navikulokuboid-Überlappung, Talo-Kalkaneal, Talometatarsale-I-Winkel, Tibia-Kalkaneal, Tibia-Talus)

4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß 5. Kapitel § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen. Die hierzu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-3: Übersicht der eingeschlossenen Studienendpunkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	MOXIe Teil 2
Morbidität	Krankheitsschwere (mFARS, 93 Punkte)	Veränderung der Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS	X ¹
		Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr)	X ¹
	Einschränkung in Alltagsaktivitäten (FA-ADL)	Veränderung der Einschränkung in Alltagsaktivitäten im Vergleich zur Baseline gemessen anhand des FA-ADL	X ²
		Patientenberichteter Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C	X ²

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	MOXIe Teil 2
	Patientenberichteter Gesundheitszustand (PGI-C)	Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung im Gesundheitszustand/ unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand/ Verschlechterung im Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C	X ²
	Feinmotorik der oberen Gliedmaßen (9-Hole Peg Test)	Feinmotorik der oberen Gliedmaßen gemessen anhand des 9-HPT (dominante und nicht dominante Hand)	X ²
	Beinfunktion (Timed 25-Foot Walk Test)	Veränderung der Beinfunktion gemessen anhand des T25-FWT	X ²
	Häufigkeit von Stürzen	Häufigkeit von Stürzen	X ²
Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36	X ²
Sicherheit und Überleben	Mortalität	Sämtliche UE, die zum Tod führen	X ^S
	Unerwünschte Ereignisse (UE)	Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE	X ^S
		Auftreten jeglicher UE nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patient*innen in mindestens einem Arm oder bei ≥ 10 Patient*innen und bei ≥ 1 % der Patient*innen in mindestens einem Arm auftreten)	X ^S
		Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE nach Schweregrad (mild, moderat, schwer)	X ^S
		Auftreten milder und moderater UE nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patient*innen in mindestens einem Arm oder bei ≥ 10 Patient*innen und bei ≥ 1 % der Patient*innen in mindestens einem Arm auftreten)	X ^S
		Auftreten schwerer UE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patient*innen in mindestens einem Arm auftreten oder bei ≥ 10 Patient*innen und bei ≥ 1 % der Patient*innen in mindestens einem Arm auftraten)	X ^S
		Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit SUE	X ^S
		Auftreten von SUE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patient*innen in mindestens einem Arm auftreten)	X ^S
		Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE, die zum Therapieabbruch führen	X ^S

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	MOXIe Teil 2
		Auftreten von SUE nach SOC und PT (deskriptiv)	X ^S
		Auftreten von UE ≤ sowie >12 Wochen nach Baseline ¹	
		Auftreten jeglicher UE, UE nach Schweregrad sowie SUE ≤ 12 Wochen nach Baseline nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥ 10 % [5 % bei schweren oder schwerwiegenden Ereignissen] der Patient*innen in mindestens einem Arm oder bei ≥ 10 Patient*innen und bei ≥ 1 % der Patient*innen in mindestens einem Arm auftraten)	X ^S
		Auftreten jeglicher UE, UE nach Schweregrad sowie SUE > 12 Wochen nach Baseline nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patient*innen in mindestens einem Arm oder bei ≥ 10 [5 % bei schweren oder schwerwiegenden Ereignissen] Patient*innen und bei ≥ 1 % der Patient*innen in mindestens einem Arm auftraten)	X ^S
X: Endpunkt wurde erhoben; X ¹ : primärer Endpunkt; X ² : sekundärer Endpunkt; X ^S : Sicherheitsendpunkt 1: Dargestellt im Anhang 4-L. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

4.2.5.2.3.1 Mortalität

Operationalisierung

Die Mortalität wurde anhand der UE, die zum Tod führten, vom Zeitpunkt der ersten Verabreichung des Studienmedikaments bis zum Tag der letzten Anwendung des Studienmedikaments kontinuierlich über den Studienverlauf erhoben.

Validität

Das Versterben von Patient*innen lässt sich eindeutig und objektiv feststellen. Die Erhebung ist unabhängig von subjektiven Einschätzungen oder der Interpretation des Endpunkterhebers.

Patientenrelevanz

Die Mortalität ist entsprechend § 3 Abs 3 AM-Nutzen V und aus Sicht der Biogen GmbH ein patientenrelevanter Endpunkt.

4.2.5.2.3.2 Morbidität

Veränderung der Krankheitsschwere (mFARS, 93 Punkte)

Operationalisierung

Die modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS) ist ein Instrument, welches die zentralen Symptome der FA erhebt und entsprechend ihrer Schwere einem Score zuordnet. Ein höherer Score indiziert eine stärker ausgeprägte Symptomatik und somit eine stärkere körperliche Beeinträchtigung der Patient*innen [43; 44]. Die mFARS entstand als Weiterentwicklung der FARSn. Mithilfe der mFARS werden im Gegensatz zur FARSn nur die wesentlichen Symptome der FA fokussiert erfasst. Der mFARS-Score wird aus vier der fünf in der FARSn bewerteten Subscores, „Bulbar Function“, „Upper Limb Coordination“, „Lower Limb Coordination“ und „Upright Stability“ berechnet. Die mFARS schließt somit die Komponente zur Funktionsfähigkeit des peripheren Nervensystems der FARSn aus, da in einer psychometrischen Analyse der Skala eine ineffiziente Korrelation der Subskala „Peripheral Nervous System“ (26 zu erreichenden Punkten) und somit eine schwache Konstruktvalidität festgestellt wurde. Die Gesamtpunktzahl des FARSn wurde entsprechend von 125 auf 99 Punkte (mFARS) reduziert. [31]. Für die beiden Items A1 „Facial Atrophy“ und A2 „Tongue Atrophy“ wurde ebenfalls eine geringe interne Konsistenz und Bodeneffekte festgestellt [31]. Durch Streichen dieser beiden Items aus dem Subscore „Bulbar Function“ wurde eine weitere Version der mFARS mit einer Gesamtpunktzahl von 93 entwickelt [31]. *A priori* wurde die 99-Punkte Version der mFARS für die Wirksamkeitsanalysen verwendet. Sämtliche im Dossier dargestellten mFARS-Daten basieren auf *post hoc* durchgeführten Analysen mit der 93-Punkte-Version der Skala. Beide Varianten der mFARS zeigen gleichgerichtete Effekte.

Die mFARS wurde operationalisiert als

- Veränderung der Krankheitsschwere zur Baseline anhand mFARS (93 Punkte), und als
- Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr)

Validität

Die mFARS erhebt die zentralen Symptome der betroffenen FA-Patient*innen. Diese Bewertung der funktionellen Einschränkungen in den Kategorien „Bulbar Function“, „Upper Limb Coordination“, „Lower Limb Coordination“ sowie „Upright Stability“ wurden als patientenrelevante Schlüsselparameter für die Progressionsbewertung in der FA identifiziert [45]. Die inhaltliche Validierung der mFARS und der jeweiligen einzelnen Komponenten als bedeutsamste funktionelle Fähigkeiten erfolgte anhand einer prospektiven Kohortenstudie (FACOMS) mit ca. 1.000 Patient*innen [31; 36]. Anhand der FACOMS konnte die Konstruktvalidität der FARSn Untersuchung nachgewiesen werden, wobei zwei Item-Gruppen als potenzielle Schwachstellen identifiziert wurden. Diese wurden durch die Modifikation der FARSn zur mFARS, welche von der Friedreich's Ataxia Research Alliance mithilfe der Division of Neurology Products der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA)

durchgeführt wurde, erfolgreich adressiert. Außerdem wurde anhand der FACOMS dargelegt, dass die interne Konsistenz des Instruments durch Entfernung von Items wie z. B. des „Peripheral Nervous System“, verbessert wurde [31]. Zusätzlich konnte sowohl für die FARSn als auch für die mFARS in einer Studie exzellente Test-Retest Reliabilität bewiesen werden [45].

Insgesamt handelt es sich bei der mFARS (93 Punkte) um ein validiertes und geeignetes Instrument zur Erhebung der Symptomatik und des Krankheitsfortschritts bei der FA. Daher hat sich der mFARS-Score in klinischen Studien und in der klinischen Praxis als eine Standardmethode etabliert [46-48].

Patientenrelevanz

FA ist eine komplexe neuropathologische Erkrankung, die durch einen kontinuierlichen progredienten Verlust des Koordinationsvermögens und des Gleichgewichts gekennzeichnet ist, wodurch es für die betroffenen Patient*innen zu zunehmend starken Einschränkungen und bedeutsamen Behinderungen kommt [49-54].

Da die Ausprägung der Symptome zwischen verschiedenen, aber auch innerhalb desselben Individuums stark variieren kann, ist ein individuell empfindliches, spezifisches Instrument zur Erfassung der bedeutsamsten Auswirkungen der neuroanatomischen Dysfunktion auf den klinischen Verlauf der betroffenen Patient*innen notwendig [31; 55]. Während der Phänotyp der FA durchaus variieren kann, sind Gang- und Gliederataxie, Dysarthrie und Reflexverlust der unteren Gliedmaßen mit tiefem Sensibilitätsverlust immer nachweisbar und von enormer Bedeutung für die Betroffenen [55]. Mit zunehmendem Fortschreiten bis hin zum Verlust des Gehvermögens wird die Lebensqualität der Betroffenen erheblich eingeschränkt – sie leiden an diesem kontinuierlichen Verlust der Unabhängigkeit [56]. Die in der mFARS Untersuchung bewerteten Symptome „Bulbar Function“, „Upper Limb Coordination“, „Lower Limb Coordination“ und „Upright Stability“ stellen daher die wichtigsten und am häufigsten vorkommenden Aspekte der progredienten Erkrankung dar und bilden die bedeutsamsten Symptome/funktionellen Einschränkungen ab [12; 52].

Die Erhebung der Subskalen „Lower Limb Coordination“ und „Upright Stability“ der mFARS erfordert eine gewisse grundlegende Balance und Standfestigkeit. Von schwerem Pes cavus Betroffene weisen eine signifikante Verringerung ihrer Fuß-Belastungsfläche und einen erhöhten Druck im Bereich des Vorderfußes auf. Dementsprechend kann die Mobilität bei Patient*innen mit Pes cavus durch den anatomisch bedingten Nachteil einer reduzierten oder veränderten Auflagefläche beeinträchtigt werden [28; 29]. Es kommt außerdem bei schweren Ausprägungen vermehrt zu Fußschmerzen [30]. Die Symptome eines schweren Pes cavus umfassen bzw. sind assoziiert mit Vorfuß-Metatarsal-Schmerzen, Schmerzen an der Ferse und unter der Sesambeinregion, schmerzhaften Schwielen, Sprunggelenksarthrititis, Achillessehnenentzündung, Passformproblemen bei Schuhen, lateraler Instabilität des Sprunggelenks, Stressfrakturen der unteren Extremitäten, Knieschmerzen, Tractus-iliotibialis-Syndrom und Osteoarthritis in der Hüfte [30]. Diese Fußdeformität kann also insbesondere in den Subskalen „Lower Limb Coordination“ und „Upright Stability“ zu methodischen

Schwierigkeiten bei der Erhebung der mFARS führen (Details zu den Analysepopulationen sind in Abschnitt 4.2.5.2.1 dargestellt).

In der ersten Nutzenbewertung von Omaveloxolon wurde die mFARS mit einem Gesamtscore von 93 Punkten als validiertes, patientenrelevantes Instrument bewertet [33].

Bestimmung der klinisch relevanten Veränderung pro Jahr (MID)

Die FA ist eine unaufhaltsam progressive Erkrankung. Dieser Progress wird über die mFARS sichtbar. Eine Erhöhung um bereits einen Punkt auf der mFARS (=Verschlechterung der Symptome) kann zu einer bedeutsamen Verschlechterung der Funktionalität der Patient*innen führen. Die Verschlechterung der „Bulbar Function“ um einen Punkt kann beispielsweise den Verlust der Sprachfähigkeit bedeuten, was eine erhebliche Einschränkung für die Betroffenen darstellt. Die Verschlechterung im Bereich „Lower Limb Coordination“ oder „Upright Stability“ um einen Punkt der Skala, kann z. B. den Verlust der Fähigkeit zu gehen oder zu stehen bedeuten, was letztlich dazu führt, dass Patient*innen sich ohne Mobilitätshilfe nicht mehr fortbewegen können [32]. Eine aussagekräftige, klinisch relevante MID für die durchschnittliche jährliche Verschlechterung von FA-Patient*innen wurde für die mFARS spezifisch ermittelt und validiert. Im Rahmen der internationalen Beobachtungsstudie FACOMS wurden über 1.000 Patient*innen (2003-2020) beobachtet [32]. Es wurde dabei eine durchschnittliche jährliche Verschlechterung um 1,9 Punkte auf der mFARS über alle Altersgruppen hinweg nachgewiesen [36]. Eine therapeutische Verhinderung oder Verlangsamung dieses durchschnittlichen jährlichen Krankheitsprogresses von etwa 1,9 Punkten im mFARS-Score entspricht daher einem klinisch relevanten Therapieziel und kann insbesondere in klinischen Studien als adäquate jährliche Messgröße zur Überprüfung der Wirksamkeit herangezogen werden. Die Veränderungen des mFARS-Scores in der FACOMS korrelierten signifikant mit einer Reihe von weiteren Messgrößen für das Fortschreiten der Krankheit, einschließlich der Krankheitsdauer, dem Stadium der Erkrankung und dem Activities of Daily Living-Scores ($p < 0,0001$) [36].

Tabelle 4-4: Durchschnittliche jährliche Veränderung des mFARS-Scores im natürlichen Krankheitsverlauf der FA nach Patel et al. [36]

	Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 4	Jahr 5
mFARS	1,91 ± 6,34	4,24 ± 7,14	5,85 ± 7,27	8,22 ± 8,49	9,62 ± 8,30
Die Tabelle zeigt die mittlere Veränderung im mFARS-Score gegenüber dem Ausgangswert und die entsprechende Standardabweichung in der Gesamtkohorte der FACOMS.					
Die durchschnittliche Veränderung einer natürlichen FA-Kohorte im mFARS über 5 Jahre beträgt im Durchschnitt 1,92 Punkte pro Jahr: 9,62 Punkte / 5 Jahre = 1,92 Punkte/Jahr					
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Eine therapeutische Verlangsamung des jährlichen Fortschritts der Krankheit von etwa 1,9 Punkten im mFARS-Score entspricht daher einem praktisch spürbaren und generellen

Therapieziel in der FA und kann als adäquate jährliche Messgröße zur Überprüfung der Wirksamkeit in dieser langsam progressiven Erkrankung herangezogen werden.

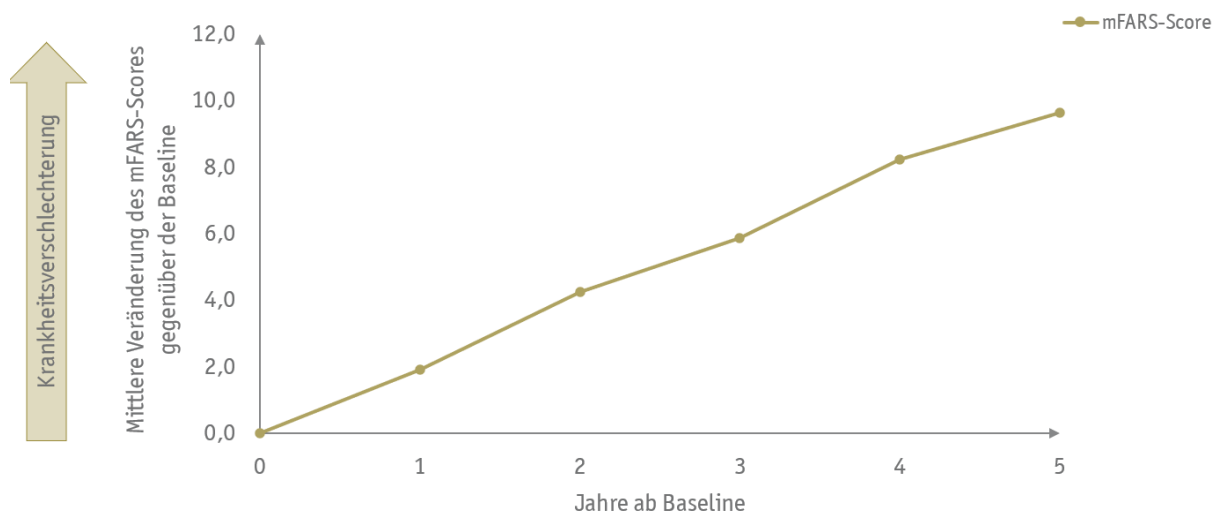


Abbildung 4-2: Durchschnittliche jährliche Veränderung des mFARS-Scores im natürlichen Krankheitsverlauf der FA (Abbildung modifiziert nach Patel et al. (2016) [36])

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 Verlust der Unabhängigkeit durch Symptome wie die Einschränkung der Haltungsstabilität, der Koordinationsfähigkeit und Feinmotorik, sowie der Fähigkeit zu sprechen für sie eine der größten Belastungen darstellt. Die Patient*innen berichteten von Verzweiflung und Hoffnungslosigkeit darüber, dass sie nicht in der Lage sind, ein normales Leben zu führen, und sich stets in Abhängigkeitsverhältnissen befinden. Die Betroffenen leiden unter der Angst vor dem allgegenwärtigen und derzeit unaufhaltsamen Fortschreiten ihrer Erkrankung [11].

Im Jahr 2020 schlug das IQWiG eine generische MID von 15 % der Gesamtskala für alle derartigen skalen-basierten Fragebögen vor [39]. Die Anwendung und Praxistauglichkeit dieser generischen MID ist allerdings zum Nachweis eines Zusatznutzens bei sehr langsam progredienten Erkrankungen wie der FA ungeeignet, da das Fortschreiten bei neurodegenerativen Erkrankungen im Regelfall nicht mehr umgekehrt werden kann, vielmehr stoppen bzw. verlangsamen entsprechende Therapeutika den Progress. Eine Extrapolation der durchschnittlichen Verschlechterung von 1,9 Punkten in der mFARS pro Jahr führt insgesamt erst bei einer Beobachtungsdauer von 7-8 Jahren zu einem klinisch relevanten Progress von über 15 % des Gesamtscores der mFARS. Bei einer Krankheitsprogression von einem Punkt in der mFARS pro Jahr, wie sie für die MOXie relevanten Altersgruppen (16-40) beobachtet wurde, läge der notwendige Zeitaufwand einer klinischen Studie zur Erreichung der 15 %-Schwelle sogar bei ca. 15 Jahren. Ein derartiger Zeitraum bis zur erstmaligen Anerkennung eines tatsächlich klinisch relevanten (therapeutischen) Effekts bei einer schwerwiegenden seltenen Erkrankung ist medizinisch nicht nachvollziehbar und im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie in einem angemessenen Zeitraum nicht vertretbar.

Klinische FA-Experten sprachen sich für den Grenzwert der natürlichen Progression der FA von 1,9 Punkten als patientenrelevantes Maß einer Veränderung der mFARS aus [40]. Eine Verbesserung bzw. eine ausbleibende Verschlechterung im Vergleich zum natürlichen Verlauf um 1,9 Punkte wurde dabei als relevant eingeordnet [40]. Es wurde bestätigt, dass bereits eine Veränderung um einen Punkt auf der mFARS Einfluss auf den Alltag und den Grad der Behinderung der Patient*innen hat [40].

Bei der mFARS handelt es sich insgesamt um ein validiertes, von internationalen Behörden mitentwickeltes und in der Indikation etabliertes Instrument zur Erhebung des Krankheitszustands bzw. -fortschritts von Patient*innen mit FA. Der mFARS-Score bildet die bedeutsamsten Symptome/funktionellen Einschränkungen der Betroffenen adäquat ab. Als probates Maß für die motorische Funktion, die Ausprägung von Gleichgewichtsstörungen und Störungen der Sensibilität von FA-Patient*innen hat auch der G-BA im Beschluss vom 19.09.2024 die mFARS als validiert und patientenrelevant bestätigt [33].

Einschränkung in Alltagsaktivitäten (FA-ADL)

Operationalisierung

Mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen Friedreich Ataxia-Activities of Daily Living (FA-ADL) wurde in der Studie MOXie Teil 2 erhoben, wie gut die Patient*innen bestimmte Aktivitäten des täglichen Lebens ausführen können.

Der Endpunkt wurde operationalisiert als

- Einschränkung in Alltagsaktivitäten zur Baseline anhand FA-ADL

Validität

Der FA-ADL ist ein etabliertes Instrument zur Erhebung der Symptomatik und des Krankheitsverlaufs bei Patient*innen mit FA. Er wurde bereits in mehreren Studien zur FA als Instrument verwendet und korreliert mit Krankheitscharakteristika wie Alter oder Krankheitsprogression und mit den Ergebnissen weiterer validierter Instrumente, wie der mFARS [36; 51; 57; 58].

Der FA-ADL wird insgesamt als valides indikationsspezifisches Instrument eingeschätzt.

Patientenrelevanz

Bei FA handelt es sich um eine genetisch bedingte, progrediente Erkrankung des zentralen Nervensystems, die sich vorwiegend in neurologischen Symptomen wie Gangunsicherheit, Koordinationsverlust der Arme und Beine, Dysarthrie sowie auch Hör- oder Sehverlust äußert [59]. Letztlich führt die progredient fortschreitende Erkrankung zum Verlust des Gehvermögens und zu einer verkürzten Lebenserwartung der Patient*innen [51; 54; 60; 61]. Die Ausprägung der Symptome kann bei Patient*innen sowohl intra- als auch interindividuell stark variieren [55]. Ein wichtiges Symptom der FA ist dabei der Koordinationsverlust in den oberen Gliedmaßen, was im Verlauf der Erkrankung zu immer erheblicheren Einschränkungen der Patient*innen im täglichen Leben führt. Für die tägliche Routine der Betroffenen wichtige

Aktivitäten wie z. B. Essen schneiden, Ankleiden oder persönliche Hygiene können immer weniger selbstständig ausgeführt werden. Dies führt zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität der Patient*innen. Ein weiteres wichtiges Symptom der Erkrankung FA ist der Koordinationsverlust in den unteren Gliedmaßen. Dieser Koordinationsverlust wirkt sich unter anderem auf die Fähigkeit zu stehen und zu gehen aus. Durch die Bewertung von Fähigkeiten wie z. B. selbstständig gehen zu können oder sich ohne Mobilitätshilfen duschen zu können, wird das Stadium und die Einschränkung der Patient*innen aufgrund der Krankheit deutlich und ist daher als patientenrelevant anzusehen. Zudem zählen auch die Dysarthrie und Dysphagie zu den wichtigen Symptomen der FA. Das Item Sprache misst die Ausprägung dieser Symptome und ist daher ebenfalls als patientenrelevant zu erachten [31; 43].

Zusammenfassend bildet der durch die Patient*innen selbst ausgefüllte FA-ADL-Fragebogen die wichtigsten physischen Symptome, funktionellen Einschränkungen und Einschränkungen auf die Lebensqualität ab. Daher lässt sich mittels des FA-ADL die Progression der Erkrankung und der patientenrelevante, therapeutische Effekt einer Behandlung adäquat nachweisen. Der G-BA hat den FA-ADL im Beschluss vom 19.09.2024 als validiert und patientenrelevant bestätigt [33].

Patientenberichteter Gesundheitszustand (PGI-C)

Operationalisierung

Der Patient Global Impression of Change (PGI-C) ist ein krankheitsunspezifisches Instrument, welches die subjektive Wahrnehmung der Patient*innen bezüglich der Veränderung des Gesamtgesundheitszustandes im Vergleich zur Baseline auf einer 7-stufigen Bewertungsskala erfasst.

Der PGI-C wird operationalisiert als

- Patientenberichtetes Therapieansprechen anhand des PGI-C und als
- Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung im Gesundheitszustand/ unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand/ Verschlechterung im Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C.

Validität

Der PGI-C wurde für eine Reihe anderer Erkrankungen auf Grundlage etablierter Messungen der Schmerzintensität, der Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch Schmerzen und der Wirksamkeit der Behandlung validiert [62-65]. Dabei konnte sowohl Konstruktvalidität als auch klinische Relevanz belegt werden.

Patientenrelevanz

Die FA ist eine Multisystemerkrankung geprägt von Gang- und Gliederataxie, Dysarthrie und Reflexverlust der unteren Gliedmaßen mit tiefem Sensibilitätsverlust [52]. Der von den Patient*innen selbst berichtete Endpunkt PGI-C bewertet die Veränderung dieser Symptome und ist daher als patientenrelevant anzusehen. Der G-BA hat diesen Endpunkt bereits häufig

zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen [66; 67] und ihn darüber hinaus im Beschluss vom 19.09.2024 als validiert und patientenrelevant bestätigt [33].

Feinmotorik der oberen Gliedmaßen (9-Hole Peg-Test)

Operationalisierung

In der Studie MOXIe Teil 2 ist der Wirksamkeitsendpunkt „Feinmotorik der oberen Gliedmaßen“ operationalisiert als:

- Veränderung der Feinmotorik der oberen Gliedmaßen, gemessen anhand des 9-Hole Peg Test (9-HPT).

Bei dem 9-HPT handelt es sich um eine quantitative Messung der feinmotorischen Funktion der oberen Extremitäten (Arme und Hände), bei dem sowohl die dominante als auch die nicht-dominante Hand getestet werden. Dabei wird jede Hand zu jedem Untersuchungstermin in zwei aufeinanderfolgenden Versuchen getestet und jeweils der Mittelwert der beiden Messungen pro Hand für die weitere Analyse verwendet.

Validität

Der 9-HPT ist als etabliertes und standardisiertes Instrument zur Beurteilung der Feinmotorik der oberen Gliedmaßen in neurodegenerativen Erkrankungen weit verbreitet [68]. Es liegt aufgrund der Seltenheit der Erkrankung bisher keine Validierung des Instruments bei FA vor, allerdings wurde der 9-HPT in anderen neurologischen Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik, wie beispielsweise Multipler Sklerose und Parkinson validiert, wobei Test-Retest Reliabilität, Konstruktvalidität, Präzision und Empfindlichkeit des Tests gezeigt werden konnte [69-71]. Zudem konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem 9-HPT und der für die FA validierten mFARS gezeigt werden [72]. Daher stellt aus Sicht der Biogen GmbH die Veränderung der Krankheitsschwere gemessen anhand des 9-HPT einen validen Endpunkt zur Bewertung der Morbidität bei Patient*innen mit FA dar.

Patientenrelevanz

FA führt bei Betroffenen zunächst zu einer charakteristischen fortschreitenden sensorischen Neuropathie sowie einer zerebellären Degeneration. Diese äußern sich in typischen ataktischen Symptomen wie Gleichgewichtsstörungen, Störungen der Haltungsstabilität, dem Verlust der Gehfähigkeit sowie der Beeinträchtigung der Koordination der oberen Gliedmaßen [2; 51; 60]. Mit dem Fortschreiten der Krankheit kommt es so zu einer progredienten Einschränkung der Feinmotorik der Hände der Patient*innen, wodurch das Greifen immer schwieriger wird [2; 10]. Der Koordinationsverlust in den oberen Gliedmaßen ist ein zentrales Symptom der FA und führt im Verlauf der Erkrankung zu immer erheblicheren Einschränkungen der Patient*innen im täglichen Leben. Für die tägliche Routine der Betroffenen wichtige Aktivitäten wie z. B. Essen schneiden, Ankleiden oder persönliche Hygiene können immer weniger selbstständig ausgeführt werden. Dies führt zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität der Patient*innen. Das Instrument wird zudem bereits in verschiedenen G-BA-Verfahren für die Erhebung von Symptomen bei neurodegenerativen Erkrankungen verwendet [73]. Daher stellt die Erhebung der Feinmotorik der oberen Gliedmaßen einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Im Beschluss der ersten Nutzenbewertung von Omaveloxolon vom 19.09.2024 wurde der 9-HPT als validiert und patientenrelevant bestätigt [33].

Beinfunktion (Timed 25-Foot Walk Test)

Operationalisierung

Der Timed 25-Foot Walk Test (T25-FWT) ist ein verlässlicher quantitativer Test zur Erfassung der Funktion der unteren Extremitäten durch Zeitmessung des Gehens einer kurzen Strecke (25 Fuß bzw. 7,6 m).

Der T25-FWT wird operationalisiert als

- Veränderung der Beinfunktion anhand des T25-FWT

Validität

Der T25-FWT ist ein charakterisiertes objektives Maß für eine Gehbehinderung [74]. Der Test liefert eine gute Reliabilität und Genauigkeit über kurze und lange Zeiträume, Inhalts- und Konstruktvalidität sowie Reaktivität und klinische Aussagekraft von Veränderungen in seinem Score [74; 75]. Somit stellt der T25-FWT einen validen Endpunkt zur Bewertung der Krankheitsschwere bei Patient*innen mit FA dar.

Patientenrelevanz

Der Verlust der Gehfähigkeit gehört zu den am meisten einschränkenden und belastenden Symptomen der FA und stellt zugleich ein objektiv erfassbares Maß für den Fortschritt der Erkrankung dar. Der Erhalt der Gehfähigkeit und die Fähigkeit, bestimmte Strecken selbstständig zurücklegen zu können, ist von unmittelbarer Patientenrelevanz. Als probates Instrument für die Erfassung von Gleichgewichtsstörungen hat auch der G-BA im Beschluss vom 19.09.2024 den T25-FWT als validiert und patientenrelevant bestätigt [33].

Häufigkeit von Stürzen

Operationalisierung

In der Studie MOXIE Teil 2 wurden alle Patient*innen angewiesen, jeden einzelnen Sturz in ein „Falls Diary“ (Sturztagebuch) einzutragen. Das Sturztagebuch wurde den Patient*innen zum Screening in Papierform zur Verfügung gestellt und eine Dokumentation sämtlicher Stürze sollte bis Woche 48 erfolgen. Ein Sturz wurde definiert als das unbeabsichtigte Zu-Boden-Gehen oder das Aufkommen auf einer tieferen Ebene.

Validität

FA ist eine komplexe neuropathologische Erkrankung, die durch einen progredienten Verlust des Koordinationsvermögens und des Gleichgewichts gekennzeichnet ist [49-54]. Die Erhebung des vorliegenden Endpunktes ist aussagekräftig und valide, da die Anzahl der bei Patient*innen aufgetretenen Stürze direkt Aufschluss über den Fortschritt der Erkrankung, die Symptomlast und die Lebensqualität geben.

Patientenrelevanz

Ein Sturz ist ein objektiv erfassbares und zugleich direkt spürbares und damit patientenrelevantes Ereignis. In einer anderen Indikation wurden vom G-BA Stürze in Verbindung mit Epilepsieanfällen bereits als patientenrelevant bewertet, da sie zu schweren Verletzungen wie z. B. Kopfverletzungen führen können [76]. Als adäquates Maß für die Ausprägung von Gleichgewichtsstörungen hat der G-BA in der Nutzenbewertung vom 17.06.2024 die Häufigkeit von Stürzen zudem als patientenrelevant bestätigt [77]. Aus Sicht der Biogen GmbH stellt daher die Häufigkeit von Stürzen gemessen anhand des „Falls Diary“ einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

4.2.5.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Short Form-36 Health Survey (SF-36)

Operationalisierung

Der Short Form-36 Health Survey (SF-36) ist ein aus 36 Fragen bestehender, multidimensionaler, validierter und generischer Lebensqualitätsfragebogen.

Der SF-36 wird operationalisiert als

- Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36 (Physical Component Summary [PCS] und Mental Component Summary [MCS])
- Anteil der Patient*innen mit einer 15 %-Verschlechterung im SF-36 (PCS und MCS)

Validität

Der SF-36 ist ein standardisierter Fragebogen, welcher eine hohe interne und externe Validität aufweist. Der SF-36 gehört zu den am weitesten verbreiteten Instrumenten zur Messung der generellen gesundheitsbezogenen Lebensqualität in klinischen Studien und gilt als etabliertes und validiertes Instrument zur Erhebung der generischen Lebensqualität, das für den Einsatz in zahlreichen Ländern und Indikationen validiert wurde und in den entsprechenden Sprachen verfügbar ist [78-80].

Patient*innen mit FA weisen eine beeinträchtigte emotionale Erkennungsfähigkeit auf, die möglicherweise auf neuropsychologische Beeinträchtigungen zurückzuführen ist [81]. Daher haben sie Schwierigkeiten, emotionale Zustände bei sich selbst und anderen zu interpretieren und ihre eigenen Emotionen sowohl verbal als auch nonverbal zu zeigen. Daher kann die Verwendung eines generischen Instruments zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels eines generischen Fragebogens zu potenziellen Verzerrungen führen. Bei der Interpretation der Daten muss dies berücksichtigt werden.

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient*innen wird anhand des SF-36 adäquat operationalisiert und ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant zu

betrachten. In der Vergangenheit wurde der SF-36 vom G-BA in vielen Verfahren bereits als patientenrelevant anerkannt und zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen [82; 83].

4.2.5.2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Operationalisierung

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Omaveloxolon wurden anhand der Häufigkeit des Auftretens und des Schweregrads von unerwünschten Ereignissen beurteilt.

Validität

Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA Terminologie Version 14.1 nach SOC und PT klassifiziert. Alle UE wurden von einem unabhängigen Data Safety Monitoring Board (DSMB) geprüft und überwacht. Die Erhebung und Dokumentation der UE wurden demnach nach allgemein anerkannten internationalen und unabhängigen Standards vorgenommen.

Patientenrelevanz

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung und gemäß AM-NutzenV § 2 Satz 3 patientenrelevant, da ein unmittelbarer Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patient*innen besteht.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.

Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die Studie MOXie Teil 2 war eine Tipping Point Analyse, eine kontrollbasierte, multiple Imputation und eine Analyse der Per-Protocol-Population mittels des jeweils verwendeten MMRM (Mixed Model for Repeated Measures) - bzw. ANCOVA (Analysis of Covariance; Kovarianzanalyse)-Modells als Sensitivitätsanalyse für ausgewählte Endpunkte *a priori* vorgesehen, um die Robustheit der Ergebnisse der primären Analyse zu überprüfen:

- Veränderung der Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS,
- Patientenberichteter Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C.

Zusätzlich war für den Endpunkt Veränderung der Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS eine behandlungsbasierte multiple Imputation *a priori* geplant.

Tipping Point Analyse

Die Tipping Point-Analyse wurde mithilfe einer multiplen Imputation in Kombination mittels MMRM durchgeführt, um zu überprüfen, wie viele schwerwiegende Missing at Random-Abweichungen hintereinander erfolgen müssten, um die Ergebnisse der primären Analyse verwerfen zu müssen.

Kontrollbasierte multiple Imputation

Zur Durchführung der Sensitivitätsanalyse anhand einer kontrollbasierten multiplen Imputation in Kombination mit einem MMRM/ANCOVA, wurden alle fehlenden Werte zur Woche 48 mit Daten der Kontrollgruppe aus Woche 48 multipel imputiert.

Per-Protocol Analyse

Die Per-Protocol-Analyse wurde durchgeführt, indem für den jeweiligen Endpunkt die Per-Protocol-Population mithilfe des entsprechenden statistischen Modells (MMRM/ANCOVA) ausgewertet wurde.

Behandlungsbasierte multiple Imputation

Zur Durchführung der Sensitivitätsanalyse anhand einer behandlungsbasierten multiplen Imputation in Kombination mit einem MMRM/ANCOVA, wurden alle fehlenden Werte zu Woche 48 mit Daten der jeweilig randomisierten Behandlungsgruppe aus Woche 48 multipel imputiert.

Die im Rahmen des Clinical Study Reports (CSR) durchgeführten Sensitivitätsanalysen konnten die Robustheit der Ergebnisse bestätigen.

GAA1-Repeatlänge

Die Länge der GAA1-Expansion im Frataxin-Gen wird zur eindeutigen Diagnose der FA gemessen [50; 84-86]. Hierbei korreliert eine höhere Anzahl Repeats mit einem früheren

Krankheitsbeginn, einer schnelleren Progression und einem schwereren Verlauf der Erkrankung [87; 88]. Es handelt sich somit um eine medizinisch distinkte Patientenpopulation.

In einer Auswertung der natürlichen Verlaufsstudie FACOMS mit 812 eingeschlossenen Patient*innen konnte gezeigt werden, dass die Schwere der Erkrankung auf Basis der GAA1-Repeatlänge ein Maß für die Krankheitsprogression ist [32; 36; 37]. Da sich der Median der GAA1-Repeatlänge in dieser unabhängig durchgeführten Studie auf 675 belief, wurde dieser in der Studie MOXie Teil 2 als Grenzwert zur Unterscheidung einer längeren oder kürzeren GAA1-Repeatlänge gewählt [36].

In einer Publikation von Rodden et al. aus dem Jahr 2022, die ebenfalls auf der FACOMS basiert (1 000 eingeschlossene FA-Patient*innen für diese Analyse), wurde die medizinisch-prognostische Bedeutung der GAA1-Repeatlänge weiter beleuchtet [87]. Hier wird die Empfehlung ausgesprochen, in präklinischen und klinischen Studien anhand eines Grenzwertes von 700 Repeats zu stratifizieren, da über diesem Wert (GAA1-Repeatlänge > 700) eine homogenere Ausprägung der Krankheit beobachtet werden kann. Die Publikation verweist darauf, dass die Ergebnisse der MOXie Teil 2 die Beobachtungen der FACOMS stützen. In der Patientenpopulation ≥ 675 werde ein besseres Ansprechen auf Omaveloxolon und eine geringere interindividuelle Variabilität beobachtet als in der Patientenpopulation < 675.

Eine im CSR enthaltene post-hoc Analyse, in der das MMRM zusätzlich die GAA1-Repeatlänge als Kovariate enthielt, kam bereits zu dem Ergebnis, dass die Repeatlänge einen Einfluss auf das Ergebnis des mFARS hat. Es zeigte sich ein größerer Vorteil im Omaveloxolon-Arm nach der Adjustierung.

Analog zur Auswertung nach Gait-Score (≤ 2 ; > 2), zeigt sich auch in der separaten Auswertung des mFARS (93 Punkte) nach GAA1-Repeatlänge (< 675 ; ≥ 675) ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Omaveloxolon in der schwerer betroffenen Population (≥ 675). Die Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-I.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.3.2.1).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Omaveloxolon ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V. Die FA ist eine schwerwiegende und seltene Erkrankung, entsprechend sind die Patientenzahlen in den klinischen Studien tendenziell niedrig und etwaige Subgruppenanalysen mit Unsicherheiten behaftet.

Unter Berücksichtigung der Limitationen sind in Tabelle 4-5 die präspezifizierten Subgruppen der Studie MOXIe Teil 2 zusammen mit der Rationale ihrer potenziellen Effektmodifikation dargestellt.

Tabelle 4-5: Aufstellung der untersuchten Subgruppen und ihrer potenziellen Effektmodifikation in der Studie MOXIe Teil 2

Subgruppe	Definition	Rationale	Darstellung
Alter	< 18 Jahre alt vs. ≥ 18 Jahre	Ein Unterschied im Effekt zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patient*innen soll ausgeschlossen werden.	Abschnitt 4.3.1.3.4
Geschlecht	Weiblich vs. Männlich	Das Vorkommen der FA ist zwischen Männern und Frauen	Abschnitt 4.3.1.3.4

Subgruppe	Definition	Rationale	Darstellung
		aufgrund der autosomalen Vererbung gleich verteilt [2]. Ein Unterschied im Ansprechen soll ausgeschlossen werden.	
Region	USA vs. andere	Da ein Großteil der Patientenpopulation in den USA rekrutiert wurde, soll eine Effektmodifikation durch die Region ausgeschlossen werden.	Abschnitt 4.3.1.3.4
Ethnische Herkunft	Hispanisch/Latino vs. nicht Hispanisch/Latino	Die FA kommt primär bei kaukasischen Menschen vor [2]. Ein Einfluss der ethnischen Herkunft soll daher ausgeschlossen werden.	Abschnitt 4.3.1.3.4
Ethnizität	Weiß vs. andere		Abschnitt 4.3.1.3.4
GAA1-Repeatlänge ≥ 675	Ja vs. nein	Eine Effektmodifikation wird erwartet und ist medizinisch-prognostisch begründet. In Beobachtungsstudien zeigte sich ein Einfluss der GAA1-Repeatlänge auf Schwere und Geschwindigkeit des Fortschreitens der Erkrankungen. Patient*innen mit einer höheren GAA1-Repeatlänge haben durchschnittlich eine höhere Krankheitslast [12; 87]. Die separate Auswertung der Patient*innen nach GAA1-Repeatlänge wird daher als Sensitivitätsanalyse dargestellt.	Als Sensitivitätsanalyse, im Abschnitt 4.2.5.4 sowie in Anhang 4-I
Schwerer Pes cavus Status	Ja vs. nein	Pes cavus ist eine häufig vorkommende	Die Ergebnisse der ITT-Population

Subgruppe	Definition	Rationale	Darstellung
		phänotypische Ausprägung der FA. In schweren Formen dieser Fehlbildung können Gang- und Standsicherheit aufgrund von Schmerzen und Instabilität stark beeinträchtigt werden. Der Ausschluss dieser Patient*innen aus der Hauptanalysepopulation war vordefiniert.	(alle randomisierten Patient*innen) wird in Anhang 4-H dargestellt. Die Ergebnisse der Pes Cavus-Population (Patient*innen mit schwerem Pes cavus) sind in Anhang 4-H dargestellt.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Propensity Score Matching-Analyse

Für die Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS (99 Punkte), dem primären Endpunkt der MOXIe-Studien, wurde ein indirekter Vergleich zu einer natürlichen Verlaufskohorte in Form einer *Propensity Score Matching*-Analyse durchgeführt und publiziert [18]. Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Hierfür wurden Daten von Patient*innen, die in die MOXIe OLE eingeschlossen waren (Behandlungsgruppe), denen einer geeigneten Vergleichskohorte der FACOMS gegenübergestellt (externe Kontrollgruppe). Bei der Wahl der externen Kontrollgruppe wurden die Vorgaben der International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E10-Leitlinie berücksichtigt. Die FACOMS ist eine hochqualitative, internationale, multizentrische Studie zur Untersuchung des natürlichen Verlaufs der FA mit derzeit über 1000 eingeschlossenen Patient*innen [18]. Sowohl die Patient*innen der MOXIe OLE als auch die der Studie FACOMS wurden über einen genetischen Nachweis gesichert diagnostiziert und in spezialisierten Zentren behandelt, wobei es zwischen beiden Studien erhebliche Überschneidungen bei den Standorten und den Einschlusszeitpunkten der Studienteilnehmer*innen gab. Beide Kohorten wiesen demnach die gleichen Eignungskriterien auf. Die Bedingungen für die mFARS-Erhebung waren zwischen den Studien konsistent. Bei FA stellt zudem die Begleitmedikation keinen Confounder dar, da es bisher keinen zugelassenen Wirkstoff gibt, welcher den Verlauf der Erkrankung nachweislich relevant beeinflussen kann. Die Basis-Behandlung der FA war daher in beiden Gruppen identisch („Best Supportive Care“) [18; 84].

Die grundlegenden Studienpopulationen für die *Propensity Score Matching*-Analyse bildeten das MOXIe Extension Dataset (n=149) und das Full FACOMS Dataset (n=810). Für einen Einschluss von Patient*innen in die Analysepopulationen für das *Propensity Score Matching* musste ein mFARS-Wert zur Baseline sowie mindestens ein post-Baseline mFARS-Wert innerhalb von 3 Jahren nach der Baseline-Erhebung vorliegen. Zudem mussten Daten für alle Propensity-Score Modelkovariaten (Geschlecht, Baseline mFARS-Score, Alter zur Baseline, Alter bei Erkrankungsbeginn, Baseline Gait-Score) für eingeschlossene Patient*innen erhoben worden sein. Aus dem MOXIe Extension Dataset trifft dies auf 136 Patient*innen zu, denen aus den 598 Patient*innen des Full FACOMS Dataset, welche die Einschlusskriterien ebenfalls erfüllten, in einem 1:1-Verhältnis mithilfe des *Propensity Score Matchings* eine adäquate Vergleichskohorte zugeordnet wurde.

Ziel des *Propensity Score Matching* ist es, vergleichbare Gruppen aus beiden Studienpopulationen zu bilden. Das *Propensity Score Matching* ähnelt in einigen Merkmalen einer randomisierten Studie. Durch die Bildung eines Propensity-Scores wird der Einfluss der betrachteten Kovariaten, die für die Bestimmung des Score-Wertes herangezogen werden, auf das Ergebnis einer Analyse kontrolliert. Somit sind Unterschiede zwischen den Patient*innen der MOXIe OLE und der FACOMS mit dem gleichen Propensity-Score nicht auf die betrachteten Kovariaten zurückzuführen. Der Propensity-Score wurde mithilfe einer

logistischen Regression unter der Berücksichtigung aller Kovariaten ermittelt. Die Kriterien zur Bestimmung der Modellanpassung unterscheiden sich von denen einer standardmäßigen logistischen Regressionsanalyse, da das Ziel der Propensity-Score-Analyse darin besteht, die entscheidenden Kovariaten zwischen den MOXIe-Extension-Patient*innen und den Kontrollpatient*innen auszugleichen, nicht um einen Behandlungseffekt zu schätzen. Nach der Berechnung des initialen Propensity-Scores für Männer und Frauen wurde ein optimales 1:1 Matching durchgeführt, um die gematchten Populationen zu generieren, die für die Analyse des Behandlungseffektes verwendet wurden. Neben den betrachteten Kovariaten waren auch demographische und Baseline-Charakteristika zwischen den Patient*innen beider Gruppen ausgeglichen.

Tabelle 4-6: Baseline-Charakteristika der für die *Propensity Score Matching*-Analyse verwendeten „Primary Pooled Population“

Charakteristik	Statistik	Matched FACOMS ^a	MOXIe Extension ^b
Primary Pooled Population^c			
Alter (Jahre)	n	136	136
	Mean (SD)	26,2 (13,72)	26,6 (7,26)
Alter zu Erkrankungsbeginn (Jahre)	n	136	136
	Mean (SD)	15,2 (10,48)	15,5 (5,30)
Geschlecht (%)	n	136	136
	Weiblich	70 (51,5)	70 (51,5)
	Männlich	66 (48,5)	66 (48,5)
mFARS (99 Punkte)	n	136	136
	Mean (SD)	41,0 (16,10)	42,2 (12,60)
Gang (Erhebung Nr. 7 in der FARS Sektion E [Upright Stability])	n	136	136
	Mean (SD)	2,7 (1,69)	2,8 (1,36)
Ethnizität (%)	n	136	136
	Hispanisch/Latino	6 (4,4)	6 (4,4)
	Nicht Hispanisch/Latino	129 (94,9)	130 (95,6)
	Nicht berichtet	1 (0,7)	0
Ethnischer Hintergrund (%)	n	130	136
	Weiß	125 (96,2)	133 (97,8)
	Nicht-Weiß	5 (3,8)	3 (2,2)
Größe (cm)	n	89	136
	Mean (SD)	165,101 (14,6676)	169,305 (10,4216)
Gewicht (kg)	n	95	136
	Mean (SD)	60,952 (20,6625)	69,084 (16,7309)

Charakteristik	Statistik	Matched FACOMS ^a	MOXIe Extension ^b
BMI (kg/m²)	n	89	136
	Mean (SD)	22,007 (5,6779)	24,019 (5,2279)
Systolischer Blutdruck (mmHg)	n	82	136
	Mean (SD)	121,4 (15,00)	121,1 (13,54)
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	n	82	136
	Mean (SD)	73,2 (10,53)	75,3 (8,65)
Herzfrequenz (Schläge/min)	n	82	136
	Mean (SD)	85,2 (15,40)	79,8 (12,58)
ADL-Gesamtscore	n	124	136
	Mean (SD)	11,78 (5,937)	12,51 (4,947)
Länge der GAA1-Repeats	n	129	119
	Mean (SD)	589,7 (245,50)	720,9 (269,58)
	≥ 675, n (%)	54 (41,9)	66 (55,5)
Länge der GAA2-Repeats	n	121	116
	Mean (SD)	862,8 (232,38)	727,6 (296,93)
a: Die Matched FACOMS Population entspricht der Population des FACOMS Datasets, welche in einem 1:1-Verhältnis mithilfe des Propensity Score Matchings der MOXIe Extension als adäquate Vergleichskohorte zugeordnet wurde. b: Die MOXIe Extension Population entspricht der gepoolten Population aus Omav-Omav- und Placebo-Omav-Population. c: Die Primary Pooled Population setzt sich zusammen aus der MOXIe Extension und der Matched FACOMS Population. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Die FACOMS ist eine Datenerfassung aus den Jahren 2003-2021 und bietet daher aktuelle Vergleichsdaten, die mit gegenwärtigen Therapie- und Studienmethoden erhoben wurden [50; 51; 89].

Die Veränderung der mFARS-Scores im Jahr 3 gegenüber der Baseline wurde für beide Populationen mit Hilfe eines MMRM analysiert. Dabei wurden die Kovariaten Behandlungsgruppe, mFARS-Baseline, Erhebungszeitpunkt sowie die Interaktionsterme Erhebungszeitpunkt und Baseline und Behandlungsgruppe und Erhebungszeitpunkt berücksichtigt. Die Eignung des Modells wurde mittels eingeschränkter maximaler Wahrscheinlichkeit mit einer Toeplitz-Kovarianzstruktur demonstriert (unter der Annahme, dass die Varianzen zu jedem Zeitpunkt unterschiedlich sind und dass Messungen, die zeitlich näher beieinander liegen, stärker korreliert sind als solche, die weiter auseinander liegen). Für die MMRM-Analyse wurden die jährlichen Erhebungszeitpunkte so festgelegt, dass sie mit dem Erhebungszeitplan der FACOMS übereinstimmen. Die mFARS-Erhebungen, welche am nächsten zu Jahr 1, 2 und 3 nach der Baseline-Erhebung lagen, wurden als Erhebungen zum jeweiligen Jahr angenommen [18]. Zusammenfassend wurde bei der *Propensity Score*

Matching-Analyse auf gleiche Diagnosekriterien, gleiche Verteilung der wesentlichen Baseline-Charakteristika, identische Behandlung und Outcome-Erfassung, sowie auf Aktualität der Vergleichsdaten geachtet, um eine möglichst vollständige Approximation der beiden Vergleichs-Kohorten zu gewährleisten.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
 - Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.1.2)
 - Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z. B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische*

Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MOXIe	Ja	Ja	Laufend	Teil 2: 48 Wochen Datenschnitt: 05.11.2020 OLE: 144 Wochen Datenschnitt: 24.03.2022	Teil 2: • 3 Kapseln à 50 mg Omaveloxolon, oral • 3 Kapseln Placebo, oral OLE: • 3 Kapseln à 50 mg Omaveloxolon, oral
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle hat den Stand 16.04.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

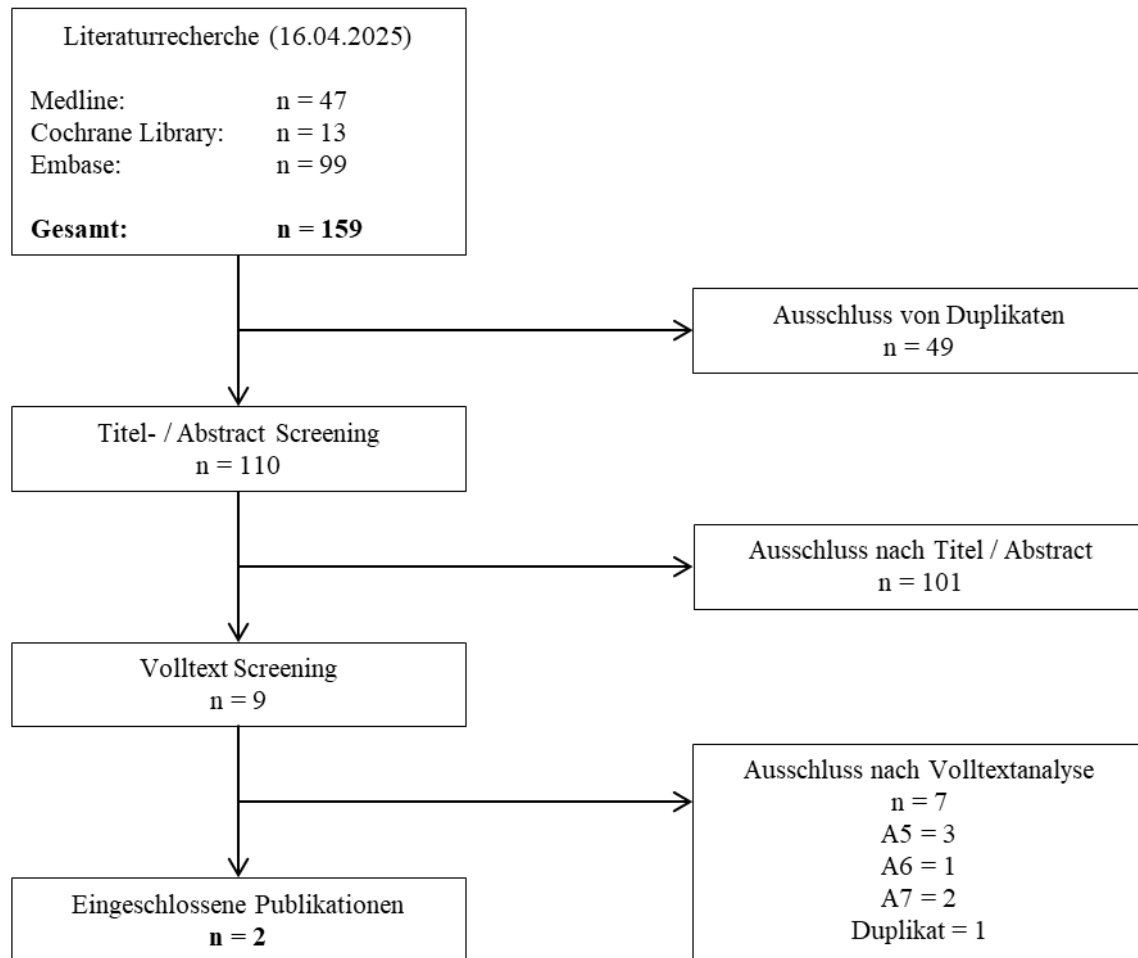


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT ergab insgesamt 159 Treffer. Nach Ausschluss von 49 Duplikaten wurden die verbleibenden 110 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden 101 Publikationen ausgeschlossen. Es wurden 9 Publikationen im Volltext gesichtet und 2 Publikationen letztlich als relevant eingeschlossen. Diese 2 Publikationen beziehen sich auf die MOXIe-Studie [18; 19; 37; 90; 91].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue

Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
MOXIe	ClinicalTrials.gov: NCT02255435 [92] EU-CTR: 2015-002762-23 [93]	ja	ja [18; 19; 37; 90; 91]	Laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle hat den Stand 16.04.2025.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
MOXIe	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2024-03-15-D-1049)	ja	ja	ja
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle hat den Stand 16.04.2025.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 0 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
MOXIe	Ja	Ja	Nein	Ja [21; 24]	Ja [92; 93]	Ja [18; 19; 37; 90; 91]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient*innen)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MOXie Teil 2	RCT, doppelblind, parallel	Patient*innen im Alter von ≥16 Jahren mit FA	<u>ITT-Population ohne schweren Pes cavus</u> Alle Patient*innen, kategorisiert nach der jeweiligen randomisierten Behandlungsgruppe (unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten hatten oder nicht) ohne Patient*innen mit schwerem Pes cavus; Zuteilung in die Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1 n=83 Omaveloxolon-Arm (n=41) 3 Kapseln á 50 mg Omaveloxolon (±150 mg Omaveloxolon) pro Tag Kontrollarm (n=42) entsprechend 3 Placebo-Kapseln	Behandlung: 48 Wochen ab Tag 1 (±Tag der Randomisierung) Nachbeobachtung: 4 Wochen Finaler Datenschnitt (<i>a priori</i> geplant) Datum des Berichtes: 05.11.2020	Ort: 11 Studienzentren (US: 7; Australien: 1; Österreich: 1; Italien: 1; UK: 1) Zeitraum: Erste*r Patient*in eingeschlossen: 20.10.2017 Letzte*r Patient*in abgeschlossen: 31.10.2019	Primärer Endpunkt: Veränderung des mFARS-Scores in Woche 48 Weitere Endpunkte: • Patient Global Impression of Change (PGI-C) • 9-Hole Peg Test (9-HPT) • Timed 25-Foot Walk Test (T25-FWT) • Häufigkeit von Stürzen • Peak Work während des Maximal Exercise Test • Einschränkung bei Alltagsaktivitäten (FA-ADL) • Lebensqualität (SF-36)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient*innen)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			<u>ITT-Population</u> Alle randomisierten Patient*innen, unabhängig davon, ob sie die Studienintervention erhalten haben; Zuteilung in die Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1 n=103 Omaveloxolon-Arm (n=51) 3 Kapseln á 50 mg Omaveloxolon ($\pm$ 150 mg Omaveloxolon) pro Tag Kontrollarm (n=52) entsprechend 3 Placebo-Kapseln			Sicherheit (unerwünschte Ereignisse)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Omaveloxolon	Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
MOXIe Teil 2	Omaveloxolon 50 mg, 3 Kapseln, oral eingenommen	Placebo, 3 Kapseln, oral eingenommen	Bedarfsmedikation (siehe Abschnitt 9.4.7.2 des Studienberichts) [21]: Patient*innen, die regelmäßig Medikamente einnehmen, sollten, soweit medizinisch vertretbar, während des gesamten Studienzeitraums dieselben Medikamente in denselben Dosierungen und Dosierungsschemata einnehmen (u. a. Antibiotika, Vitamine, Schmerzmedikation, Medikamente zur individuellen Behandlung von Begleitscheinungen, Verhütungsmittel); Patient*innen sollten ihr individuelles Trainingsprogramm (etwa Physio-, Ergotherapie und/oder individueller Trainingsplan) während des gesamten Studienzeitraums fortführen
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der MOXIe Teil 2 Studienpopulationen – RCT mit Omaveloxolon – ITT-Population ohne schweren Pes cavus, nicht selbstständig gehfähig

	Placebo (N = 26)	Omaveloxolon (N = 25)
Alter zum Screening (Jahre)*		
Mean (SD)	23,00 (7,574)	24,64 (6,428)
Median	20,50	24,00
Min; Max	16,0; 40,0	16,0; 39,0
Altersgruppe zum Screening, n (%)		
< 18 Jahre	8 (30,8)	4 (16,0)
≥ 18 Jahre	18 (69,2)	21 (84,0)
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	10 (38,5)	16 (64,0)
Männlich	16 (61,5)	9 (36,0)

	Placebo (N = 26)	Omaveloxolon (N = 25)
Ethnischer Hintergrund, n (%)		
Hispanisch/Latino	3 (11,5)	1 (4,0)
Nicht Hispanisch/Latino	23 (88,5)	24 (96,0)
Ethnizität, n (%)		
Weiß	25 (96,2)	25 (100,0)
Andere	1 (3,8)	0
Größe (cm)		
Mean (SD)	169,06 (10,032)	168,55 (11,405)
Median	167,20	170,00
Min; Max	154,4; 186,7	133,4; 185,6
Gewicht (kg)		
Mean (SD)	63,54 (15,248)	63,93 (16,914)
Median	61,83	58,85
Min; Max	40,8; 93,4	42,2; 112,3
BMI (kg/m²)		
Mean (SD)	22,06 (4,128)	22,23 (4,023)
Median	20,83	22,47
Min; Max	15,6; 30,5	17,5; 33,5
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
Mean (SD)	122,12 (13,972)	117,36 (10,575)
Median	122,50	117,00
Min; Max	95,0; 149,0	101,0; 138,0
Diastolischer Blutdruck (mmHg)		
Mean (SD)	76,81 (9,402)	75,20 (7,153)
Median	76,50	76,00
Min; Max	62,0; 102,0	61,0; 92,0
Herzfrequenz (Schläge/Minute)		
Mean (SD)	84,65 (10,012)	76,96 (9,931)
Median	84,00	77,00
Min; Max	69,0; 102,0	61,0; 95,0
Peak Work (Watt/kg)		
Mean (SD)	1,45 (0,571)	1,39 (0,432)
Median	1,32	1,54
Min; Max	0,5; 2,6	0,6; 2,0
mFARS (99 Punkte)		
Mean (SD)	32,79 (7,036)	34,73 (7,374)

	Placebo (N = 26)	Omaveloxolon (N = 25)
Median	33,50	34,00
Min; Max	19,8; 47,0	24,3; 52,8
mFARS (93 Punkte)		
Mean (SD)	32,65 (7,009)	34,50 (7,298)
Median	33,25	33,90
Min; Max	19,3; 47,0	24,3; 52,3
mFARS: Bulbar Function		
Mean (SD)	0,71 (0,862)	1,03 (0,723)
Median	0,50	1,00
Min; Max	0,0; 3,0	0,0; 3,0
mFARS: Upper Limb Coordination		
Mean (SD)	9,33 (2,560)	10,12 (3,422)
Median	9,63	9,75
Min; Max	4,3; 13,3	3,5; 19,5
mFARS: Lower Limb Coordination		
Mean (SD)	5,69 (2,363)	5,78 (2,449)
Median	6,00	5,75
Min; Max	1,0; 10,0	2,0; 11,5
mFARS: Peripheral Nervous System		
Mean (SD)	8,75 (2,016)	8,32 (2,746)
Median	9,00	9,00
Min; Max	4,5; 12,0	1,5; 12,0
mFARS: Upright Stability		
Mean (SD)	17,05 (4,627)	17,80 (3,231)
Median	17,00	17,00
Min; Max	4,3; 26,0	11,3; 24,2
FA-ADL		
Mean (SD)	7,96 (3,982)	8,50 (4,072)
Median	8,25	9,00
Min; Max	1,0; 15,0	2,0; 15,5
Alter zu Erkrankungsbeginn (Jahre)		
Mean (SD)	16,38 (4,981)	17,48 (6,063)
Median	15,50	16,00
Min; Max	8,0; 30,0	11,0; 36,0
Jahre seit Erkrankungsbeginn (Jahre)		
Mean (SD)	3,04 (4,015)	3,28 (3,103)

	Placebo (N = 26)	Omaveloxolon (N = 25)
Median	2,00	3,00
Min; Max	0,0; 17,0	0,0; 14,0
Durchschnittliche Anzahl an Stunden pro Woche, an denen ein Trainingsprogramm (Exercise Regimen) durchgeführt wurde (Stunden)		
Mean (SD)	4,81 (4,308)	5,76 (5,325)
Median	4,00	5,00
Min; Max	0,0; 16,0	1,0; 28,0
Länge der GAA1-Repeats		
n**	22	17
Mean (SD)	659,95 (286,877)	712,41 (210,568)
Median	649,50	699,00
Min; Max	170,0; 1133,0	230,0; 1133,0
Länge der GAA2-Repeats		
n**	22	17
Mean (SD)	728,77 (330,367)	713,24 (361,727)
Median	752,50	666,00
Min; Max	170,0; 1266,0	6,0; 1399,0
GAA1-Repeatlänge ≥ 675, n (%)		
Nein	14 (53,8)	6 (24,0)
Ja	8 (30,8)	11 (44,0)
Röntgenbild Fersenauftrittswinkel		
Mean (SD)	21,34 (4,125)	23,28 (4,305)
Median	21,12	21,84
Min; Max	16,1; 31,2	16,6; 33,6
Röntgenbild Navikulokuboid-Überlappung		
Mean (SD)	47,37 (22,167)	48,89 (21,126)
Median	48,63	45,78
Min; Max	3,5; 85,0	8,4; 96,5
Röntgenbild Talo-Kalkaneal		
Mean (SD)	43,76 (6,285)	44,28 (4,953)
Median	42,73	43,27
Min; Max	33,4; 53,1	34,1; 53,9
Röntgenbild Talometatarsale-I-Winkel		
Mean (SD)	5,11 (3,961)	5,06 (3,849)
Median	4,02	3,69
Min; Max	0,2; 16,9	0,4; 13,9

	Placebo (N = 26)	Omaveloxolon (N = 25)
Röntgenbild Tibia-Kalkaneal		
Mean (SD)	66,14 (8,656)	62,33 (11,129)
Median	65,22	64,08
Min; Max	48,3; 80,1	37,4; 87,4
Röntgenbild Tibia-Talus		
Mean (SD)	70,28 (9,339)	72,24 (9,626)
Median	68,50	71,99
Min; Max	48,3; 87,2	48,4; 85,1
Gehfähigkeit n (%)		
Gehfähig	26 (100,0)	25 (100,0)
Nicht gehfähig	0	0
Mobilitätshilfen n (%)		
Gehstock	2 (7,7)	2 (8,0)
Hilfe durch eine andere Person		
Hand des Betreuers halten	0	1 (4,0)
In Situationen, die Gleichgewicht erfordern: Unterstützung durch eine andere Person oder einen Hand-Trolley	0	1 (4,0)
Scooter und Rollstuhl		
Keine	23 (88,5)	19 (76,0)
Rolling Bag oder Rollator		
Benutzt Scooter, gelegentlich auch Gehhilfe und Rollstuhl		
Gehhilfe	0	2 (8,0)
Wanderstock	1 (3,8)	0
Rollstuhl		
Historie eine Kardiomyopathie n (%)		
Nein	19 (73,1)	16 (64,0)
Ja	7 (26,9)	9 (36,0)
Historie einer Areflexie n (%)		
Nein	1 (3,8)	4 (16,0)
Ja	25 (96,2)	21 (84,0)
Historie eines operativen Eingriffs am Fuß n (%)		
Nein	25 (96,2)	23 (92,0)
Ja	1 (3,8)	2 (8,0)

	Placebo (N = 26)	Omaveloxolon (N = 25)
Historie einer sensorischen Neuropathie n (%)		
Nein	11 (42,3)	14 (56,0)
Ja	15 (57,7)	11 (44,0)
Historie von Schwierigkeiten beim Schlucken n (%)		
Nein	19 (73,1)	19 (76,0)
Ja	7 (26,9)	6 (24,0)
Historie einer Skoliose n (%)		
Nein	8 (30,8)	9 (36,0)
Ja	18 (69,2)	16 (64,0)
Historie einer operativen Behandlung der Skoliose n (%)		
Nein	23 (88,5)	18 (72,0)
Ja	3 (11,5)	7 (28,0)
Alter beim Krankheitsbeginn, n (%)		
≤ 15 Jahre	13 (50,0)	12 (48,0)
> 15 Jahre	13 (50,0)	13 (52,0)
Region, n (%)		
US	17 (65,4)	13 (52,0)
Andere	9 (34,6)	12 (48,0)
Erhielt Begleitmedikation, n (%)		
Nein	1 (3,8)	0
Ja	25 (96,2)	25 (100,0)
*Für Parameter, bei denen n nicht separat gelistet ist entspricht N=n. **Für die Teilnahme an der Studie musste eine genetisch bestätigte Diagnose der FA vorliegen. Das Vorliegen von Informationen über die Länge der GAA-Repeats ist auf die jeweilige Methode und Dokumentation in der Krankenakte beschränkt. Hinweis 1: Die Werte der Patient*innen 1875227, 1875228 und 1875236 mit fehlerhafter Dateneingabe zur Häufigkeit der physikalischen und ergotherapeutischen Behandlung wurden auf null gesetzt. Quelle: [94] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich.

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

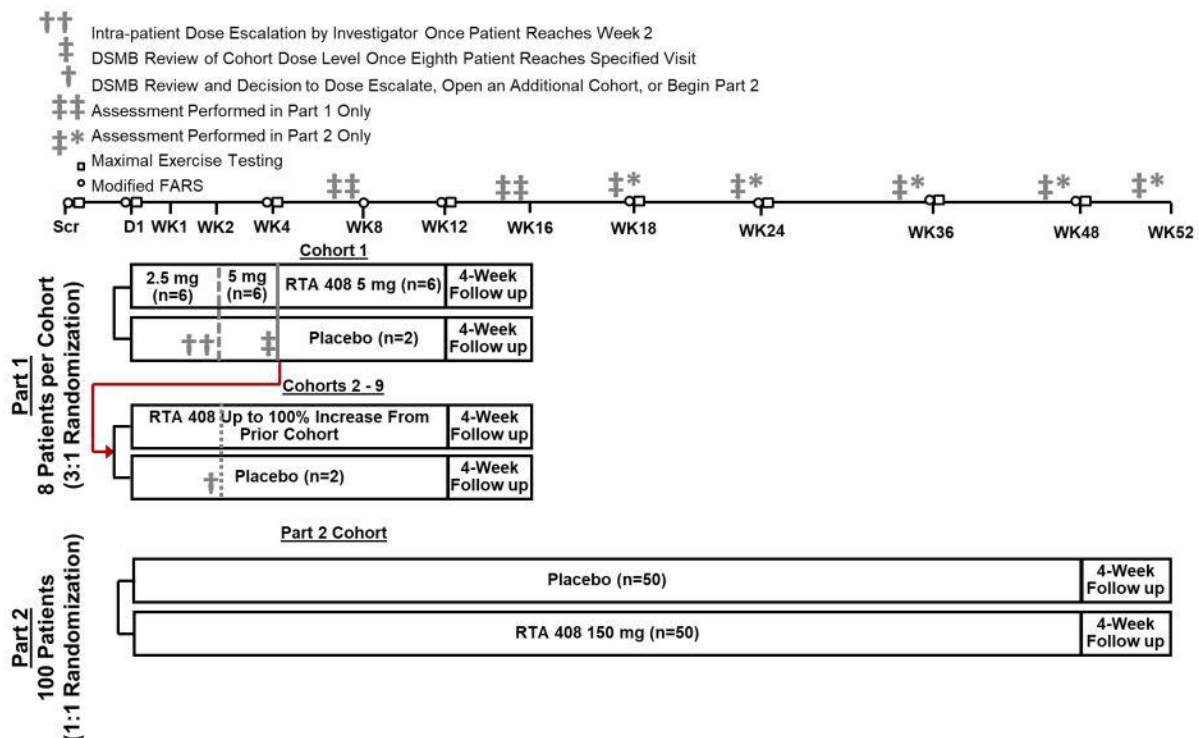
Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Das MOXIE-Studienprogramm beinhaltet die pivotale Phase 2-Studie, welche aus mehreren Studienphasen bestand (siehe Abbildung 4-4): der doppelt-verblindeten Behandlungsphase (Teil 1 und Teil 2) und der offenen Extensionsphase. Aufgrund der jeweiligen Qualität und der indikationsspezifischen Bedeutung der in den verschiedenen Studienphasen generierten Evidenz stuft die Biogen GmbH die Studie MOXIE Teil 2, d. h. die verblindete kontrollierte Phase als relevant und aussagekräftig für die Nutzenbewertung ein. Zusätzlich stellt die MOXIE OLE die bestverfügbare Evidenz zur Langzeitbeobachtung von Omaveloxolon, und wird daher ebenfalls als relevant und aussagekräftig für die Nutzenbewertung eingestuft. Die Charakteristika und Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Bei der Studie MOXIE Teil 2 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie mit dem Ziel, die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakodynamik von Omaveloxolon bei Patient*innen mit FA zu bewerten.

Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung des mFARS-Scores (99 Punkte) zu Woche 48 erhoben. Abweichend vom Statistical Analysis Protocol (SAP) beziehen sich die in der Nutzenbewertung dargestellten Analysen der mFARS auf die 93-Punkte-Version und nicht auf die 99-Punkte-Version, wie *a priori* definiert. Diese *post-hoc* definierten Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren unter anderem die Erhebung des PGI-C, 9-HPT, T25-FWT, Häufigkeit von Stürzen, FA-ADL, SF-36 und Inzidenz von unerwünschten Ereignissen.

Die Inhalte der folgenden Ausführungen wurden den Studienprotokollen und Studienberichten sowie den entsprechenden Anhängen der MOXIE-Studien entnommen [21-25].



Abbreviations: DSMB=Data Safety Monitoring Board; FARS=Friedreich's ataxia rating scale; RTA 408=omaveloxolone; WK=week.

Abbildung 4-4: Übersicht über das Studiendesign der MOXIE-Studien

Studiendesign und Studiendurchführung

Der erste Teil der Studie war eine Dosisfindungsstudie mit insgesamt 69 eingeschlossenen Patient*innen, welche aufgrund der von der Zulassung abweichenden Dosierung der Intervention als für die Nutzenbewertung nicht relevant eingeschätzt wird.

Im für die Nutzenbewertung relevanten zweiten Teil der Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von 150 mg Omaveloxolon in Patient*innen im Alter zwischen 16 und 40 Jahren mit FA belegt. Zu diesem Zweck wurden 103 Patient*innen für diese multizentrische, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie 1:1 randomisiert und erhielten jeweils einmal täglich entweder 150 mg Omaveloxolon im Behandlungsarm oder Placebo im Kontrollarm. Die Studiendauer betrug 48 Wochen mit einer anschließenden vierwöchigen Nachbeobachtungszeit bis zur Follow-up Visite. Die Patient*innen ohne schweren Pes cavus sollten separat im Rahmen der FAS-Population ausgewertet werden. Im vorliegenden Dossier wird die ITT-Population ohne schweren Pes cavus für die Hauptanalysen der patientenrelevanten Endpunkte präsentiert. Diese Population umfasst 83 Patient*innen, davon 41 im Omaveloxolon-Arm und 42 im Kontrollarm.

Der*die erste Patient*in wurde am 20. Oktober 2017 eingeschlossen. Am 31. Oktober 2019 schloss der*die letzte Patient*in die kontrollierte Studienphase ab.

Screening und Studieneinschluss

Einschlusskriterien

In die Phase 2-Studie MOXIe wurden Patient*innen im Alter von 16 bis 40 Jahren mit einer genetisch bestätigten FA-Diagnose eingeschlossen [95].

- Patient*innen mit genetisch bestätigter FA
- Patient*innen, die einen mFARS-Score ≥ 20 und ≤ 80 aufwiesen. Der Durchschnitt der beiden mFARS-Scores, die beim Screening und an Tag 1 ermittelt wurden, mussten innerhalb eines zulässigen Bereichs liegen, und durften nicht mehr als 4,5 Punkte voneinander abweichen
- Männlich oder weiblich und ≥ 16 Jahre und ≤ 40 Jahre alt
- Patient*innen durften ihr Trainingsprogramm in den letzten 30 Tagen vor dem ersten Studientag nicht verändert haben und mussten bereit sein, dieses Trainingsprogramm während des Studienzeitraums beizubehalten
- Patient*innen mussten in der Lage sein, den „Maximal Exercise Test“ durchzuführen
- Patient*innen mit intakter Nierenfunktion, definiert als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² unter Verwendung der 4 Variablen-Formel der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)
- Patient*innen, die eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≥ 40 % aufwiesen (basierend auf einem Echokardiogramm, das beim Screening-Besuch oder innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening-Besuch durchgeführt wurde)
- Patient*innen mussten in der Lage sein, Kapseln zu schlucken
- Patient*innen mussten bereit und in der Lage sein, bei allen Aspekten des Protokolls zu kooperieren und diese einzuhalten
- Patient*innen mussten medizinisch adäquat verhüten
- Patient*innen, die die schriftliche Einwilligung nach Aufklärung zur Teilnahme an der Studie, die vom zuständigen Institutional Review Board (IRB) unterzeichnet hatten

Ausschlusskriterien

Zentrale Ausschlussgründe waren unkontrollierter Diabetes sowie eine klinische Vorgeschichte einer signifikanten Herzerkrankung, mit der Ausnahme einer mit der FA assoziierten milden oder moderaten Kardiomyopathie.

- Patient*innen mit unkontrolliertem Diabetes (Hämoglobin A1c (HbA1c) $> 11,0$ %)

- Patient*innen mit B-Typ natriuretischen Peptids (BNP)-Wert >200 pg/ml
- Patient*innen, die eine klinisch signifikante linksseitige Herzerkrankung und/oder eine klinisch signifikante Herzerkrankung in der Vorgeschichte hatten, mit Ausnahme einer leichten bis mittelschweren Kardiomyopathie im Zusammenhang mit FA, einschließlich, aber nicht beschränkt auf eine der folgenden Erkrankungen:
 - Patient*innen mit klinisch signifikanter angeborener oder erworbener Herzklappenerkrankung
 - Patient*innen, mit Herzbeutelverengung (basierend auf einem Echokardiogramm, das zum Screening oder innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening durchgeführt wurde)
 - Patient*innen, mit restriktiver oder kongestiver Kardiomyopathie (basierend auf einem Echokardiogramm, das zum Screening oder innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening durchgeführt wurde)
 - Patient*innen, die eine symptomatische Koronarerkrankung (früherer Myokardinfarkt, perkutane Koronarintervention, koronare Bypassoperation oder Angina pectoris) aufwiesen
 - Patient*innen, mit Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz in den letzten fünf Jahren
 - Herzinsuffizienz, definiert als New York Heart Association (NYHA)-Klasse > 2
 - Vorgeschichte von Vorhofflimmern
 - Instabile Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte
- Patient*innen, die bekannte aktive Pilz-, Bakterien- und/oder Virusinfektionen, einschließlich des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder Hepatitis-Virus (B oder C) hatten
- Patient*innen, die einen bekannten oder vermuteten aktiven Drogen- oder Alkoholmissbrauch nach dem Urteil des Prüfarztes oder der Prüfarztin aufwiesen
- Patient*innen, die klinisch signifikante Anomalien in der klinischen Hämatologie oder Biochemie, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Erhöhungen der AST- oder ALT-Werte um mehr als das 1,5x Upper Limit of Normal (ULN) hatten. Werte über diesem Grenzwert waren zulässig, wenn sie auf eine Muskelverletzung zurückzuführen waren
- Patient*innen, die abnormale Labortestwerte oder klinisch bedeutsame Vorerkrankungen hatten, die nach Ansicht des Prüfarztes oder der Prüfarztin bei Teilnahme an der Studie ein Risiko für jene Patient*innen darstellten

- Patient*innen, die innerhalb von 7 Tagen vor dem ersten Studientag eines der folgenden Medikamente eingenommen hatten oder die Einnahme eines dieser Medikamente während der Studienteilnahme planten:
 - Empfindliche Substrate für Cytochrom P (CYP) 450 2C8 oder 3A4 (z. B. Repaglinid, Midazolam, Sildenafil)
 - Mäßige oder starke Hemmstoffe oder Induktoren von CYP450 3A4 (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Ciprofloxacin, Grapefruitsaft)
 - Substrate für den p-Glykoprotein-Transporter (z. B. Ambrisentan, Digoxin)
- Patient*innen mit einer klinisch signifikanten Lebererkrankung in der Vorgeschichte (z. B. Fibrose, Zirrhose, Hepatitis) oder die beim Screening klinisch relevante Abweichungen in den Labortests aufwiesen, einschließlich einer der folgenden Punkte:
 - ALT und/oder AST > 1,5x ULN,
 - Bilirubin > 1,2x ULN,
 - alkalische Phosphatase (ALP) > 2x ULN,
 - Albumin < Lower Limit of Normal (LLN)
- Patient*innen, die innerhalb von 30 Tagen vor dem ersten Studientag an einer anderen klinischen Interventionsstudie teilgenommen hatten
- Patient*innen mit einer kognitiven Beeinträchtigung, die die Fähigkeit zur Einhaltung der Studienverfahren beeinträchtigen könnte
- Patient*innen, die nicht in der Lage waren, die Anforderungen des Studienprotokolls zu erfüllen oder nach Ansicht des Prüfarztes oder der Prüfarztin aus jeglichem Grund für die Studie ungeeignet waren
- Patient*innen, die innerhalb von 14 Tagen vor dem ersten Studientag antioxidative Präparate, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Idebenon, Coenzym Q10, Nikotinamid und Vitamin E, eingenommen hatten, welche über der empfohlenen Tagesdosis lagen, oder die Einnahme eines dieser Präparate während der Studienteilnahme planten
- Patient*innen, die eine zuvor dokumentierte Erkrankung der mitochondrialen Atmungskette hatten
- Patient*innen, die innerhalb der letzten 5 Jahre thromboembolische Ereignisse in der Vorgeschichte hatten

- Patient*innen, die innerhalb von 30 Tagen vor dem 1. Studientag eine gerinnungshemmende Therapie erhalten hatten
- Patient*innen, bei denen während der Studie eine chirurgische Behandlung wegen Skoliose oder Fußdeformität geplant war
- Patient*innen, die innerhalb von einem Monat vor dem Screening nach Einschätzung des Prüfarztes oder der Prüfarztin signifikante aktuelle Selbstmordgedanken oder eine Vorgeschichte von Selbstmordversuchen hatten
- Patient*innen, die schwanger waren oder stillten
- Patient*innen, die an einer früheren Studie mit Omaveloxolon teilgenommen hatten

Randomisierung

Die in der doppelt-verblindeten Behandlungsphase der Studie MOXie Teil 2 eingeschlossenen Patient*innen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Randomisierung wurde nach dem Pes cavus-Status (schwerer Pes cavus vs. kein schwerer Pes cavus) stratifiziert.

In der Studie MOXie Teil 2 waren jeweils 10 Patient*innen mit schwerem Pes cavus pro Behandlungsarm eingeschlossen, bei welchen somit bereits eine irreversible, den Alltag und die Mobilität einschränkende Deformation eingetreten ist. In der dargestellten ITT-Population ohne schweren Pes cavus sind Patient*innen ausgeschlossen, welche an einer schweren Ausprägung dieser Fußdeformität leiden.

Ein schwerer Pes cavus kann bei der Erhebung der mFARS insbesondere in den Subskalen „Lower Limb Coordination“ und „Upright Stability“ zu methodischen Schwierigkeiten führen, welche das Ergebnis verzerren können. Für eine unverzerrte Einschätzung des Behandlungseffekts werden daher die Ergebnisse der ITT-Population unter Ausschluss der Patient*innen mit schwerem Pes cavus dargestellt. Die Darstellung der Population ohne schweren Pes cavus wurde *a priori* definiert und geschieht rein auf Basis der methodischen Eigenschaften. Auch in der Population ohne schweren Pes cavus liegen verschiedene mildere Stadien einer krankheitsspezifischen Fußdeformität vor, welche anhand verschiedener Röntgenbilder des Fußes für die Gesamtpopulation dokumentiert wurden und sich zwischen den Armen im Median ähneln (siehe Tabelle 4-14). Die Population ohne schweren Pes cavus entspricht somit der Versorgungsrealität, da Pes cavus als Symptom der FA in seiner nicht schweren Ausprägung, welche Messungen nicht verzerrt, in dieser Population vertreten ist. Expert*innen in der Behandlung von FA bestätigen zudem, dass ein schwerer Pes cavus in der Praxis selten vorkommt, wobei Patienten mit frühem Krankheitsbeginn in der Kindheit und Jugend häufiger betroffen sind als Erwachsene.

Von schwerem Pes cavus Betroffene weisen eine signifikante Verringerung ihrer Fuß-Belastungsfläche und einen erhöhten Druck im Bereich des Vorderfußes auf. Dementsprechend kann die Mobilität bei Patient*innen mit Pes cavus durch den anatomisch bedingten Nachteil einer reduzierten oder veränderten Auflagefläche beeinträchtigt werden [28; 29]. Es kommt

außerdem bei schweren Ausprägungen vermehrt zu Fußschmerzen [30]. 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 [30]. Unter Rücksichtnahme methodischer Eigenschaften der mFARS wird der positive Effekt von Omaveloxolon unverzerrt in der Population ohne schweren Pes cavus beobachtet und in Langzeitdaten aus der MOXIe OLE für die gesamte Population bestätigt. Im Zusammenhang mit der Seltenheit der schweren Ausprägung des Pes cavus wird dieses Verfahren als adäquat angesehen.

Für die Randomisierung wurde das Interactive Web Response System (IWRS) verwendet, das jedem Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Somit ist die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet.

Interventionen

MOXIe Teil 2

Nach der Randomisierung an Tag 1 nahmen die Patient*innen die Studienmedikation einmal täglich für 48 Wochen selbstständig oral ein. Die Patient*innen im Omaveloxolon-Arm erhielten 1x täglich 3 Kapseln á 50 mg Omaveloxolon (Skyclarys) ($\pm$ 150 mg Omaveloxolon), während die Patient*innen im Kontrollarm ebenfalls 1x täglich 3 entsprechende Placebo-Kapseln einnahmen. Die Kapseln sind äußerlich nicht unterscheidbar.

Anzahl der Studienteilnehmer

In der Studie MOXIe Teil 2 wurden insgesamt 103 Patient*innen in die beiden Behandlungsarme randomisiert (= ITT-Population), davon wurden 51 Studienteilnehmer in den Omaveloxolon-Arm und 52 Studienteilnehmer in den Kontrollarm randomisiert. Davon haben insgesamt 96 Patient*innen die Behandlung mit der Studienintervention bis zum Ende der Studie durchlaufen (siehe Abbildung 4-19).

Im vorliegenden Dossier wird die ITT-Population ohne schweren Pes cavus für die Hauptanalysen der patientenrelevanten Endpunkte präsentiert. Diese Population umfasst 83 Patient*innen, davon 41 im Omaveloxolon-Arm und 42 im Kontrollarm.

Zeitraum und Datenschnitte

In Studie MOXIe Teil 2 wurde der erste Studienteilnehmer am 20. Oktober 2017 eingeschlossen. Der letzte Studienteilnehmer schloss die 48-wöchige Studienphase am 31. Oktober 2019 ab. Der einzige Datenschnitt war zum Ende der Studie vorgesehen, das Datum des Berichtes war der 05. November 2020.

Patientencharakteristika

Die Charakteristika der Patient*innen in der Studie MOXIe Teil 2 zur Baseline sind in Tabelle 4-14 dargestellt und werden im Folgenden näher beschrieben:

Demographische Charakteristika zur Baseline

In der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig, war in beiden Behandlungsarmen die Mehrheit der Patient*innen weiß (Kontrollarm: 96,2 %; Omaveloxolon-Arm: 98,0 %) und nicht hispanisch oder lateinamerikanisch (Kontrollarm: 94,2 %; Omaveloxolon-Arm: 96,1 %).

Die Patient*innen waren zwischen 16 und 40 Jahre alt, und das Durchschnittsalter betrug 24,1 (Standardabweichung [SD] = 7,9) Jahre im Kontrollarm und 23,4 (SD = 6,1) Jahre im Omaveloxolon-Arm. In beiden Studienarmen war die Mehrheit der Patient*innen ≥ 18 Jahre (Kontrollarm: 71,2 %; Omaveloxolon-Arm: 82,4 %).

Der Anteil der männlichen Patienten war im Kontrollarm höher, während im Omaveloxolon-Arm der Anteil der Patientinnen erhöht war. Das Geschlechtsverhältnis (weiblich/männlich) lag bei 60,8 % / 39,2 % im Omaveloxolon-Arm und bei 32,7 % / 67,3 % im Kontrollarm und war somit in geringem Maße zwischen den Studienarmen unausgeglichen.

Die Größe der Patient*innen zum Screening war vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen: Im Omaveloxolon-Arm waren die Patient*innen durchschnittlich 172,5 cm (SD = 8,7) und im Kontrollarm ca. 170,3 cm (SD = 9,3) groß. Das durchschnittliche Gewicht der Patient*innen im Omaveloxolon-Arm betrug 77,4 kg (SD = 17,8) und im Kontrollarm 70,8 kg (SD = 21,4) und war somit ebenfalls vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen. Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) betrug 26,05 kg/m² (SD = 6,5) im Omaveloxolon-Arm und 24,2 kg/m² (SD = 6,3) im Kontrollarm.

Insgesamt waren unter Berücksichtigung des Umstands, dass FA eine seltene Erkrankung ist, die demographischen Charakteristika der Patient*innen zur Baseline zwischen den beiden Studienarmen gut vergleichbar. Im Hinblick auf das Geschlechterverhältnis zeigten die beiden Studienarme eine im geringen Ausmaß unausgeglichene Verteilung. Da der Krankheitsverlauf und die Krankheitsschwere der FA nach derzeitigem Kenntnisstand jedoch nicht vom Geschlecht abhängig sind, ist nicht von einer Beeinflussung der Studienergebnisse durch diesen Unterschied auszugehen [2].

Krankheitscharakteristika

Wie in den Einschlusskriterien beschrieben, mussten alle Patient*innen in der Studie eine durch genetische Testung der GAA-Expansion bestätigte FA aufweisen.

In der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig, betrug das mediane Alter der Patient*innen zu Erkrankungsbeginn 12,5 Jahre im Omaveloxolon-Arm und 13,00 Jahre im Kontrollarm. Zum Zeitpunkt des Screenings betrug die mediane Dauer seit Erkrankungsbeginn 7,00 Jahre im Omaveloxolon-Arm und 7,50 Jahre im Kontrollarm. Die Patient*innen im Omaveloxolon-Arm wiesen im Median eine vergleichbare Länge der Guanin-Adenin-Adenin (GAA)1-Repeats auf (Omaveloxolon-Arm: 733,00; Kontrollarm: 716,50. Der Anteil der Patient*innen mit einer GAA1-Repeatlänge ≥ 675 betrug sowohl im Omaveloxolon- als auch Kontrollarm 62,5 %. In Hinblick auf die mediane Länge der GAA2-Repeats waren die beiden Studienarme vergleichbar (Omaveloxolon-Arm: 750,00; Kontrollarm: 700,00).

Der mediane mFARS-Score zur Baseline betrug 52,40 Punkte im Omaveloxolon-Arm, während er im Kontrollarm bei 49,50 Punkten lag. Der mediane FA-ADL-Score der Patient*innen im Omaveloxolon-Arm betrug 13,75 im Omaveloxolon-Arm und im Kontrollarm.

Der Anteil der Patient*innen mit einer Kardiomyopathie in der Anamnese betrug 62,5 % im Omaveloxolon-Arm, während er mit einem Anteil von 31,3 % im Kontrollarm geringer war.

Jeweils 18,8 % der mit Omaveloxolon, als auch mit Placebo behandelten Patient*innen war nicht gehfähig. Der Anteil der Patient*innen mit einer sensorischen Neuropathie in der Anamnese betrug im Omaveloxolon-Arm 50,0 % (8 Patient*innen) und im Kontrollarm 37,5 % (6 Patient*innen) und war somit für beide Studienarme vergleichbar. In beiden Armen wiesen alle Patient*innen (100,0 %) eine Areflexie in der Krankheitsgeschichte auf.

Im Omaveloxolon-Arm betrug der Anteil der Patient*innen mit einer Skoliose 81,3 % und 87,5 % im Kontrollarm. Außerdem betrug der Anteil der Patient*innen, bei denen bereits ein operativer Eingriff zur Behandlung der Skoliose in der Historie durchgeführt wurde im Omaveloxolon-Arm 31,3 % und im Kontrollarm 25,0 %. Der Anteil der Patient*innen, die in der Historie einen operativen Eingriff am Fuß aufwiesen, war ebenfalls für den Omaveloxolon-Arm (12,5 %, 2 Patient*innen) vergleichbar mit dem Kontrollarm (6,3 %, 1 Patient*in).

Insgesamt sind die Patientengruppen in der MOXIE-Studie hinsichtlich ihrer krankheitsspezifischen Charakteristika vergleichbar. Entsprechend würde der in den Studien gezeigte Behandlungseffekt durch die o.g. Charakteristika nicht infrage gestellt.

Behandlungscharakteristika

Die Einnahme von Begleitmedikationen war in beiden Studienarmen erlaubt und während des gesamten Studienzeitraums möglich. Dabei war vorgesehen, dass Patient*innen, die regelmäßig Medikamente einnahmen, während des gesamten Studienzeitraums dieselben Medikamente in denselben Dosierungen und Dosierungsschemata einnehmen sollten, sofern dies für medizinisch vertretbar erachtet wurde. Eine Anpassung der Dosis bzw. der Begleitmedikation war in Absprache mit dem behandelnden Arzt oder der behandelnden Ärztin möglich, sofern dies medizinisch notwendig war. Zudem sollten Patient*innen ihr individuelles Trainingsprogramm (bestehend etwa aus Physiotherapie, Ergotherapie oder eigenständig fortgeführtes Training) während des gesamten Studienzeitraums beibehalten. Im Folgenden werden die von den Patient*innen während der Studie eingenommenen und für FA relevanten Begleitmedikationen näher beschrieben.

Während der Studie MOXIE Teil 2 erhielten alle Patient*innen der dargestellten Population mindestens eine Begleitmedikation.

Zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen wurden Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer (z.B. Lisinopril), Betablocker (z. B. Metoprolol) und weitere Medikamente inklusive Klasse 1c Antiarrhythmika, Histamin-H₂-Rezeptorantagonisten und Ivabradin gegeben.

Weiterhin wurden die Patient*innen mit Schmerzmitteln behandelt, unter anderem Paracetamol, Propionsäure-Derivate (bspw. Ibuprofen), Opioide, Antikonvulsivum Gabapentin.

Patient*innen in beiden Studienarmen wurden außerdem mit den in Deutschland zur Behandlung von Depression etablierten selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (z. B. Sertralin, Escitalopram) behandelt. Während der Studie durch die Patient*innen eingenommene Antidepressiva und Antipsychotika schlossen Trizyklische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin), Monoaminoxidase-Hemmer (z. B. Bupropion, Trazodon) oder Risperidon ein.

Weitere verwendete Begleitmedikationen schlossen unter anderem Antibiotika, hormonelle Verhütungsmittel, Medikamente zur Behandlung von Asthma, Erkältungsmittel und tägliche Multivitaminpräparate ein.

Zur Baseline verbrachten die Patient*innen durchschnittlich zwischen 5,44 Stunden pro Woche (SD = 4,980) im Kontrollarm und 5,13 Stunden (SD = 3,828) pro Woche im Omaveloxolon-Arm mit ihrem individuellen Trainingsprogramm (etwa Physio-, Ergotherapie und/oder eigenständiger Trainingsplan). Die Studienteilnehmer sollten ihren individuellen Trainingsplan während des gesamten Studienzeitraums fortführen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie MOXIe Teil 2 handelt es sich um eine pivotale, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase 2-Studie, die in mehreren europäischen Zentren, beispielsweise in Österreich und Italien, durchgeführt wurde (siehe Anhang 4-E). Die eingeschlossene Patientenpopulation besteht aus einem substanziellen Anteil kaukasischer Patient*innen (Kontrollarm: 96,2 %; Omaveloxolon-Arm: 100 %). Daher sind die Studiendaten auf den deutschen Versorgungskontext insgesamt übertragbar.

Therapieoptionen der FA sind limitiert – es stand bislang kein spezifisch für FA zugelassenes und wirksames Arzneimittel für die Behandlung der betroffenen Patient*innen zur Verfügung. Daher basiert die von den geltenden Leitlinien empfohlene Behandlung der FA in Deutschland auf einer multidisziplinären Herangehensweise, die darauf abzielt, Symptome, wie beispielsweise Gangunsicherheit oder Schmerzen zu lindern und die Selbstständigkeit der Betroffenen möglichst lange zu erhalten. Hierbei spielen insbesondere die Behandlung von Begleiterkrankungen wie Kardiomyopathie oder Depressionen, die Physio- und Ergotherapie zur Linderung der ataktischen Symptome sowie der Einsatz von Mobilitätshilfen für die Fortbewegung, wie Gehstöcke, Gehhilfen oder Rollstühlen eine zentrale Rolle.

Die deutsche S1-Leitlinie zur Behandlung von Ataxien des Erwachsenenalters der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sieht unter anderem die Therapie der häufig in Patient*innen mit FA beobachteten Kardiomyopathie nach allgemeinen kardiologischen Maßgaben vor [84]. Gemäß Leitlinie sind regelmäßige kardiologische Untersuchungen erforderlich, um Veränderungen in der Herzfunktion frühzeitig zu erkennen. Zu diesem Zweck, wurde die Herzfunktion der Patient*innen im Rahmen des

MOXIe-Studienprogramms regelmäßig überprüft. Die nationale Versorgungsleitlinie zur chronischen Herzinsuffizienz der Bundesärztekammer von 2023 empfiehlt beispielsweise eine patientenindividuelle Therapie auf Basis des Stufenschemas der New York Heart Association (NYHA). Es können dabei unter anderem ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB), Betablocker, Diuretika, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) und SGLT2-Inhibitoren eingesetzt werden [96]. Patient*innen erhielten im Rahmen des MOXIe-Studienprogramms eine adäquate, individuelle Behandlung: In beiden Studienarmen wurden Patient*innen mit dem ACE-Hemmer Lisinopril oder Betablockern (z. B. Metoprolol) behandelt. Weitere eingenommene Medikamente schlossen unter anderem Klasse 1c Antiarrhythmika, Histamin-H₂-Rezeptorantagonisten oder Ivabradin ein. Somit ist der deutsche Versorgungskontext für die Behandlung der Kardiomyopathie im Rahmen des MOXIe-Studienprogramms adäquat abgebildet.

Zur Linderung der ataktischen Symptome, wie z. B. Gangunsicherheit, Koordinationsprobleme und Muskelschwäche, empfiehlt die deutsche Leitlinie Physiotherapie und/ oder Ergotherapie, um ein individualisiertes Trainingsprogramm für die Patient*innen zu etablieren [84]. Im MOXIe-Studienprogramm ist dies dadurch abgebildet, dass alle Patient*innen ihr individuelles Trainingsprogramm (Exercise Regimen) während des gesamten Studienzeitraums fortführen sollten. Das in der deutschen Leitlinie zur Behandlung von Spastiken empfohlene Baclofen stellt ebenfalls eine Begleitmedikation in der Studie dar.

Schmerzen der Patient*innen mit FA erfordern eine gezielte Schmerztherapie. Diese kann Analgetika, Antikonvulsiva oder andere Medikamente umfassen, die auf die Schmerzkontrolle abzielen. Bei etwa 73 % der FA-Patient*innen liegt eine Skoliose vor [1]. In ähnlichen neurodegenerativen Erkrankungen, wie Duchenne Muskeldystrophie (DMD), wurde bereits eine Verbindung zwischen Skoliose und Schmerzen festgestellt [97]. Durch unsachgemäßen Mobilitätshilfen- bzw. Rollstuhlgebrauch können die auftretenden Schmerzen besonders bei rollstuhlpflichtigen Betroffenen verstärkt werden [97]. Im Rahmen des MOXIe-Studienprogramms wurden Patient*innen in beiden Studienarmen mit dem Schmerzmittel Paracetamol oder Propionsäure-Derivaten wie beispielsweise Ibuprofen behandelt. Weitere Mittel gegen Schmerzen, wie Opioide oder das Antikonvulsivum Gabapentin, kamen ebenfalls in beiden Studienarmen zum Einsatz.

Depression ist eine häufig auftretende Begleiterscheinung bei Patient*innen mit FA. Im Rahmen des MOXIe-Studienprogramms wurden in beiden Studienarmen Patient*innen mit in Deutschland zur Behandlung von Depression etablierten selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (z. B. Sertralin, Escitalopram) behandelt. Weitere während der Studie durch die Patient*innen eingenommene Antidepressiva und Antipsychotika schlossen Trizyklische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin), Monoaminoxidase-Hemmer (z. B. Bupropion, Trazodon) oder Risperidon ein.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der Studie MOXIe Teil 2 insbesondere in Anbetracht der Seltenheit der FA, der leitliniengerechten supportiven Behandlung der Begleitsymptome und der demographischen Charakteristika der Patient*innen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MOXIe Teil 2	ja	ja	Ja	Ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die vorliegende Bewertung des Verzerrungspotentials begründet sich auf der Auswertung der Studienmethodik in Anhang 4-E sowie auf der in Anhang 4-F dargestellten Bewertung des Verzerrungspotentials.

Verzerrungspotential der Studie MOXIe Teil 2

Bei der Studie MOXIe Teil 2 handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte und doppelt verblindete Studie. Die Studienteilnehmer wurden 1:1 entweder dem Omaveloxolon-Arm, oder dem Kontrollarm zugeteilt, wobei nach Pes cavus Status (schwerer Pes cavus oder kein schwerer Pes cavus) stratifiziert wurde. Die Randomisierungssequenz wurde mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wurde das IWRS verwendet, welches jedem Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Somit ist die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet.

In der Studie MOXIe Teil 2 waren sowohl die Patient*innen als auch diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte bzw. Prüfärztinnen und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen sowie alle Laboratorien mit direkter Beteiligung an der Studie) sowie diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet. Die einzigen entblindeten Personen, waren die Betreuer des interaktiven Web-Response-Systems, das DSMB, ein unverblindetes Statistikteam, welches die Daten für das DSMB bereitstellte und analysierte, sowie Sicherheitspersonal, welches nicht direkt an der Durchführung der Studie beteiligt war und den Auftrag hatte, unverblindete Daten wie erforderlich an die Zulassungsbehörden zu melden.

Das ITT-Prinzip wurde in der Studie adäquat umgesetzt. Die in der Studie erhobenen Endpunkte, sowie die durchzuführenden Analysen werden wie im Studienprotokoll und im statistischen Analyseplan präspezifiziert erhoben. Weitere post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential auf Studienebene für die Studie MOXIe Teil 2 abschließend als niedrig eingestuft wird.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	MOXIe Teil 2
Morbidität	Krankheitsschwere (mFARS, 93 Punkte)	Veränderung der Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS	X ¹
		Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr)	X ¹
	Einschränkung in Alltagsaktivitäten (FA-ADL)	Veränderung der Einschränkung in Alltagsaktivitäten im Vergleich zur Baseline gemessen anhand des FA-ADL	X ²
	Patientenberichteter Gesundheitszustand (PGI-C)	Patientenberichteter Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C	X ²
		Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung im Gesundheitszustand/ unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand/ Verschlechterung im Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C	X ²
	Feinmotorik der oberen Gliedmaßen (9-Hole Peg Test)	Feinmotorik der oberen Gliedmaßen gemessen anhand des 9-Hole Peg Test (dominante und nicht dominante Hand)	X ²
	Beinfunktion (Timed 25-Foot Walk Test)	Veränderung der Beinfunktion gemessen anhand des T25-FWT	X ²
	Häufigkeit von Stürzen	Häufigkeit von Stürzen (Falls Diary)	X ²
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36	X ²

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	MOXIe Teil 2
Gesundheits-bezogene Lebensqualität		Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verschlechterung gemessen anhand des SF-36	X ^S
Sicherheit und Überleben	Mortalität	Sämtliche UE, die zum Tod führen	X ^S
	Unerwünschte Ereignisse (UE)	Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE	X ^S
		Auftreten jeglicher UE nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patient*innen in mindestens einem Arm oder bei ≥ 10 Patient*innen und bei ≥ 1 % der Patient*innen in mindestens einem Arm auftreten)	X ^S
		Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE nach Schweregrad (mild, moderat, schwer)	X ^S
		Auftreten milder und moderater UE nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patient*innen in mindestens einem Arm oder bei ≥ 10 Patient*innen und bei ≥ 1 % der Patient*innen in mindestens einem Arm auftreten)	X ^S
		Auftreten schwerer UE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patient*innen in mindestens einem Arm auftreten oder bei ≥ 10 Patient*innen und bei ≥ 1 % der Patient*innen in mindestens einem Arm auftreten)	X ^S
		Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit SUE	X ^S
		Auftreten von SUE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patient*innen in mindestens einem Arm auftreten oder bei ≥ 10 Patient*innen und bei ≥ 1 % der Patient*innen in mindestens einem Arm auftreten)	X ^S
		Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE, die zum Therapieabbruch führen	X ^S
		Auftreten von UE nach SOC und PT (deskriptiv)	X ^S
		Auftreten von UE $\leq$ sowie >12 Wochen nach Baseline ¹	
		Auftreten jeglicher UE, UE nach Schweregrad sowie SUE ≤ 12 Wochen nach Baseline nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥ 10 % [5 % bei schweren oder schwerwiegenden Ereignissen] der Patient*innen in mindestens einem Arm oder bei ≥ 10 Patient*innen und bei ≥ 1 % der	X ^S

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	MOXIe Teil 2
		Patient*innen in mindestens einem Arm auftraten)	
		Auftreten jeglicher UE, UE nach Schweregrad sowie SUE > 12 Wochen nach Baseline nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patient*innen in mindestens einem Arm oder bei ≥ 10 [5 % bei schweren oder schwerwiegenden Ereignissen] Patient*innen und bei ≥ 1 % der Patient*innen in mindestens einem Arm auftraten)	X ^S
X: Endpunkt wurde erhoben; X ¹ : primärer Endpunkt; X ² : sekundärer Endpunkt; X ^S : Sicherheitsendpunkt 1: Dargestellt im Anhang 4-L. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Tabelle 4-17: Rücklaufquoten für die Erhebung der Endpunkte in MOXIe Teil 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt	Placebo n (%)	Omaveloxolon n (%)
mFARS (93 Punkte)		
Baseline	26 (100)	25 (100)
Woche 48	26 (100)	20 (80,0)
FA-ADL		
Baseline	26 (100)	25 (100)
Woche 48	26 (100)	22 (88,0)
PGIC		
Woche 48	26 (100)	22 (88,0)
9-HPT		
Baseline	26 (100)	25 (100)
Woche 48	26 (100)	22 (88,0)
T25-FWT		
Baseline	26 (100)	25 (100)
Woche 48	26 (100)	22 (88,0)
SF-36		
Baseline	26 (100)	25 (100)
Woche 48	26 (100)	22 (88,0)
Quelle: [94] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Über den gesamten Verlauf der Studie MOXIE Teil 2 lagen die Rücklaufquoten für alle Endpunkte der Dimensionen Morbidität und Lebensqualität bei mindestens 80 %. Ein Einfluss der Rücklaufquoten auf die Ergebnissicherheit ist daher auszuschließen.

4.3.1.3.1 Morbidität – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
 - Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
 - dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
 - bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
 - bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
 - entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
 - Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
 - Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z. B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z. B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z. B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z. B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z. B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d. h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z. B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten

statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

4.3.1.3.1.1 Krankheitsschwere (mFARS) – RCT

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts „Krankheitsschwere“, gemessen anhand mFARS

Studie	Operationalisierung
MOXIe Teil 2	In der Studie MOXIe Teil 2 wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt „Krankheitsschwere“ operationalisiert als: - Veränderung der Krankheitsschwere zur Baseline anhand der modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS), und als - Anteil an Patient*innen mit einem natürlichen Krankheitsfortschritt in der mFARS Die mFARS ist ein Instrument, das die zentralen Symptome der FA erhebt und entsprechend ihrer Schwere einem Score zuordnet. Ein höherer Score indiziert eine stärker ausgeprägte Symptomatik und somit eine stärkere körperliche Beeinträchtigung der Patient*innen [43; 44]. Die mFARS entstand, durch klinische Erfahrung unterstützt, als Weiterentwicklung der neurologischen FARS (FARSn). Der mFARS-Score wird aus den vier Subskalen, „Bulbar Function“, „Upper Limb Coordination“, „Lower Limb Coordination“ und „Upright Stability“ berechnet. Zur Berechnung des mFARS-Scores werden die Punktwerte der einzelnen Subskalen addiert: - Bulbar Function: 0-5 Punkte - Upper Limb Coordination: 0-36 Punkte - Lower Limb Coordination: 0-16 Punkte - Upright Stability: 0-36 Punkte Die maximale Gesamtpunktzahl liegt bei 93 Punkten. Ein höherer mFARS-Score bedeutet eine schwerere körperliche Beeinträchtigung, während eine Verringerung des mFARS-Scores eine Verbesserung der Funktionsfähigkeit der Patient*innen demonstriert. In der vorliegenden Studie erfolgte die Erhebung des mFARS-Scores durch den geschulten Prüfarzt oder die Prüfarztin, wobei darauf geachtet wurde, dass zu allen Erhebungszeitpunkten möglichst derselbe Prüfarzt oder dieselbe Prüfarztin die Untersuchung vornahm. Die Erhebung erfolgte während der Studie zum Screening (in einem Zeitfenster von Tag -60 bis Tag -1 vor dem Tag der ersten Verabreichung des Studienmedikaments), in Woche 4, 12, 18, 24, 36 und 48 (jeweils in einem Zeitfenster von ± 3 Tagen). Die Analyse des Endpunkts basiert auf den Daten der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig, des finalen Datenschnitts. <i>Veränderung der Krankheitsschwere zur Baseline anhand der mFARS</i> In der Studie MOXIe Teil 2 wurde die Veränderung im mFARS-Score zur Baseline nach Woche 48 gegenüber dem Kontrollarm erhoben. Baseline ist definiert als Mittelwert der Messungen zum Screening und an Tag 1. Zudem wurde im Studienprotokoll spezifiziert, dass die mFARS-Werte zum Screening und zu Tag 1 innerhalb einer Range von 4,5 Punkten voneinander liegen mussten, um die Einschlusskriterien für die Teilnahme zu erfüllen. Überschritten die mFARS-Werte, die im Protokoll definierte zulässige Differenz von 4,5 Punkten um mindestens das Doppelte (d. h. mindestens 9 Punkte Unterschied), wurde die Erhebung zum Screening als ungültig betrachtet und ausschließlich der mFARS-Wert zu Tag 1 als Baseline verwendet. Für die Auswertung wurde ein Kruskal-Wallis-Rangsummentest nach Studienarm der mFARS-Veränderung zur Baseline in Woche 48 angewandt, um einen Unterschied in der Verteilung der mFARS-Veränderungen in Woche 48 zwischen den Studienarmen zu zeigen. Für die statistische Analyse wurde ein Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) verwendet. Es werden sowohl für den Kontrollarm als auch für den Behandlungsarm die Anzahl der Patient*innen (N), der Mittelwert inklusive Standardabweichung, die Veränderung des Mittelwerts zur Baseline zu Woche 48 und die LS Mean-Differenz zwischen den Behandlungsarmen dargestellt. Außerdem wird der p-Wert inklusive 95 %-KI und das Hedges' g dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	<i>Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr)</i> Der durchschnittliche jährliche Progress bei Patient*innen mit FA liegt bei 1,9 Punkten auf der mFARS [32; 36]. Das Verlangsamen dieses Progresses im mFARS-Score von FA-Patient*innen ist ein entscheidendes und patientenrelevantes Therapieziel in dieser Indikation. Eine Heilung ist bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der FA beim momentanen Stand der Wissenschaft nicht erwartbar. Um eine Verbesserung in der Krankheitsprogression unter Omaveloxolon-Behandlung im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung zu untersuchen, wurde deshalb eine Responderanalyse zum Anteil der Patient*innen durchgeführt, welche sich innerhalb der kontrollierten Phase von etwa einem Jahr um $\geq 1,9$ Punkte in ihrem mFARS-Score verschlechtert haben. Das Responsekriterium für die RCT entspricht 1,9 Punkten auf der mFARS, da die Studiendauer von 48 Wochen als näherungsweise 1 Jahr angenommen wird. Für die Responderanalyse wurde sowohl für den Kontrollarm als auch für den Behandlungsarm die Anzahl der Patient*innen (N), zudem das relative Risiko, das Odds Ratio und die Absolute Risikoreduktion inklusive der jeweiligen 95 %-KI dargestellt. Patient*innen mit fehlenden Werten wurden als Responder gewertet (Worst case-Imputation). Die Analyse des Endpunkts basiert auf den Daten der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig, des finalen Datenschnitts.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitsschwere“, gemessen anhand mFARS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOXIE Teil 2	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts „Krankheitsschwere“ erfolgte in der Studie MOXIE Teil 2 verblindet, durch einen erfahrenen Neurologen oder eine erfahrene Neurologin in zertifizierten Zentren. Zudem wurde ein Übungs-mFARS zu Beginn der Studie erhoben, um die Patient*innen mit dem Instrument vertraut zu machen und Verzerrungen zu vermeiden. Die

mFARS ist ein validiertes und standardisiertes Instrument zur Erhebung der Krankheitsschwere und des Krankheitsprogresses von Patient*innen mit FA.

Die Ergebnisse des Endpunkts wurden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Abweichend vom SAP beziehen sich die dargestellten Analysen der mFARS auf die 93-Punkte-Version und nicht auf die 99-Punkte-Version, wie *a priori* definiert. Diese post-hoc definierten Analysen auf Basis der 93-Punkte-Skala wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Die Beschreibung des Endpunkts „Krankheitsschwere“ ist transparent dargestellt und es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet, sodass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunkts bedingen würden. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als gering eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Krankheitsschwere (mFARS 93 Punkte) – Analyse kontinuierlicher Daten

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“ der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand der mFARS (93 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt mFARS ^a	Gesamtskalenwert der mFARS (93 Punkte)	
	Placebo N = 26	Omaveloxolon N = 25
Baseline		
n	26	25
Mittelwert (SD)	32,65 (7,009)	34,50 (7,298)
Woche 48		
n	26	20
LS Mean-Veränderung zur Baseline (SE) 95 %-KI	0,91 (0,871) [-0,85; 2,67]	-0,73 (0,968) [-2,68; 1,22]
LS Mean-Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert	-1,64 (1,332) [-4,32; 1,05] 0,2264	
Hedges' g ^a 95 %-KI	-0,35 [-0,94; 0,24]	
a: LS Mean und Hedges' g basieren auf einem MMRM-Modell, das das Studienzentrum, den Baseline-Wert, die Behandlungsgruppe, die Zeit, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit sowie die Interaktion zwischen Baseline-Wert und Zeit umfasst. Intraindividuelle Fehler wurden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix		

Erhebungszeitpunkt mFARS ^a	Gesamtskalenwert der mFARS (93 Punkte)	
	Placebo N = 26	Omaveloxolon N = 25
modelliert. Hinweis: Die Verlaufswerte der kontinuierlichen Endpunkte befinden sich in Anhang 4-G. Quelle: [94] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

In der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig, verringerte sich der mFARS-Wert zu Woche 48 bei Patient*innen, die noch selbstständig gehen können unter der Behandlung mit Omaveloxolon um durchschnittlich 0,73 Punkte (SE = 0,968; 95 %-KI = [-2,68; 1,22]). Unter der Behandlung mit Placebo erhöhte sich der mFARS-Wert im Mittel um 0,91 Punkte (SE = 0,871; 95 %-KI = [-0,85; 2,67]). Patient*innen, die eine Behandlung mit Omaveloxolon erhalten haben, zeigten somit nach 48 Wochen im Vergleich zur Baseline mit einer LS Mean-Differenz von -1,64 Punkten in der mFARS (SE = 1,332, 95 %-KI: [-4,32; 1,05], p-Wert = 0,2264, Hedges' g = -0,35, 95 %-KI = [-0,94; 0,24]) einen numerisch und einen auf Basis des Ausmaßes klinisch spürbaren, langsameren Krankheitsprogress im Vergleich zum Kontrollarm.

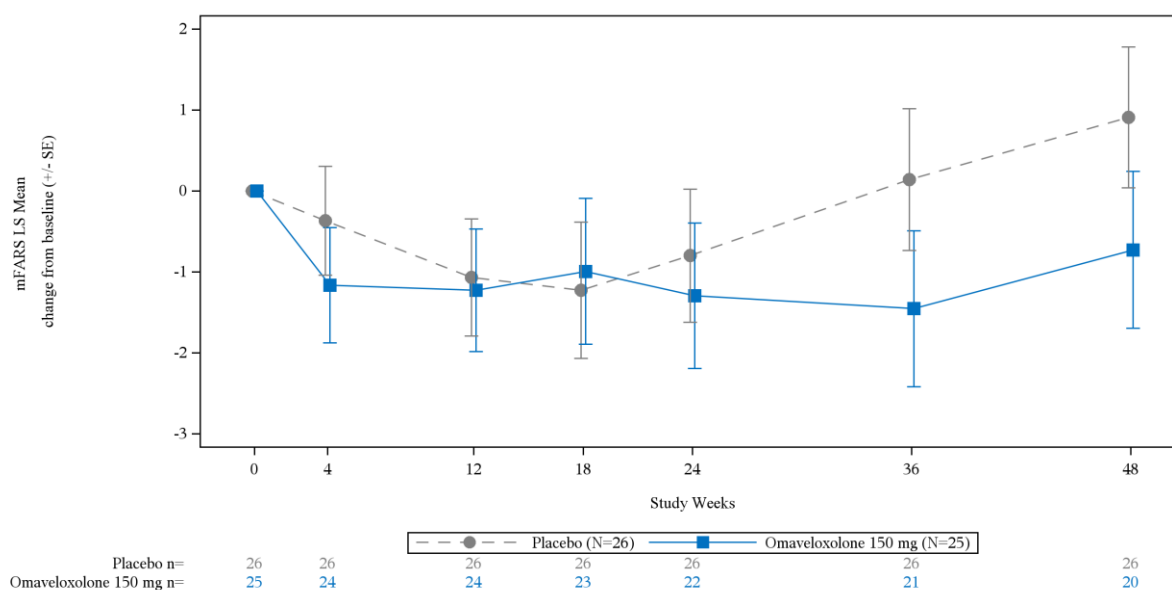


Abbildung 4-5: Verlaufskurve für die durchschnittliche absolute Veränderung in der mFARS im Vergleich zur Baseline der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2) aus der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“ der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand der mFARS (93 Punkte) nach Subskala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt mFARS ^a		Gesamtskalenwert der mFARS (93 Punkte)	
		Placebo N = 26	Omaveloxolon N = 25
Bulbar Function	Baseline		
	n	26	25
	Mittelwert (SD)	0,57 (0,688)	0,80 (0,520)
	Woche 48		
	n	26	20
	LS Mean-Veränderung zur Baseline (SE) 95 %-KI	0,05 (0,068) [-0,09; 0,19]	-0,09 (0,077) [-0,24; 0,07]
	LS Mean-Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert	-0,14 (0,104) [-0,35; 0,07] 0,1941	
	Hedges' g ^a 95 %-KI	-0,37 [-0,96; 0,21]	
Upper Limb Coordination	Baseline		
	n	26	25
	Mittelwert (SD)	9,33 (2,560)	10,12 (3,422)
	Woche 48		
	n	26	20
	LS Mean-Veränderung zur Baseline (SE) 95 %-KI	0,06 (0,521) [-0,99; 1,11]	-0,79 (0,582) [-1,96; 0,38]
	LS Mean-Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert	-0,85 (0,795) [-2,45; 0,75] 0,2890	
	Hedges' g ^a 95 %-KI	-0,31 [-0,89; 0,28]	
Lower Limb Coordination	Baseline		
	n	26	25
	Mittelwert (SD)	5,69 (2,363)	5,78 (2,449)
	Woche 48		
	n	26	20
	LS Mean-Veränderung zur Baseline (SE) 95 %-KI	-0,40 (0,337) [-1,08; 0,28]	-0,28 (0,381) [-1,05; 0,49]

Erhebungszeitpunkt mFARS ^a		Gesamtskalenwert der mFARS (93 Punkte)	
		Placebo N = 26	Omaveloxolon N = 25
	LS Mean-Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert	0,12 (0,520) [-0,93; 1,17] 0,8133	
	Hedges' g ^a 95 %-KI	0,07 [-0,52; 0,65]	
Upright Stability	Baseline		
	n	26	25
	Mittelwert (SD)	17,05 (4,627)	17,80 (3,231)
	Woche 48		
	n	26	20
	LS Mean-Veränderung zur Baseline (SE) 95 %-KI	1,27 (0,439) [0,38; 2,16]	0,30 (0,495) [-0,70; 1,30]
	LS Mean-Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert	-0,97 (0,675) [-2,33; 0,40] 0,1603	
	Hedges' g ^a 95 %-KI	-0,41 [-0,99; 0,18]	
a: LS Mean und Hedges' g basieren auf einem MMRM-Modell, das das Studienzentrum, den Baseline-Wert, die Behandlungsgruppe, die Zeit, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit sowie die Interaktion zwischen Baseline-Wert und Zeit umfasst. Intraindividuelle Fehler wurden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert.			
Hinweis: Die Verlaufswerte der kontinuierlichen Endpunkte befinden sich in Anhang 4-G.			
Quelle: [94]			
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

In der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig, ergeben sich zu Woche 48 bei Patient*innen, die noch selbstständig gehen können in den Subskalen „Bulbar Function“, „Upper Limb Coordination“ und „Upright Stability“ jeweils numerische Vorteile zugunsten von Omaveloxolon.

Verlaufswerte der dargestellten Analysen zum Endpunkt Krankheitsschwere (mFARS) sind in Anhang 4-G dargestellt.

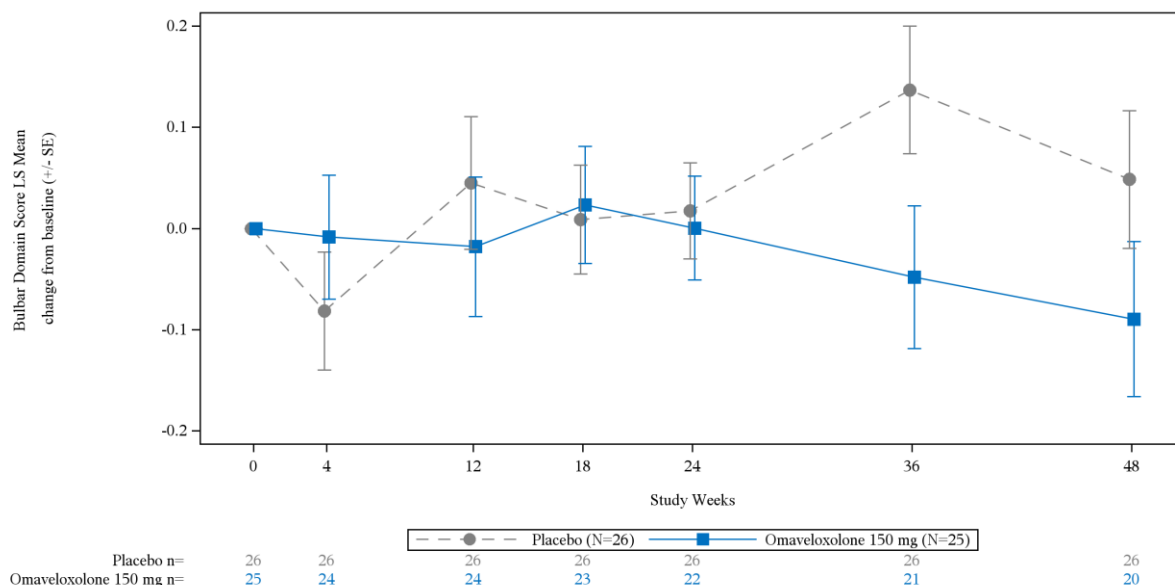


Abbildung 4-6: Verlaufskurve für die durchschnittliche absolute Veränderung in der mFARS Subskala "Bulbar Function" im Vergleich zur Baseline der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2) aus der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

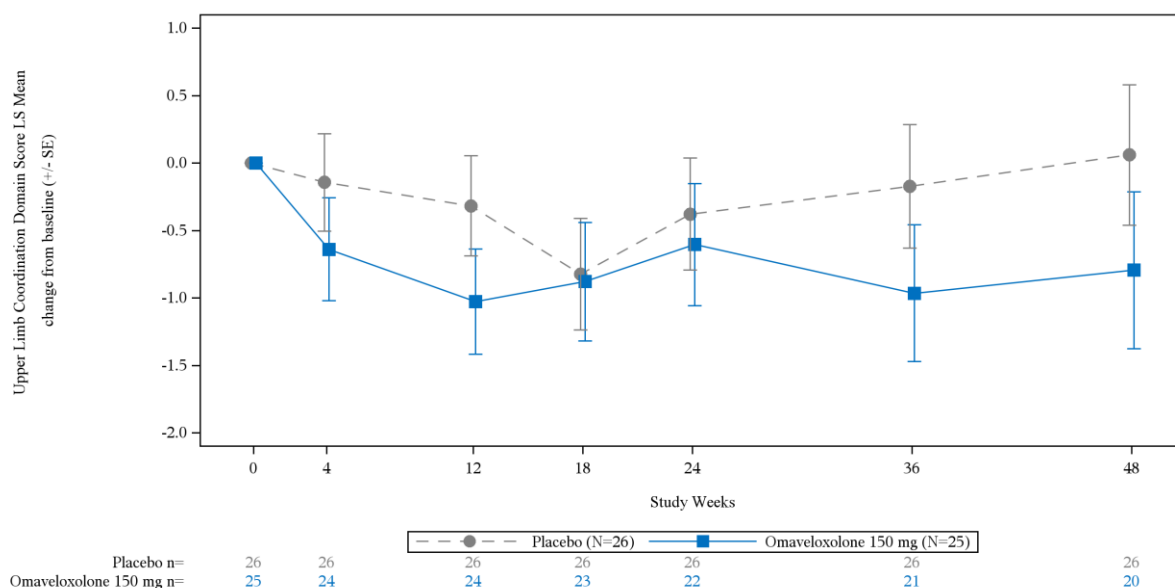


Abbildung 4-7: Verlaufskurve für die durchschnittliche absolute Veränderung in der mFARS Subskala "Upper Limb Coordination" im Vergleich zur Baseline der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2) aus der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

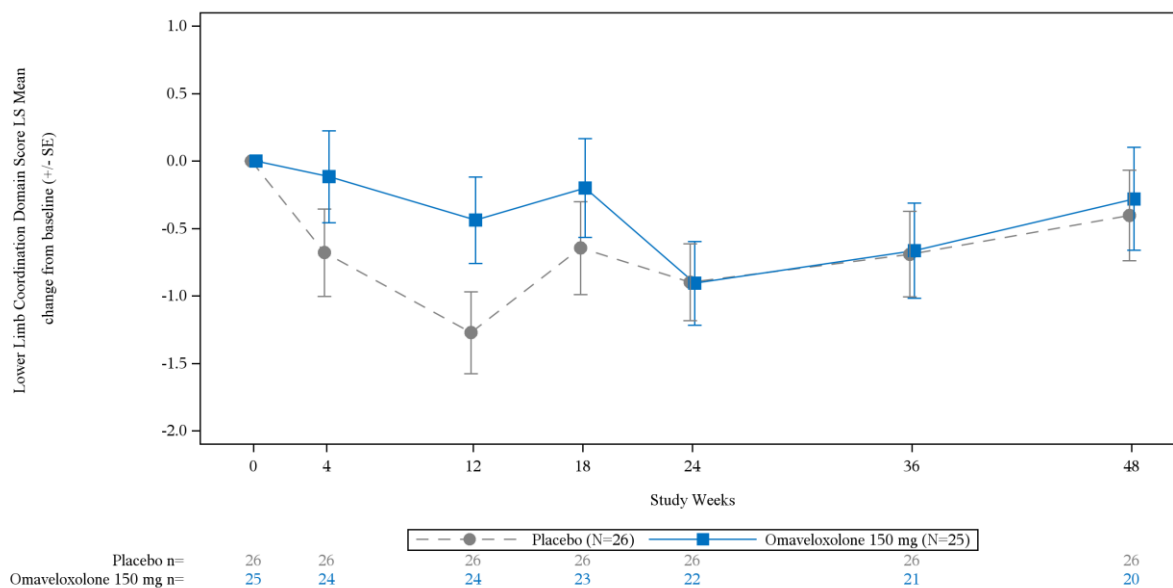


Abbildung 4-8: Verlaufskurve für die durchschnittliche absolute Veränderung in der mFARS Subskala "Lower Limb Coordination" im Vergleich zur Baseline der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2) aus der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

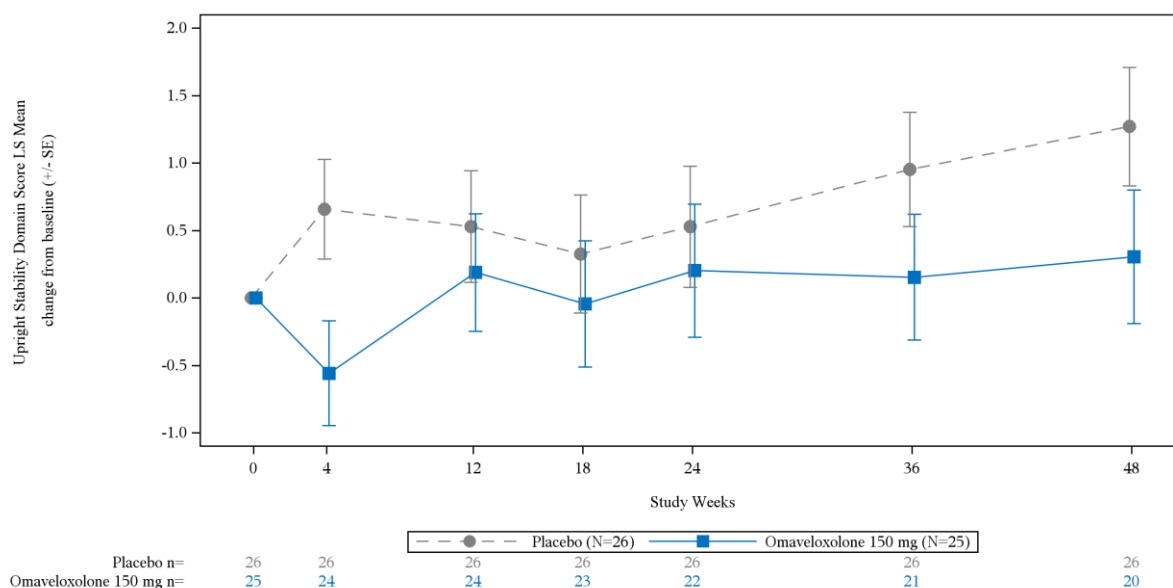


Abbildung 4-9: Verlaufskurve für die durchschnittliche absolute Veränderung in der mFARS Subskala "Upright Stability" im Vergleich zur Baseline der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2) aus der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Krankheitsschwere (mFARS) – Responderanalyse

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“, gemessen anhand des Anteils an Patient*innen der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) der mFARS (93 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt mFARS ^a (93 Punkte)	Placebo N = 16	Omaveloxolon N = 16	Omaveloxolon vs. Placebo ^b			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
MOXie Teil 2 (ITT ohne schweren Pes cavus), Woche 48						
Woche 48 ^c	12 (46,2)	9 (36,0)	0,78 [0,40; 1,52]	0,66 [0,21; 2,02]	-0,10 [-0,37; 0,17]	0,4657
a: Patient*innen mit fehlendem Wert zu Woche 48 werden als Responder imputiert (worst case). b: Für das Risiko werden die zweiseitigen exakten 95 %-KI angegeben. Der p-Wert wurde mithilfe des linksseitigen Fisher's Exact Test bestimmt. c: Das Responsekriterium für die RCT entspricht 1,9 Punkten auf der mFARS, da die Studiendauer von 48 Wochen als näherungsweise 1 Jahr angenommen wird. Quelle: [94] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Auf Basis einer umfassenden natürlichen Verlaufskohorte lässt sich der kontinuierliche Krankheitsfortschritt der FA quantifizieren: Gemessen am mFARS-Score schreiten die körperlichen und motorischen Einschränkungen um durchschnittlich 1,9 Punkte pro Jahr voran [36]. Eine Verlangsamung dieses natürlichen Krankheitsfortschritts ist dementsprechend ein patientenrelevantes therapeutisches Ziel. Eine Responderanalyse zum Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) in der mFARS ist in Tabelle 4-22 zu Woche 48 für die ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig, (MOXIe Teil 2) dargestellt.

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Einschränkung in Alltagsaktivitäten (FA-ADL) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts „Einschränkung in Alltagsaktivitäten“, gemessen anhand FA-ADL

Studie	Operationalisierung
MOXIe Teil 2	In der Studie MOXIe Teil 2 wurde der Endpunkt „Einschränkung in Alltagsaktivitäten“ mithilfe des krankheitsspezifischen Fragebogens Friedreich Ataxia – Activities of Daily Living (FA-ADL) erfasst. Der Endpunkt wurde operationalisiert als: - Veränderung der Einschränkung in Alltagsaktivitäten im Vergleich zur Baseline gemessen anhand FA-ADL Mit dem Fragebogen werden Häufigkeit und Schweregrad der bedeutsamsten Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben bei Patient*innen mit FA erfasst. Der Fragebogen enthält 9 Items (Sprache, Schlucken, Essen schneiden und Handhabung von Utensilien, Ankleiden, Persönliche Hygiene, Stürze, Gehen, Qualität der Sitzposition und Blasenfunktion), anhand derer die Patient*innen selbst ihre Einschränkungen im alltäglichen Leben beurteilen. Dabei wird jede Frage mit Werten von 0 Punkten (keine Einschränkung) bis 4 Punkten (größtmögliche Einschränkung) beantwortet. Der Gesamtscore addiert sich aus den Subscores der einzelnen Items. Die Gesamtskala des FA-ADL reicht entsprechend von 0 bis einschließlich 36 Punkten. Höhere Punktzahlen weisen dabei auf eine stärker ausgeprägte Symptomatik hin. In der vorliegenden Studie erfolgte die Erhebung des FA-ADL durch einen geschulten Prüfarzt oder eine geschulte Prüfarztin, wobei darauf geachtet wurde, dass zu allen Erhebungszeitpunkten möglichst derselbe Prüfarzt oder dieselbe Prüfarztin die Untersuchung vornahm. Die Erhebung erfolgte während der Studie zum Screening (in einem Zeitfenster von Tag -60 bis Tag -1 vor dem Tag der ersten Verabreichung des Studienmedikaments), an Woche 24, 36 und 48 (jeweils in einem Zeitfenster von ± 3 Tagen). Die Analyse des Endpunkts basiert auf den Daten der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig, des finalen Datenschnitts. Wird ein Teil der Items des Fragebogens nicht beantwortet, wird der gesamte FA-ADL-Wert als fehlend interpretiert. Die Gesamtscores und die Rücklaufquoten des Fragebogens werden dargestellt. <i>Veränderung der Einschränkung in Alltagsaktivitäten im Vergleich zur Baseline anhand FA-ADL</i> Baseline ist definiert als Mittelwert der Messungen zum Screening und an Tag 1. Zur Auswertung der Veränderung des FA-ADL-Scores zur Baseline wurde eine MMRM-Analyse durchgeführt. Der Vergleich von Omaveloxolon mit dem Kontrollarm wurde anhand der Differenz der adjustierten Mittelwerte und des 95 %-KI für die Differenz der Veränderungen zur Baseline bis Woche 48 geschätzt [21]. Es werden sowohl für den Kontrollarm als auch für den Behandlungsarm die Anzahl der Patient*innen (N), der Mittelwert inklusive Standardabweichung, die Veränderung des Mittelwerts zur Baseline zu Woche 48 und die LS Mean-Differenz zwischen den Behandlungsarmen dargestellt. Außerdem wird der p-Wert inklusive 95 %-KI und das Hedges' g dargestellt. Die Analyse des Endpunkts basiert auf den Daten der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig, des finalen Datenschnitts.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Einschränkung in Alltagsaktivitäten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOXIe Teil 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der FA-ADL ist ein validiertes und standardisiertes Instrument zur Erhebung der Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten bei Patient*innen mit FA. Die Erhebung des Endpunkts „Einschränkung in Alltagsaktivitäten“ erfolgte in der Studie MOXIe Teil 2 verblindet.

Die Ergebnisse des Endpunkts wurden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Die Beschreibung des Endpunkts „Einschränkung in Alltagsaktivitäten“ ist transparent dargestellt und es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet, sodass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunkts bedingen würden. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als gering eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Einschränkung in Alltagsaktivitäten“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Einschränkung in Alltagsaktivitäten (FA-ADL) – Analyse kontinuierlicher Daten

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Einschränkung in Alltagsaktivitäten“ der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand FA-ADL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt FA-ADL ^a	Gesamtskalenwert des FA-ADL	
	Placebo N = 25	Omaveloxolon N = 25
Baseline		
n	26	25
Mittelwert (SD)	7,96 (3,982)	8,50 (4,072)
Woche 48		
n	26	22
LS Mean-Veränderung zur Baseline (SE) 95 %-KI	0,94 (0,419) [0,09; 1,79]	0,11 (0,458) [-0,82; 1,04]
LS Mean-Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert	-0,83 (0,640) [-2,13; 0,47] 0,2043	
Hedges' g ^a 95 %-KI	-0,36 [-0,93; 0,22]	
a: LS Mean und Hedges' g basieren auf einem MMRM-Modell, das das Studienzentrum, den Baseline-Wert, die Behandlungsgruppe, die Zeit, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit sowie die Interaktion zwischen Baseline-Wert und Zeit umfasst. Intraindividuelle Fehler wurden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert.		
Hinweis: Die Verlaufswerte der kontinuierlichen Endpunkte befinden sich in Anhang 4-G.		
Quelle: [94]		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

In Tabelle 4-25 sind die durchschnittlichen FA-ADL-Werte zur Baseline sowie die Veränderung zur Woche 48 für die ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig, dargestellt.

In der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig, betrug der durchschnittliche FA-ADL-Skalenwert zur Baseline im Omaveloxolon-Arm 8,50 (SD = 4,072) und im Kontrollarm 7,96 (SD = 3,982). Zu Woche 48 verschlechterte (=erhöhte) sich der FA-ADL-Skalenwert im Omaveloxolon-Arm um 0,11 Punkte (SE = 0,458; 95 %-KI = [-0,82; 1,04]) und verschlechterte (=erhöhte) sich im Kontrollarm um 0,94 Punkte (SE = 0,419; 95 %-KI = [0,09; 1,79]). Damit zeigte sich nach 48 Wochen unter der Behandlung mit Omaveloxolon im Vergleich zum Kontrollarm mit einer LS Mean-Differenz von -0,83 Punkten

(SE = 0,640; 95 %-KI = [-2,13; 0,47]; $p = 0,2043$) eine numerisch geringere Verschlechterung als im Kontrollarm. Das Hedges' g lag bei -0,36 (95 %-KI = [-0,93; 0,22]).

Verlaufswerte der dargestellten Analysen zum Endpunkt Einschränkung in Alltagsaktivitäten (FA-ADL) sind in Anhang 4-G dargestellt.

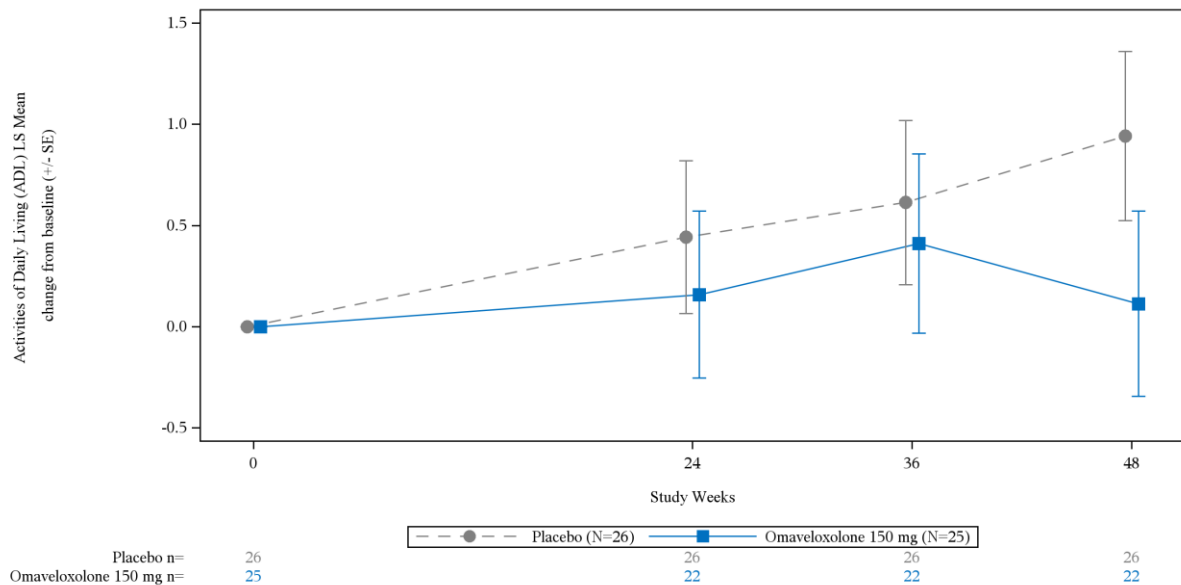


Abbildung 4-10: Verlaufskurve für die durchschnittliche absolute Veränderung in der FA-ADL im Vergleich zur Baseline der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait Score ≤ 2), aus der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.3 Patientenberichteter Gesundheitszustand (PGI-C) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts „Patientenberichteter Gesundheitszustand“, gemessen anhand des PGI-C

Studie	Operationalisierung
MOXIe Teil 2	In der Studie MOXIe Teil 2 ist wurde der Endpunkt „Patientenberichteter Gesundheitszustand“ mithilfe des etablierten Patient Global Impression of Change (PGI-C) erhoben und operationalisiert als: - Patientenberichtetes Therapieansprechen anhand des PGI-C, und als - Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung im Gesundheitszustand/ unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand/ Verschlechterung im Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C Dafür bewerteten die Patient*innen selbst die folgende Aussage anhand der dargestellten Skala: „Seit Beginn der Studienbehandlung hat sich mein Gesamtzustand sehr verbessert (1), stark verbessert (2), ein wenig verbessert (3), unverändert (4), wenig schlechter (5), viel schlechter (6) und sehr viel schlechter (7)“. Die Patient*innen füllten das Instrument im Anschluss an die mFARS-Erhebung oder die Clinical Global Impression of Change (CGI-C) (nicht dargestellt) Erhebung in Woche 12, 24, 36 und 48 (jeweils in einem Zeitfenster von ± 3 Tagen) aus. Die Analyse des Endpunkts basiert auf den Daten der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig, des finalen Datenschnitts. <i>Patientenberichtetes Therapieansprechen anhand des PGI-C</i> Zur primären Analyse des PGI-C wurden die Ansprechraten zwischen dem Omaveloxolon-Arm und dem Kontrollarm zu Woche 48 mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert, mit Behandlungsgruppe und Standort als Kovariaten und dem PGI-C Wert in Woche 48 als abhängiger Variablen. Fehlende Daten wurden durch multiple Imputationen auf Grundlage des Behandlungsarms, des Studienzentrums und des Vorhandenseins eines schweren Pes cavus imputiert. Es werden jeweils für beide Studienarme die Anzahl der Patient*innen (N), der Mittelwert inklusive Standardabweichung, der Median sowie für den Vergleich der Studienarme der p-Wert inklusive 95 %-KI und das Hedges' g dargestellt. Zusätzlich werden die Rücklaufquoten des Instruments gezeigt. <i>Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung im Gesundheitszustand/ unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand/ Verschlechterung im Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C</i> Für den Anteil der Patient*innen mit einer klinisch relevanten Verbesserung im Gesundheitszustand (< 4 Punkte)/ unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand (≤ 4 Punkte)/ Verschlechterung im Gesundheitszustand (> 4 Punkte) im PGI-C wird zu Woche 48 der Anteil der Patient*innen mit Ereignis (n), die Gesamtanzahl der Patient*innen (N) und der entsprechende Anteil dargestellt. Zudem wird das relative Risiko, das Odds Ratio und die Absolute Risikoreduktion inklusive der 95 %-KI dargestellt. Der p-Wert wurde mittels exaktem Test nach Fisher berechnet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf den Daten der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig, des finalen Datenschnitts.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Patientenberichteter Gesundheitszustand“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOXIE Teil 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts „Patientenberichteter Gesundheitszustand“ erfolgte in der Studie MOXIE Teil 2 verblindet mithilfe des etablierten Instruments PGI-C, bei dem die Patient*innen ihr Befinden ohne jegliche Beeinflussung beurteilten.

Die Ergebnisse des Endpunkts wurden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Die Beschreibung des Endpunkts „Patientenberichteter Gesundheitszustand“ ist transparent dargestellt und es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet, sodass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunkts bedingen würden. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als gering eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Patientenberichteter Gesundheitszustand“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Patientenberichteter Gesundheitszustand“ ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand des PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt PGI-C ^a	Skalenwert PGI-C	
	Placebo N = 26	Omaveloxolon N = 25
Woche 48		
n ^a	26 (100)	22 (88.0)
LS Mean Change (SE) 95 %-KI	4,49 (0,256) [3,99; 4,99]	4,07 (0,294) [3,50; 4,65]
LS Mean-Differenz (SE) ^b 95 %-KI p-Wert	-0,42 (0,359) [-1,12; 0,29] 0,2447	
Hedges' g ^b 95 %-KI	-0,33 [-0,90; 0,24]	
a: Fehlende Werte wurden auf Basis der Faktoren Behandlungsgruppe, Studienzentrum und post-Baseline Wert multipel imputiert.		
b: Die LS Mean-Differenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Hedges' g wurden mithilfe einer Varianzanalyse bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Faktoren: Behandlungsgruppe, Studienzentrum und Baseline-Wert.		
Hinweis: Die Verlaufswerte der kontinuierlichen Endpunkte befinden sich in Anhang 4-G.		
Quelle: [94]		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

In Tabelle 4-28 ist die durchschnittliche Veränderung zur Baseline zur Woche 48 für die ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig, dargestellt. Die Patient*innen schätzen ihren Gesundheitszustand selbst zu Woche 48 im Vergleich zum eigens empfundenen Gesundheitszustand zu Studienbeginn ein. Entsprechend wird der PGI-C nicht zur Baseline erhoben. Ein Behandlungseffekt zugunsten von Omaveloxolon zeigt sich durch einen geringeren Skalenwert.

In der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig, betrug der durchschnittliche LS Mean Change des PGI-C-Werts zur Woche 48 im Omaveloxolon-Arm 4,08 (SE = 0,303; 95 %-KI = [3,48; 4,67]) und im Kontrollarm 4,49 (SE = 0,262; 95 %-KI = [3,98; 5,00]). Die Patient*innen schätzten ihren Gesundheitszustand mittels PGI-C nach Behandlung mit Omaveloxolon numerisch besser ein als in der Kontrollgruppe, mit einer LS Mean-Differenz von -0,41 (SE = 0,367; 95 %-KI = [-1,13; 0,30]; p = 0,2584). Das Hedges' g lag bei -0,32 (95 %-KI = [-0,89; 0,25]).

Verlaufswerte der dargestellten Analysen zum Endpunkt Patientenberichteter Gesundheitszustand (PGI-C) sind in Anhang 4-G dargestellt.

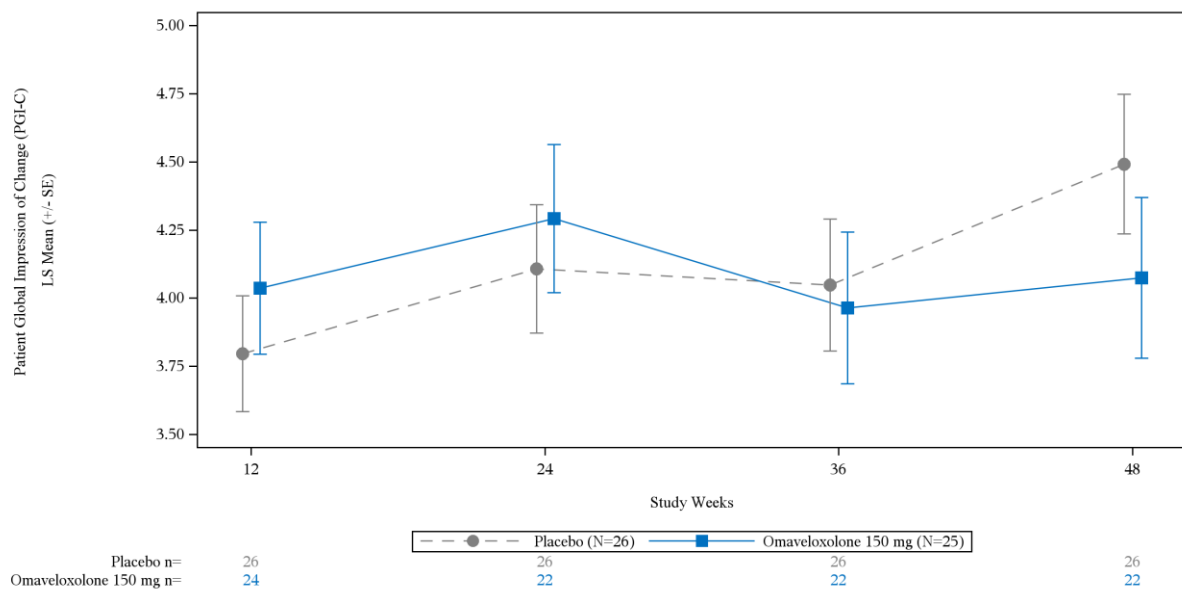


Abbildung 4-11: Verlaufskurve für „Patientenberichteter Gesundheitszustand“ ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand des PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Patientenberichteter Gesundheitszustand“ ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand des Anteils an Patient*innen mit einer Veränderung im PGI-C Skalenwert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung im Gesundheitszustand/ unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand/ Verschlechterung im Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C

Erhebungszeitpunkt PGI-C	Placebo N = 26	Omaveloxolon N = 25	Omaveloxolon vs. Placebo			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
Woche 48						
Anteil der Patient*innen mit Verbesserung im Gesundheitszustand	6 (23,1)	9 (40,9)	1,77 [0,75; 4,20]	2,31 [0,66; 8,03]	0,18 [-0,08; 0,44]	0,1935
Anteil der Patient*innen unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand	13 (50,0)	14 (63,6)	1,27 [0,77; 2,09]	1,75 [0,55; 5,58]	0,14 [-0,14; 0,41]	0,3421
Anteil der Patient*innen mit Verschlechterung im Gesundheitszustand	13 (50,0)	8 (36,4)	0,73 [0,37; 1,43]	0,57 [0,18; 1,82]	-0,14 [-0,41; 0,14]	0,3539
Hinweis 1: Patient*innen berichten eine Verbesserung, wenn der PGI-C-Wert in Woche 48 bei (1,2,3) liegt, Verbesserung und Stabilität, wenn der PGI-C-Wert in Woche 48 bei (1,2,3,4) liegt und eine Verschlechterung, wenn der PGI-C-Wert in Woche 48 bei (5,6,7) liegt. Quelle: [94] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

In Tabelle 4-29 sind die Anteile der Patient*innen mit einer klinisch relevanten Verbesserung/ Verbesserung und stabilem Zustand/ Verschlechterung im PGI-C-Wert zur Woche 48 für die ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig, dargestellt.

Insgesamt 9 mit Omaveloxolon behandelte Patient*innen (40,9 %) gaben eine Verbesserung im PGI-C-Wert an, die Anzahl der Patient*innen innerhalb des Kontrollarms lag bei 6 (23,1 %). Das relative Risiko zwischen den beiden Behandlungen liegt dabei bei 1,77 (95 %-KI = [0,75; 4,20]; $p = 0,1935$). Es zeigte sich bei 14 Patient*innen (63,6 %) unter Omaveloxolon und bei 13 Patient*innen (50,0 %) unter Placebo eine Verbesserung oder ein stabiler Gesundheitszustand im PGI-C. Das relative Risiko betrug dabei 1,27 (95 %-KI = [0,77; 2,09]; $p = 0,3421$). Eine klinisch relevante Verschlechterung im PGI-C-Wert zeigten unter der Behandlung mit Omaveloxolon zur Woche 48 insgesamt 8 Patient*innen (36,4 %) und im Kontrollarm 13 Patient*innen (50,0 %). Das relative Risiko lag bei 0,73 (95 %-KI = [0,37; 1,43]; $p = 0,3539$).

Die dargestellten Responderanalysen zeigen nach Behandlung mit Omaveloxolon insgesamt einen numerischen Vorteil im patientenberichteten Gesundheitszustand mittels PGI-C.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.4 Feinmotorik der oberen Gliedmaßen (9-Hole Peg Test) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts „Feinmotorik der oberen Gliedmaßen“, gemessen anhand des 9-Hole Peg Tests

Studie	Operationalisierung
MOXIe Teil 2	In der Studie MOXIe Teil 2 wurde der Wirksamkeitsendpunkt „Feinmotorik der oberen Gliedmaßen“ operationalisiert als: - Veränderung der Feinmotorik der oberen Gliedmaßen in Woche 48, gemessen anhand 9-Hole Peg Test (9-HPT). Der 9-HPT wurde in der Studie MOXIe Teil 2 zur Baseline sowie zu Woche 24 und 48 erhoben. Beim 9-HPT handelt es sich um eine quantitative Messung der Funktion der oberen Extremitäten (Arme und Hände), bei dem sowohl die dominante als auch die nicht-dominante Hand in 2 aufeinander folgenden Versuchen zweimal getestet werden (2 aufeinanderfolgende Versuche mit der dominanten Hand, unmittelbar gefolgt von 2 aufeinanderfolgenden Versuchen mit der nicht-dominanten Hand). Der Test besteht darin, dass die Patient*innen im Sitzen an einem Tisch 9 Stifte (Pegs) aus einem genormten Behälter aufnehmen und in die 9 Löcher eines Bretts stecken und diese anschließend nacheinander wieder herausnehmen und in den Behälter zurücklegen [68]. Es wird dabei die Zeit gemessen, die benötigt wird, um den Test durchzuführen. Der durchschnittliche Zeitwert für jede Hand wird für die Analyse mit den folgenden Methoden transformiert, um eine Normalverteilung der Daten zu ermöglichen: Es wird der reziproke Wert der durchschnittlichen Zeit (1/Durchschnittszeit) gebildet. <i>Veränderung der Feinmotorik der oberen Gliedmaßen in Woche 48, gemessen anhand 9-Hole Peg Test (9-HPT)</i> Die Analyse des Endpunkts basiert auf den Daten der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig, des finalen Datenschnitts. Baseline ist definiert als Mittelwert der Messungen zum Screening und an Tag 1. Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Es werden sowohl für den Behandlungsarm als auch für den Kontrollarm die Anzahl der Patient*innen (N), der mittlere reziproke Zeitwert inklusive Standardabweichung, die Veränderung des mittleren reziproken Zeitwerts zur Baseline und die LS Mean-Differenz zwischen den Behandlungsarmen, inklusive Hedges' g, dargestellt. Die Veränderung zur Baseline des reziproken Zeitwertes wurde für die Patient*innen, die mit Omaveloxolon behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo in Woche 48 mittels Mixed Models Repeated Measures (MMRM) Analyse ermittelt. Die Analyse des Endpunkts basiert auf den Daten der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig, des finalen Datenschnitts.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Feinmotorik der oberen Gliedmaßen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOXIe Teil 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem 9-Hole Peg Test handelt es sich um ein standardisiertes, etabliertes Instrument zur Erhebung der feinmotorischen Handfunktion insbesondere bei Patient*innen mit neurologischen Krankheitsbildern [68]. Zudem handelt es sich um eine objektive Erhebung, die nicht durch subjektive Einflüsse beeinflusst werden kann. Die Patient*innen und die Prüfarzte bzw. Prüfarztinnen sind bei der Erhebung verblindet.

Die Ergebnisse des Endpunkts wurden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Es wurden keine weiteren Faktoren identifiziert, die zu Verzerrungen führen könnten, weshalb das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als gering eingestuft wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Feinmotorik der oberen Gliedmaßen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Feinmotorik der oberen Gliedmaßen“ ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand des 9-Hole Peg Test (Dominante Hand) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt 9-Hole Peg Test	Gemessene Zeit des 9-Hole Peg Test	
	Placebo N = 26	Omaveloxolon N = 25
Baseline		
n	26	25
Mittelwert (SD)	0,0251 (0,00469)	0,0265 (0,00603)

Erhebungszeitpunkt 9-Hole Peg Test	Gemessene Zeit des 9-Hole Peg Test	
	Placebo N = 26	Omaveloxolon N = 25
Woche 48		
n	26	22
LS Mean-Veränderung zur Baseline (SE) 95 %-KI	-0,0011 (0,00077) [-0,0026; 0,0005]	0,0001 (0,00084) [-0,0016; 0,0018]
LS Mean-Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert	0,0011 (0,00118) [-0,0012; 0,0035] 0,3354	
Hedges' g ^a 95 %-KI	0,2695 [-0,3008; 0,8399]	
a: Die LS Mean-Differenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und das Hedges' g wurden mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der Kovariate Baseline Reziproke der Durchschnittszeit der Dominanten Hand sowie der festen kategorialen Faktoren: Behandlungsgruppe, Zeit (Woche 24 bis Woche 48), Studienzentrum, Vorliegen eines schweren Pes cavus, Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeit und Interaktion zwischen Baseline Reziproke der Durchschnittszeit der Dominanten Hand und Zeit. Intraindividuelle Fehler wurden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert.		
Hinweis: Die Verlaufswerte der kontinuierlichen Endpunkte befinden sich in Anhang 4-G.		
Quelle: [94]		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Feinmotorik der oberen Gliedmaßen“ ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand des 9-Hole Peg Test (Nicht dominante Hand) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt 9-Hole Peg Test	Gemessene Zeit des 9-Hole Peg Test	
	Placebo N = 26	Omaveloxolon N = 25
Baseline		
n	26	25
Mittelwert (SD)	0,0227 (0,00457)	0,0241 (0,00725)
Woche 48		
n	26	22
LS Mean-Veränderung zur Baseline (SE) 95 %-KI	-0,0011 (0,00093) [-0,0030; 0,0008]	-0,0016 (0,00102) [-0,0036; 0,0005]
LS Mean-Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert	-0,0005 (0,00143) [-0,0034; 0,0024] 0,7352	
Hedges' g ^a 95 %-KI	-0,0940 [-0,6621; 0,4741]	
a: Die LS Mean-Differenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und das Hedges' g wurden mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der Kovariate Baseline Reziproke der Durchschnittszeit der Nicht-		

Erhebungszeitpunkt 9-Hole Peg Test	Gemessene Zeit des 9-Hole Peg Test	
	Placebo N = 26	Omaveloxolon N = 25
Dominante Hand sowie der festen kategorialen Faktoren: Behandlungsgruppe, Zeit (Woche 24 bis Woche 48), Studienzentrum, Vorliegen eines schweren Pes cavus, Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeit und die Interaktion zwischen Baseline Reziproke der Durchschnittszeit der Nicht-Dominanten Hand und Zeit. Intraindividuelle Fehler wurden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert. Hinweis: Die Verlaufswerte der kontinuierlichen Endpunkte befinden sich in Anhang 4-G. Quelle: [94] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Die Ergebnisse im 9-HPT werden sowohl für die dominante Hand (Tabelle 4-32) als auch für die nicht dominante Hand (Tabelle 4-33) dargestellt. Es werden durchschnittliche Werte im 9-HPT für beide Hände jeweils zur Baseline und die Veränderung zur Baseline zu Woche 48 dargestellt.

Zu Woche 48 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die dominante Hand zeigte sich unter der Behandlung mit Omaveloxolon nach 48 Wochen im Vergleich zum Kontrollarm ein Behandlungsunterschied von 0,0011 (SE = 0,00118; 95 %-KI = [-0,0012; 0,0035]; p = 0,3354), für die nicht dominante Hand -0,0005 (SE = 0,00143; 95 %-KI = [-0,0034, 0,0024]; p = 0,7352).

Verlaufswerte der dargestellten Analysen zum Endpunkt Feinmotorik der oberen Gliedmaßen (9-Hole Peg Test) sind in Anhang 4-G dargestellt.

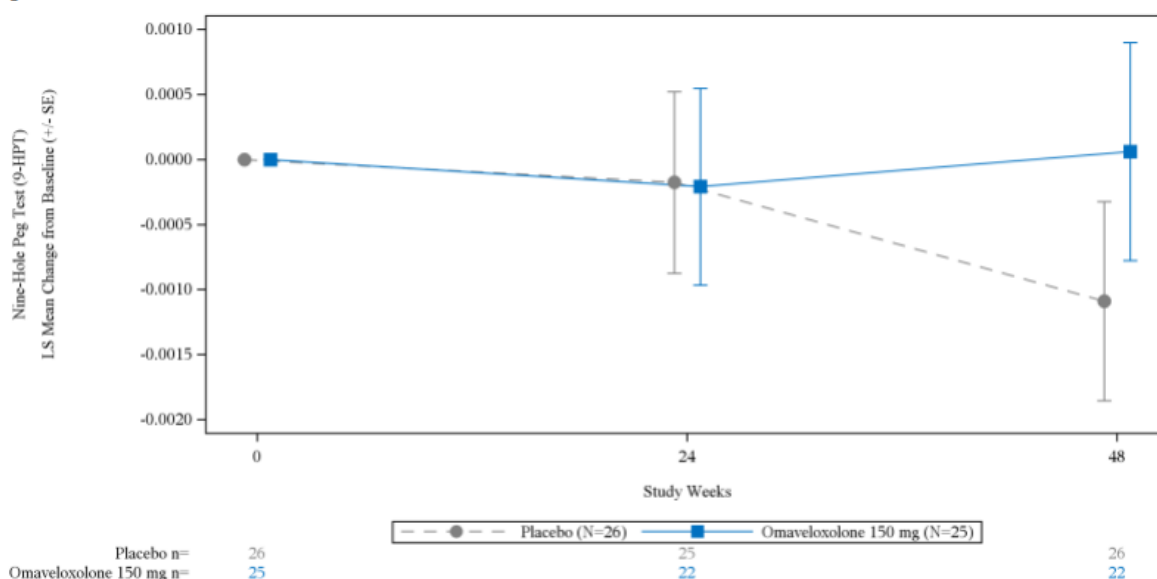


Abbildung 4-12: Verlaufskurve für „Feinmotorik der oberen Gliedmaßen“ ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand des 9-HPT (Dominante Hand) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

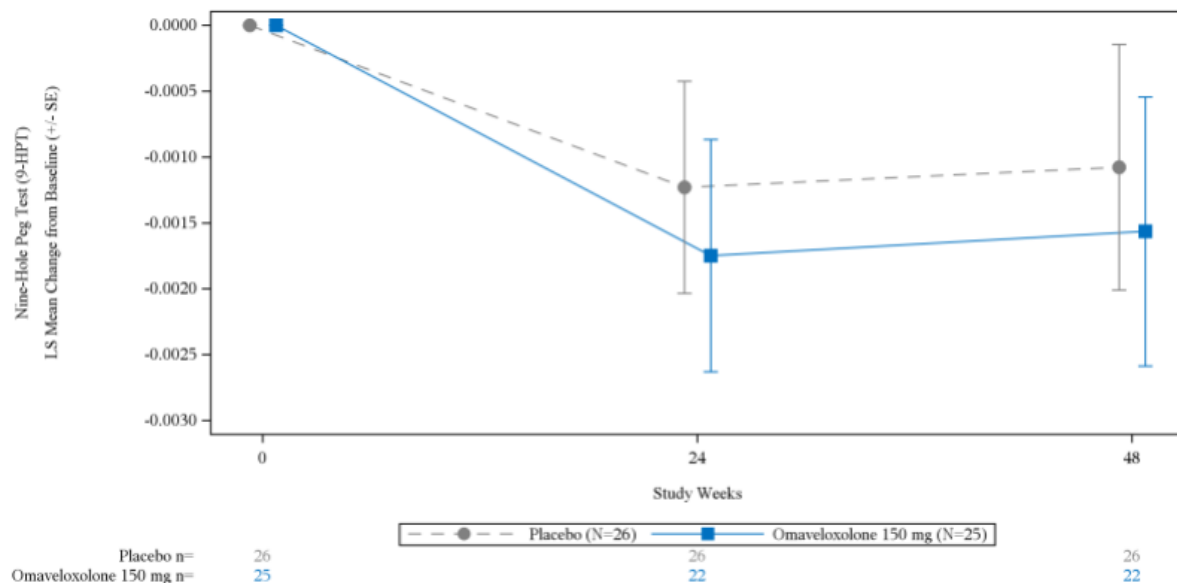


Abbildung 4-13: Verlaufskurve für „Feinmotorik der oberen Gliedmaßen“ ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand des 9-HPT (Nicht dominante Hand) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.5 Beinfunktion (Timed 25-Foot Walk Test) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts „Beinfunktion“, gemessen anhand Timed 25-Foot Walk Test

Studie	Operationalisierung
MOXIe Teil 2	In der Studie MOXIe Teil 2 wurde der Endpunkt „Beinfunktion“ anhand des etablierten Timed 25-Foot Walk Test (T25-FWT) erhoben und operationalisiert als - Veränderung der Beinfunktion anhand T25-FWT. Dabei wurden die Patient*innen zu einem klar markierten Startpunkt der 7,6 m langen Strecke geleitet und anschließend die Zeit erfasst, die benötigt wurde, um die Strecke so schnell, jedoch auch so sicher, wie möglich zu laufen. Längere Laufzeiten spiegeln eine stärkere Beeinträchtigung der Gehfähigkeit bzw. Beinfunktion wider. Den Patient*innen war es bei der Durchführung des Tests erlaubt, bei Bedarf Mobilitätshilfen (z. B. Gehhilfen, Rollatoren) zu benutzen. Wurde bei der ersten Erhebung ein Mobilitätshilfen verwendet, wurde es auch bei allen weiteren Erhebungen genutzt. <i>Veränderung der Beinfunktion anhand T25-FWT</i> Die Analyse des Endpunkts basiert auf den Daten der ITT-Population des finalen Datenschnitts. Baseline ist definiert als Mittelwert der Messungen zum Screening und an Tag 1. Fehlende Daten wurden nicht imputiert. In der Studie MOXIe Teil 2 wurde die durchschnittliche Zeit für die Bewältigung der 25-Fuß-Strecke deskriptiv zur Baseline zusammengefasst. Die durchschnittliche Veränderung der Werte im Vergleich zur Baseline wurde ebenfalls für jeden Behandlungsarm zur Woche 48 zusammengefasst. Die reziproken Zeit-Werte sowie die Fuß/Sekunde-Werte wurden zusätzlich für den entsprechenden Zeitpunkt zusammen mit der jeweiligen Veränderung zur Baseline erfasst. Für die primäre Analyse des Endpunkts wurde der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Veränderung der reziproken Zeit-Werte zu Woche 48 im Vergleich zur Baseline anhand eines MMRM bestimmt [21]. Des Weiteren wurde die LS Mean-Differenz zwischen den Behandlungsarmen, inklusive des Hedges' g berechnet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf den Daten der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig, des finalen Datenschnitts.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Beinfunktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOXIe Teil 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der T25-FWT ist ein etabliertes Verfahren zur Erhebung der Beinfunktion von Patient*innen. Die Erhebung basiert auf einer objektiven Zeitmessung. Sowohl die Patient*innen als auch die Prüfärzte bzw. Prüfärztinnen sind bei der Erhebung verblindet.

Die Ergebnisse des Endpunkts wurden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. *Post-hoc* definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Es wurden keine weiteren Faktoren identifiziert, die zu Verzerrungen führen könnten, weshalb das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als gering eingestuft wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Beinfunktion“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Beinfunktion“ ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand T25-FWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt T25-FWT	Reziproke gemessene Zeit des T25-FWT	
	Placebo N = 26	Omaveloxolon N = 25
Baseline		
n	26	25
Mittelwert (SD)	0,16 (0,045)	0,17 (0,042)
Woche 48		
n	26	22
LS Mean-Veränderung	-0,02 (0,007)	-0,02 (0,007)

Erhebungszeitpunkt T25-FWT	Reziproke gemessene Zeit des T25-FWT	
	Placebo N = 26	Omaveloxolon N = 25
zur Baseline (SE) 95 %-KI	[-0,03; -0,01]	[-0,03; 0,00]
LS Mean-Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert	0,00 (0,010) [-0,02; 0,02] 0,7692	
Hedges' g ^a 95 %-KI	0,08 [-0,49; 0,65[	

a: Die LS Mean-Differenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und das Hedges' g wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der Kovariate Baseline Reziproke der durchschnittlichen Laufzeit sowie der festen kategorialen Faktoren: Behandlungsgruppe, Zeit, Studienzentrum, Vorliegen eines schweren Pes cavus, Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeit und Interaktion zwischen Baseline Reziproke der durchschnittlichen Laufzeit und Zeit. Intraindividuelle Fehler wurden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert.

Hinweis: Die Verlaufswerte der kontinuierlichen Endpunkte befinden sich in Anhang 4-G.

Quelle: [94]

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die durchschnittlichen Werte im T25-FWT zur Baseline und die Änderung zur Baseline zur Woche 48 sind in Tabelle 4-36 und die Änderung zur Baseline zu Woche 144 (MOXIe OLE) in Tabelle 4-81 dargestellt.

In der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig, betrug der durchschnittliche Wert im T25-FWT zur Baseline im Omaveloxolon-Arm 0,17 (SD = 0,042) und im Kontrollarm 0,16 (SD = 0,045). Zu Woche 48 verringerte sich der Wert in beiden Gruppen um 0,02 mit einer LS Mean-Differenz von 0,00 (SE = 0,010; 95 %-KI = [-0,02; 0,02]; p = 0,7692). Entsprechend zeigte sich hier kein signifikanter Behandlungsunterschied.

Verlaufswerte der dargestellten Analysen zum Endpunkt Beinfunktion (Timed 25-Foot Walk Test) sind in Anhang 4-G dargestellt.

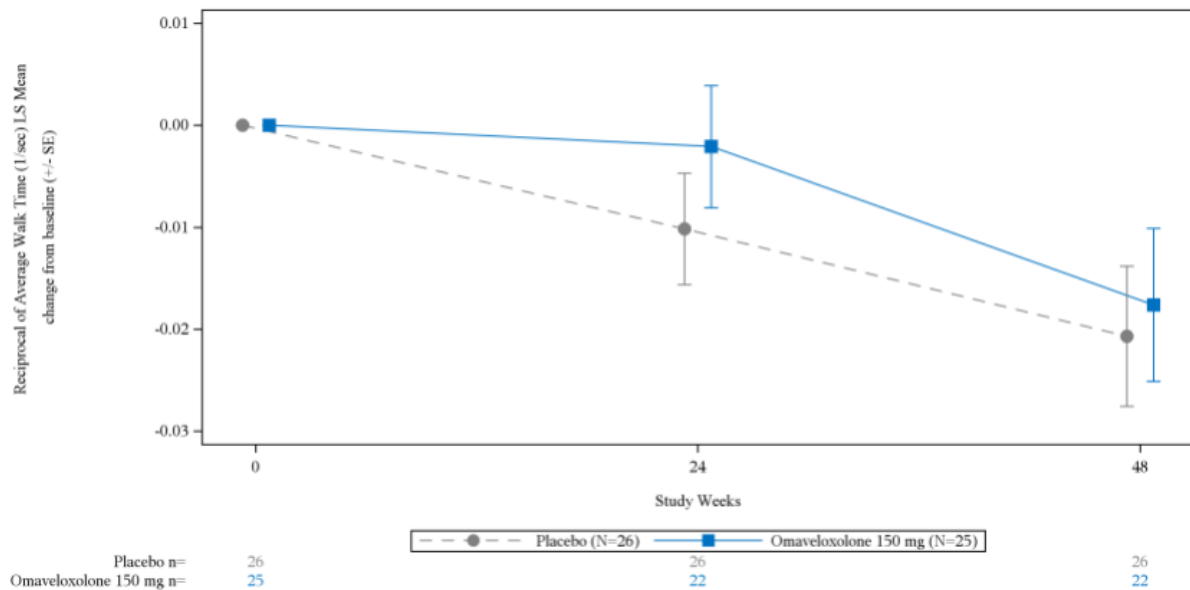


Abbildung 4-14: Verlaufskurve für „Beinfunktion“ ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand des T25-FWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.6 Häufigkeit von Stürzen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts „Häufigkeit von Stürzen“

Studie	Operationalisierung
MOXIe Teil 2	In der Studie MOXIe Teil 2 wurde ein Sturz definiert als: - Der*die Patient*in kommt unbeabsichtigt auf dem Boden oder einer niedrigeren Ebene zu liegen. Dabei wurden in das „Falls Diary“ in Papierformat unter anderem das Datum und die Uhrzeit eines jeden Sturzes, der Ort des Sturzes, die dem Sturz vorangegangene Aktivität, die wahrgenommene Ursache des Sturzes, sowie eventuelle Verletzungen nach dem Sturz vermerkt. Die Patient*innen bekamen das „Falls Diary“ während des Screenings zur Verfügung gestellt und mussten alle Stürze zwischen Screening und der Visite in Woche 48 vermerken. Die Gesamtzahl der Stürze vor und nach der Verabreichung des Studienmedikaments wurde angegeben und die Anzahl der Stürze wurde pro 12 Wochen-Intervall (d. h. Tag 1 bis Woche 12, Woche 12 bis 24, Woche 24 bis 36 und Woche 36 bis 48) zusammengefasst und nach Anzahl der Patient*innen pro Gruppe normalisiert. Anschließend wurde die Anzahl der Stürze deskriptiv zusammengefasst. Die primäre Analyse war der Vergleich der Gesamtzahl der Stürze nach der Randomisierung, zusammengefasst durch die Berechnung der Inzidenzrate von Stürzen anhand eines Poisson-Modells. Der Vergleich mit dem Kontrollarm wurde anhand des Poisson-Modells unter Einbeziehung des natürlichen Logarithmus der Studiendauer (Tage) als Korrekturfaktor geschätzt, das 95 %-KI der Inzidenzraten und der Differenz zwischen diesen Raten wurden berechnet. Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Die Analyse des Endpunkts basiert auf den Daten der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig, des finalen Datenschnitts.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Häufigkeit von Stürzen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOXIe Teil 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Ein Sturz ist ein objektiv messbares Ereignis. Die Patient*innen waren den gesamten Erhebungszeitraum über verblindet.

Die Ergebnisse des Endpunkts wurden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Es wurden keine weiteren Faktoren identifiziert, die zu Verzerrungen führen könnten, weshalb das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als gering eingestuft wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit von Stürzen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit von Stürzen“ der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt Häufigkeit von Stürzen	Häufigkeit von Stürzen	
	Placebo N = 26	Omaveloxolon N = 25
Stürze von der Baseline bis Woche 48		
Mittelwert (SD)	11,15 (18,415)	11,16 (21,521)
Adjustierte Inzidenz der Stürze 95 %-KI	0,03 [0,02; 0,06]	0,04 [0,02; 0,06]
Rate Ratio (Omav/Placebo) 95 %-KI p-Wert ^a	1,15 [0,55; 2,41] 0,7182	
a: Der p-Wert wurde anhand einer Poisson-Regression ermittelt. Dafür wurde ein log-lineares Modell unter Berücksichtigung der festen kategorialen Faktoren Behandlungsgruppe und Vorliegen eines schweren Pes cavus sowie dem log der Behandlungsdauer in Tagen als Offset verwendet.		
Hinweis 1: Die Verlaufswerte der kontinuierlichen Endpunkte befinden sich in Anhang 4-G.		
Hinweis 2: Die Inzidenzrate der Stürze und die Ratios der Raten wurden aus dem Poisson-Modell geschätzt, wobei der natürliche Logarithmus der Studiendauer (Tage) als Offset-Term verwendet wurde.		
Quelle: [94]		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

In Tabelle 4-39 ist die Häufigkeit der Stürze der Patient*innen für beide Studienarme zusammengefasst. Während des Studienzeitraums der MOXIe Teil 2 war die durchschnittliche Anzahl an Stürzen im Omaveloxolon-Arm für die ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig, mit durchschnittlich 11,16 Stürzen (SD = 21,521) und einer

adjustierten Sturzinzidenz von 0,04 (95 %-KI = [0,02; 0,06]) gleich zum Kontrollarm (11,15 Stürze; SD = 18,415; Inzidenz von 0,03 (95 %-KI = [0,02; 0,06])). Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die Behandlung mit Omaveloxolon mit einem Rate Ratio von 1,15 (95 %-KI = [0,55; 2,41]; $p = 0,7182$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, gemessen anhand des SF-36

Studie	Operationalisierung
MOXIe Teil 2	In der Studie MOXIe Teil 2 wurde der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität operationalisiert als: - Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36. - Anteil der Patient*innen mit einer 15 %-Verschlechterung im SF-36 Die 36 Fragen werden in die 8 Domänen „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Körperliche Schmerzen“, „Psychisches Wohlbefinden“, „Emotionale Rollenfunktion“, „Vitalität“ und „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ eingeteilt. Die Domänen werden je nach Charakteristik in zwei Summenskalen zusammengefasst. Die Physical Component Summary (PCS) bildet die physischen Aspekte ab, während die Mental Component Summary (MCS) die psychischen Aspekte darstellt. Niedrigere SF-36 Score-Werte spiegeln als Ergebnis des Fragebogens eine schlechtere Lebensqualität wider, eine positive Veränderung gegenüber dem Ausgangswert deutet hingegen auf eine Verbesserung der Lebensqualität hin. PCS und MCS wurden in der Studie MOXIe Teil 2 zusammenfassend zur Baseline, zur Woche 24 und 48 (jeweils in einem Zeitfenster von ± 3 Tagen) erhoben. Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Einnahme des Studienmedikaments (Omaveloxolon oder Placebo). Wenn die erstmalige Einnahme des Studienmedikaments nach dem Datum der Randomisierung erfolgt, gilt die letzte Messung vor der ersten Einnahme des Studienmedikaments als Messung an Tag 1 für die Berechnung der Baseline. Die Analyse des Endpunkts basiert auf den Daten der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig, des finalen Datenschnitts. <i>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36</i> Die Veränderung der SF-36-Scores im Vergleich zur Baseline an Woche 48 wurde mittels eines MMRM mit den Kovariaten Baseline-Wert PCS/MCS, Behandlungsgruppe, Erhebungszeitpunkt, Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Erhebungszeitpunkt sowie Interaktion zwischen Baseline-Wert PCS/MCS und Erhebungszeitpunkt analysiert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde anhand der adjustierten Mittelwerte und 95 %-KI der Veränderung des SF-36-Scores zur Baseline zu Woche 48 ermittelt. Fehlende Daten wurden nicht imputiert [21]. Des Weiteren wurde die LS Mean-Differenz, inklusive Hedges' g, zwischen den Behandlungsarmen berechnet. <i>Anteil der Patient*innen mit 15 %-Verschlechterung im SF-36</i> Der Anteil der Patient*innen mit einer 15 %-Verschlechterung (laut IQWiG-Methodenpapier 7.0 definiertes Responsekriterium) wurde bestimmt. Für den Anteil der Patient*innen mit einer Verschlechterung von 15 % im SF-36 wird zu Woche 48 der Anteil der Patient*innen mit Ereignis (n), die Gesamtanzahl der Patient*innen (N) und der entsprechende Anteil dargestellt. Zudem wird das Relative Risiko, das Odds Ratio und die Absolute Risikoreduktion inklusive der 95 %-KI dargestellt. Der p-Wert wurde mittels exaktem Test nach Fisher berechnet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf den Daten der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig, des finalen Datenschnitts
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, gemessen anhand des SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOXIE Teil 2	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der SF-36 ist ein etabliertes und standardisiertes Instrument zur generischen Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patient*innen. Bei der Erhebung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ waren sowohl die Patient*innen als auch Endpunkterheber*innen verblindet.

Allerdings können Patient*innen mit FA erhebliche Beeinträchtigungen im Erkennen und Einordnen von Emotionen sowohl bei sich selbst als auch bei anderen aufweisen, was vermutlich auf ihre neuropsychologischen Beeinträchtigungen zurückzuführen ist [81; 98]. Dadurch kann es zu Fehleinordnungen der eigenen Lebensqualität kommen, weshalb die Ergebnisse des Endpunkts als potenziell verzerrt einzuordnen sind.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt SF-36	Gesamtskalenwert SF-36	
	Placebo N = 26	Omaveloxolon N = 25
Mental Component Summary		
Baseline		
n	26	25

Erhebungszeitpunkt SF-36	Gesamtskalenwert SF-36	
	Placebo N = 26	Omaveloxolon N = 25
Mittelwert (SD)	48,55 (10,073)	51,36 (9,365)
Woche 48		
n	26	22
LS Mean-Veränderung zur Baseline (SE) ^b 95 %-KI	0,29 (1,417) [-2,58; 3,16]	-3,73 (1,549) [-6,86; -0,59]
LS Mean-Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert	-4,02 (2,162) [-8,39; 0,36] 0,0709	
Hedges' g ^a 95 %-KI	-0,51 [-1,09; 0,06]	
Physical Component Summary		
Baseline		
n	26	25
Mittelwert (SD)	41,98 (7,258)	39,06 (7,985)
Woche 48		
n	26	22
LS Mean-Veränderung zur Baseline (SE) 95 %-KI	-2,62 (1,087) [-4,82; -0,42]	-1,16 (1,192) [-3,57; 1,26]
LS Mean-Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert	1,46 (1,689) [-1,96; 4,88] 0,3923	
Hedges' g ^a 95 %-KI	0,24 [-0,33; 0,81]	
a: LS Mean und Hedges' g basieren auf einem MMRM-Modell, das das Studienzentrum, den Baseline-Wert, die Behandlungsgruppe, die Zeit, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit sowie die Interaktion zwischen Baseline-Wert und Zeit umfasst. Intraindividuelle Fehler wurden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert.		
Hinweis: Die Verlaufswerte der kontinuierlichen Endpunkte befinden sich in Anhang 4-G.		
Quelle: [94]		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Die Tabelle 4-42 zeigt die in der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig, beobachteten Werte sowie die absolute Veränderung zur Baseline der beiden Subskalen MCS und PCS des SF-36 Fragebogens.

Zur Baseline betrug der MCS-Wert für den Omaveloxolon-Arm 51,36 Punkte (SD = 9,365) und im Kontrollarm 48,55 Punkte (SD = 10,073). Zu Woche 48 zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied. Der MCS-Wert verringerte sich im

Omaveloxolon-Arm um 3,73 Punkte (SE = 1,549) und erhöhte sich im Kontrollarm um 0,29 (SE = 1,417). Die LS Mean-Differenz von -4,02 MCS-Punkten (SE = 2,162; 95 %-KI = [-8,39; 0,36] p = 0,0709) im Vergleich zum Kontrollarm war nicht signifikant.

Für die PCS-Subskala des SF-36 betrug der Wert im Omaveloxolon-Arm zur Baseline 39,06 Punkte (SD = 7,985) und im Kontrollarm 41,98 Punkte (SD = 7,258). Zu Woche 48 zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied. Der PCS-Wert verringerte sich im Omaveloxolon-Arm durchschnittlich um -1,16 Punkte (SE = 1,192). Im Kontrollarm verringerte sich der PCS-Wert durchschnittlich um -2,62 Punkte (SE = 1,087). Die LS Mean-Differenz lag bei 1,46 PCS-Punkten (SE = 1,689; 95 %-KI = [-1,96; 4,88] p = 0,3923).

Verlaufswerte der dargestellten Analysen zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) sind in Anhang 4-G dargestellt.

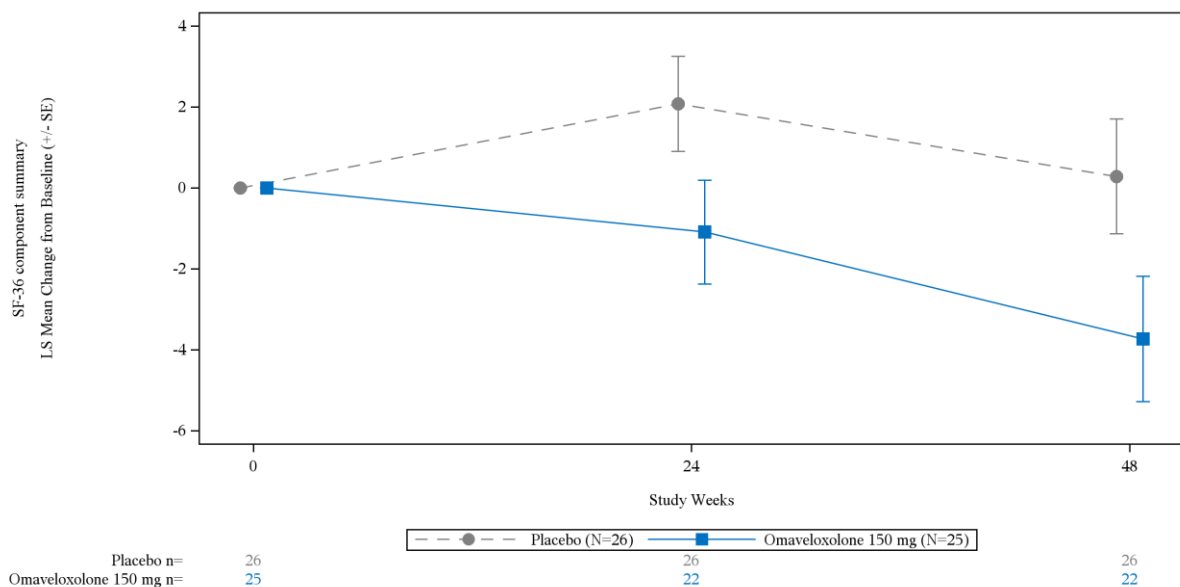


Abbildung 4-15: Verlaufskurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand des SF-36 (Mental Component Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

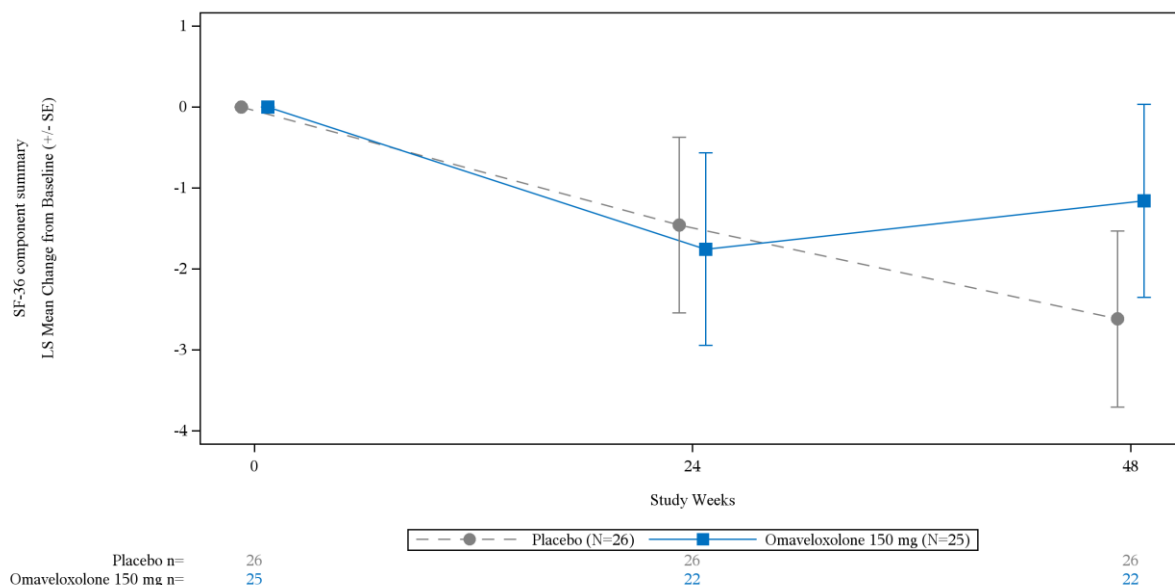


Abbildung 4-16: Verlaufskurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand des SF-36 (Physical Component Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), gemessen anhand des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 15 %-Verschlechterung im SF-36

Erhebungszeitpunkt SF-36	Placebo N = 26	Omaveloxolon N = 25	Omaveloxolon vs. Placebo			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
Woche 48						
<i>Mental Component Summary</i>						
Anteil der Patient*innen mit 15 % Verschlechterung	2 (7,7)	2 (9,1)	1,18 [0,18; 7,71]	1,20 [0,15; 9,30]	0,01 [-0,14; 0,17]	0,8614
<i>Physical Component Summary</i>						
Anteil der Patient*innen mit 15 % Verschlechterung	2 (7,7)	1 (4,5)	0,59 [0,06; 6,09]	0,57 [0,05; 6,76]	-0,03 [-0,17; 0,10]	0,6584
Hinweis 1: Eine 15 % Verschlechterung wurde als Veränderung zur Baseline zu Woche 48 um $\leq -9,4$ Punkte definiert.						
Quelle: [94]						
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Die Anteile der Patient*innen mit einer 15 %-Verschlechterung im MCS oder PCS des SF-36 zur Woche 48 sind für die ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig, in Tabelle 4-43 dargestellt.

Es zeigten insgesamt zur Woche 48 zwei Patient*innen (9,1 %) eine 15 %-Verschlechterung im MCS-Wert des SF-36 unter der Behandlung mit Omaveloxolon. Die Anzahl der Patient*innen innerhalb des Kontrollarms lag ebenfalls bei zwei Patient*innen (7,7 %). In der PCS lagen die entsprechenden Anteile bei einem*einer Patient*in (4,5 %) und zwei Patient*innen (7,7 %). In den Responderanalysen zu beiden Skalen zeigen sich entsprechend keine signifikanten Behandlungsunterschiede.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.3 Sicherheit und Überleben

4.3.1.3.3.1 Mortalität

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse (UE)“

Studie	Operationalisierung
MOXIe Teil 2	In der Studie MOXIe Teil 2 wurden Todesfälle im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erfasst, operationalisiert als: - Jegliche UE, die zum Tod führten Die Erhebung erfolgte kontinuierlich über den gesamten Studienzeitraum, beginnend zum Zeitpunkt der ersten Verabreichung des Studienmedikaments bis zum Tag der letzten Anwendung des Studienmedikaments oder bis zu 30 Tage nach der letzten Anwendung des Studienmedikaments bei Patient*innen, die vor Studienende aus der Studie ausschieden. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population ohne schweren Pes cavus.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOXIe Teil 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie MOXIe Teil 2 erfolgt die Erhebung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ doppelt verblindet. Es wurden objektiv jegliche unerwünschten medizinischen Erscheinungen der Patient*innen als unerwünschtes Ereignis erfasst, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stand. Die Erhebung

und Klassifikation der UE erfolgten auf Basis allgemein anerkannter internationaler Standards. Zudem wurden alle UE von einem unabhängigen DSMB geprüft und überwacht.

Die Erfassung von Todesfällen ist als unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren anzusehen.

Die Analyse des Endpunkts erfolgt anhand der Safety-Population, die definiert ist als alle in die Studie eingeschlossenen Patient*innen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments (Omaveloxolon oder Placebo) erhalten haben, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es werden Patient*innen ohne schweren Pes cavus dargestellt.

Die Ergebnisse des Endpunkts werden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, statistischem Analyseplan, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Die Beschreibung der unerwünschten Ereignisse ist transparent dargestellt und es werden adäquate statistische Verfahren verwendet, sodass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunkts bedingen würden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Es trat im Verlauf der Studie MOXIe Teil 2 kein Todesfall auf.

4.3.1.3.3.2 Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse (UE)“

Studie	Operationalisierung
MOXIe Teil 2	In der Studie MOXIe Teil 2 wurden „Unerwünschte Ereignisse“ operationalisiert als: - Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit mindestens einem UE - Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE nach Schweregrad (mild, moderat, schwer) - Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit SUE - Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE, die zum Therapieabbruch führten - Jegliche UE, analysiert nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei $\geq 10\%$ der Patient*innen in mindestens einem Arm oder bei ≥ 10 Patient*innen und bei $\geq 1\%$ der Patient*innen in mindestens einem Arm auftraten) - Milde und moderate UE, analysiert nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei $\geq 10\%$ der Patient*innen in mindestens einem Arm oder bei ≥ 10 Patient*innen und bei $\geq 1\%$ der Patient*innen in mindestens einem Arm auftraten) - Auftreten von schweren UE nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei $\geq 5\%$ der Patient*innen in mindestens einem Arm auftraten oder bei ≥ 10 Patient*innen und bei $\geq 1\%$ der Patient*innen in mindestens einem Arm auftraten) - Auftreten von SUE nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei $\geq 5\%$ der Patient*innen in mindestens einem Arm auftraten oder bei ≥ 10 Patient*innen und bei $\geq 1\%$ der Patient*innen in mindestens einem Arm auftraten) - Des Weiteren UE, UE nach Schweregraden sowie SUE nach ihrem Auftreten ≤ 12 Wochen nach Baseline und > 12 Wochen nach Baseline analysiert (dargestellt in Anhang 4-L) Zur Vereinfachung wird im Folgenden bei o.g. Analyse nach SOC und PT in den Darstellungen der Ergebnisse „SOC/PT, die bei $\geq 10\%$ der Patient*innen in mindestens einem Arm auftraten“ bzw. „SOC/PT, die bei $\geq 5\%$ der Patient*innen in mindestens einem Arm auftraten“ verwendet. Ein UE wurde definiert als jegliche unerwünschte medizinische Erscheinung bei Patient*innen, die ein Studienmedikament erhalten haben, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stand. Ein UE ist somit jedes unvorteilhafte und unerwünschte Anzeichen (einschließlich abnormer Laborparameter), Symptom und jede Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch der Studienmedikation steht. Unerwünschte Ereignisse schließen zudem jede Verschlechterung einer bereits bestehenden Vorerkrankung ein. Fehlten Start- oder Stopp-Daten der unerwünschten Ereignisse, wurden als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse folgende Ereignisse gewertet - Alle Ereignisse, bei denen das Ereignis am Tag der Verabreichung des Studienmedikaments oder danach lag und nicht mehr als 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments lag, - Alle Ereignisse, bei denen das Startdatum fehlte und das Enddatum nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments lag, - Alle Ereignisse, bei denen sowohl das Start- als auch das Enddatum fehlte. Als unerwünschte Ereignisse mit fehlendem Startdatum, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments lagen, gelten solche Ereignisse, bei denen - Tag und Monat fehlten und das Jahr dem Jahr der ersten Dosis des Studienmedikaments entspricht,

Studie	Operationalisierung
	- Der Tag fehlt und das Jahr dem Jahr der ersten Dosis des Studienmedikaments entspricht, - Der Tag fehlt und das Jahr gleich dem Jahr des ersten Datums der Verabreichung des Studienmedikaments ist und der Monat gleich oder nach dem Monat des ersten Datums der Verabreichung des Studienmedikaments liegt oder - Das Jahr fehlt. Als unerwünschte Ereignisse mit fehlenden Startdaten, die innerhalb von 30 Tagen nach Verabreichung der letzten Dosis des Studienmedikaments lagen, gelten solche Ereignisse, bei denen - Der Tag und der Monat fehlen und das Jahr vor dem Jahr der letzten Verabreichung des Studienmedikaments plus 30 Tage lag, - Der Tag fehlt und das Jahr gleich oder vor dem Jahr der letzten Verabreichung des Studienmedikaments ist und der Monat gleich oder vor dem Monat der letzten Verabreichung plus 30 Tage des Studienmedikaments liegt oder - Das Jahr fehlt. Der Schweregrad eines UE wurde vom Prüfpersonal in die folgenden Kategorien eingeordnet: - Mild: Symptome, die keine oder nur minimale Beeinträchtigung der üblichen sozialen und funktionalen Aktivitäten verursachen - Moderat: Symptome, die eine größere als minimale Beeinträchtigung der üblichen sozialen und funktionalen Aktivitäten verursachen - Schwer: Symptome, die die Fähigkeit zur Durchführung der üblichen sozialen und funktionalen Aktivitäten unmöglich machen Die Baseline für die kontinuierlichen Analysen der Verträglichkeit (d. h. Vitalparameter, Gewicht, BMI und Labormessungen) ist definiert als der Mittelwert der Messungen, die bis zur ersten Verabreichung des Studienmedikaments, durchgeführt wurden. Die Erhebung erfolgte kontinuierlich über den gesamten Studienzeitraum, beginnend zum Zeitpunkt der ersten Verabreichung des Studienmedikaments bis zum Tag der letzten Anwendung des Studienmedikaments oder bis zu 30 Tage nach der letzten Anwendung des Studienmedikaments bei Patient*innen, die vor Studienende aus der Studie ausschieden. Blutwerte wurden von einem Zentrallabor analysiert. Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Es wird der Anteil der Patient*innen mit Ereignis (n), die Gesamtanzahl der Patient*innen (N) und der entsprechende Anteil dargestellt. Zudem wird das Relative Risiko, das Odds Ratio und die Absolute Risikoreduktion inklusive der 95 %-KI dargestellt. Der p-Wert wurde mittels Wald Test berechnet und es handelt sich um asymptotische Wald Konfidenzintervalle. Im Fall von Nullzellen wurde ein Wert von 0,5 auf jede Zelle in der entsprechenden Tabelle addiert. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population ohne schweren Pes cavus anhand der Daten des finalen Datenschnitts.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOXIe Teil 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie MOXIe Teil 2 erfolgt die Erhebung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ doppelt verblindet. Es wurden objektiv jegliche unerwünschten medizinischen Erscheinungen der Patient*innen als unerwünschtes Ereignis erfasst, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stand. Die Erhebung und Klassifikation der UE erfolgten auf Basis allgemein anerkannter internationaler Standards. Zudem wurden alle UE von einem unabhängigen DSMB geprüft und überwacht.

Die Analyse des Endpunkts erfolgt anhand der Safety-Population, die definiert ist als alle in die Studie eingeschlossenen Patient*innen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments (Omaveloxolon oder Placebo) erhalten haben, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es werden Patient*innen ohne schweren Pes cavus dargestellt.

Die Ergebnisse des Endpunkts werden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, statistischem Analyseplan, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Die Beschreibung der unerwünschten Ereignisse ist transparent dargestellt und es werden adäquate statistische Verfahren verwendet, sodass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunkts bedingen würden.

Übersicht zu unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-48: Gesamtraten von unerwünschten Ereignissen (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2)

MOXIe Teil 2 (Safety-Population ohne schweren Pes cavus)	Omaveloxolon N = 25	Placebo N = 26	Omaveloxolon vs. Placebo		
	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
MOXIe Teil 2 (Safety-Population)					
Mindestens 1 UE	25 (100)	26 (100)	1,00 [0,927; 1,077] 0,9863	0,96 [0,018; 50,349] 0,9863	0,00 [0,000; 0,000] NA
Mindestens 1 mildes UE	25 (100)	25 (96)	1,04 [0,934; 1,155] 0,4957	3,00 [0,117; 77,165] 0,5177	0,04 [-0,035; 0,112] 0,3123
Mindestens 1 moderates UE	18 (72)	7 (27)	2,67 [1,356; 5,272] 0,0046	6,98 [2,040; 23,881] 0,0020	0,45 [0,206; 0,696] 0,0003
Mindestens 1 schweres UE	3 (12)	0 (0)	7,27 [0,394; 133,953] 0,1832	8,24 [0,404; 168,262] 0,1712	0,12 [-0,007; 0,247] 0,0644
Mindestens 1 schwerwiegendes UE	3 (12)	1 (4)	3,12 [0,347; 28,034] 0,3143	3,41 [0,330; 35,199] 0,3075	0,08 [-0,066; 0,229] 0,2814
Mindestens 1 UE, das zum Therapieabbruch führte	3 (12)	0 (0)	7,27 [0,394; 133,953] 0,1832	8,24 [0,404; 168,262] 0,1712	0,12 [-0,007; 0,247] 0,0644
Mindestens 1 UE, welches zum Tode führte	Es traten in keinem der Behandlungsarme während der Studienzeit Todesfälle auf.				
UE wurden nach MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1 kodiert.					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MOXie Teil 2 (Safety-Population ohne schweren Pes cavus)	Omaveloxolon N = 25	Placebo N = 26	Omaveloxolon vs. Placebo		
	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
Quelle: [94] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

In Tabelle 4-48 ist die Anzahl an Patient*innen mit mindestens einem UE während des Beobachtungszeitraums der Studie MOXie Teil 2 dargestellt.

Es wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Placebo-Arms im Vergleich zum Omaveloxolon-Arm hinsichtlich der Anzahl moderater unerwünschter Ereignisse beobachtet (18 (72 %) vs. 7 (27 %); RR: 2,67; [1,356; 5,272]; $p = 0,0046$). Unter der Behandlung mit Omaveloxolon trat bei 3 Patient*innen (12 %) ein UE auf, das zum Therapieabbruch führte. Im Kontrollarm brachen keine Patient*innen die Studie aufgrund eines UE ab. Es lag hier kein signifikanter Behandlungsunterschied vor (RR = 7,27; (95 %-KI = [0,394; 133,953]; $p = 0,1832$)). In Bezug auf schwere und schwerwiegende UE lag ebenfalls kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR = 7,27 (95 %-KI = [0,394; 133,953]; $p = 0,1832$), bzw. RR = 3,12 (95 %-KI = [0,347; 28,034]; $p = 0,3143$)).

Insgesamt ergaben sich bei der Betrachtung schwerer UE, schwerwiegender UE, sowie UE, die zum Therapieabbruch führen, keine signifikanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Omaveloxolon.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind

Tabelle 4-49: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind – Safety-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2)

MOXie Teil 2 (Safety-Population ohne schweren Pes cavus)	Behandlungsarm		Omaveloxolon vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Omaveloxolon	Placebo			
N	25	26	RR	OR	ARR
Anzahl der Patient*innen mit mindestens einem UE bei mindestens 10 % der Patient*innen					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	16 (64 %)	12 (46 %)	1,39 [0,834; 2,306] 0,2095	2,07 [0,675; 6,377] 0,2045	0,18 [-0,090; 0,447] 0,1941
Grippe (PT)	5 (20 %)	0 (0 %)	11,42 [0,664; 196,402] 0,0930	14,22 [0,743; 272,194] 0,0776	0,20 [0,043; 0,357] 0,0124
Nasopharyngitis (PT)	4 (16 %)	2 (8 %)	2,08 [0,417; 10,366] 0,3779	2,29 [0,380; 13,767] 0,3732	0,08 [-0,093; 0,260] 0,3621
Infektion der oberen Atemwege (PT)	7 (28 %)	6 (23 %)	1,21 [0,473; 3,113] 0,7006	1,30 [0,367; 4,583] 0,7003	0,05 [-0,190; 0,288] 0,6998
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	5 (20 %)	2 (8 %)	2,60 [0,555; 12,191] 0,2276	3,00 [0,525; 17,159] 0,2188	0,12 [-0,064; 0,310] 0,1992
Appetit vermindert (PT)	3 (12 %)	2 (8 %)	1,56 [0,284; 8,564] 0,6213	1,64 [0,250; 10,728] 0,6202	0,04 [-0,120; 0,207] 0,6180

MOXie Teil 2 (Safety-Population ohne schweren Pes cavus)	Behandlungsarm		Omaveloxolon vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Omaveloxolon	Placebo			
N	25	26	RR	OR	ARR
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	3 (12 %)	6 (23 %)	0,52 [0,146; 1,856] 0,3185	0,45 [0,100; 2,063] 0,3113	-0,11 [-0,317; 0,095] 0,2960
Schlaflosigkeit (PT)	1 (4 %)	3 (12 %)	0,35 [0,039; 3,115] 0,3499	0,32 [0,031; 3,297] 0,3434	-0,08 [-0,220; 0,069] 0,3122
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	11 (44 %)	13 (50 %)	0,88 [0,490; 1,581] 0,6820	0,79 [0,261; 2,365] 0,6811	-0,06 [-0,333; 0,213] 0,6803
Kopfschmerzen (PT)	9 (36 %)	8 (31 %)	1,17 [0,537; 2,548] 0,7057	1,27 [0,394; 4,063] 0,7054	0,05 [-0,206; 0,311] 0,7049
Augenerkrankungen (SOC)	3 (12 %)	0 (0 %)	7,27 [0,394; 133,953] 0,1832	8,24 [0,404; 168,262] 0,1712	0,12 [-0,007; 0,247] 0,0644
Herzerkrankungen (SOC)	3 (12 %)	3 (12 %)	1,04 [0,231; 4,676] 0,9629	1,05 [0,190; 5,744] 0,9630	0,00 [-0,172; 0,182] 0,9630
Gefäßerkrankungen (SOC)	0 (0 %)	3 (12 %)	0,15 [0,008; 2,734] 0,2008	0,13 [0,006; 2,686] 0,1888	-0,12 [-0,238; 0,007] 0,0651

MOXie Teil 2 (Safety-Population ohne schweren Pes cavus)	Behandlungsarm		Omaveloxolon vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Omaveloxolon	Placebo			
N	25	26	RR	OR	ARR
Hämatom (PT)	0 (0 %)	3 (12 %)	0,15 [0,008; 2,734] 0,2008	0,13 [0,006; 2,686] 0,1888	-0,12 [-0,238; 0,007] 0,0651
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	9 (36 %)	10 (38 %)	0,94 [0,458; 1,911] 0,8660	0,90 [0,289; 2,804] 0,8659	-0,02 [-0,290; 0,241] 0,8658
Husten (PT)	3 (12 %)	3 (12 %)	1,04 [0,231; 4,676] 0,9629	1,05 [0,190; 5,744] 0,9630	0,00 [-0,172; 0,182] 0,9630
Schmerzen im Oropharynx (PT)	3 (12 %)	1 (4 %)	3,12 [0,347; 28,034] 0,3143	3,41 [0,330; 35,199] 0,3075	0,08 [-0,066; 0,229] 0,2814
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	15 (60 %)	6 (23 %)	2,60 [1,202; 5,623] 0,0151	5,00 [1,486; 16,826] 0,0093	0,37 [0,118; 0,620] 0,0040
Abdominalschmerz (PT)	8 (32 %)	0 (0 %)	17,65 [1,073; 290,562] 0,0442	25,74 [1,395; 475,096] 0,0287	0,32 [0,137; 0,503] 0,0006
Diarrhö (PT)	5 (20 %)	2 (8 %)	2,60 [0,555; 12,191] 0,2276	3,00 [0,525; 17,159] 0,2188	0,12 [-0,064; 0,310] 0,1992

MOXie Teil 2 (Safety-Population ohne schweren Pes cavus)	Behandlungsarm		Omaveloxolon vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Omaveloxolon	Placebo			
N	25	26	RR	OR	ARR
Übelkeit (PT)	10 (40 %)	3 (12 %)	3,47 [1,079; 11,142] 0,0366	5,11 [1,205; 21,679] 0,0267	0,28 [0,057; 0,513] 0,0143
Erbrechen (PT)	4 (16 %)	0 (0 %)	9,35 [0,529; 165,116] 0,1272	11,09 [0,565; 217,658] 0,1130	0,16 [0,016; 0,304] 0,0289
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	6 (24 %)	4 (15 %)	1,56 [0,499; 4,877] 0,4532	1,74 [0,426; 7,087] 0,4502	0,09 [-0,131; 0,304] 0,4458
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	13 (52 %)	10 (38 %)	1,35 [0,731; 2,501] 0,3418	1,73 [0,569; 5,278] 0,3382	0,14 [-0,135; 0,406] 0,3322
Arthralgie (PT)	7 (28 %)	5 (19 %)	1,46 [0,531; 3,989] 0,4743	1,63 [0,441; 6,047] 0,4718	0,09 [-0,145; 0,320] 0,4683
Rückenschmerzen (PT)	3 (12 %)	2 (8 %)	1,56 [0,284; 8,564] 0,6213	1,64 [0,250; 10,728] 0,6202	0,04 [-0,120; 0,207] 0,6180
Muskelspasmen (PT)	3 (12 %)	1 (4 %)	3,12 [0,347; 28,034] 0,3143	3,41 [0,330; 35,199] 0,3075	0,08 [-0,066; 0,229] 0,2814

MOXIe Teil 2 (Safety-Population ohne schweren Pes cavus)	Behandlungsarm		Omaveloxolon vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Omaveloxolon	Placebo			
N	25	26	RR	OR	ARR
Schmerz in einer Extremität (PT)	1 (4 %)	3 (12 %)	0,35 [0,039; 3,115] 0,3499	0,32 [0,031; 3,297] 0,3434	-0,08 [-0,220; 0,069] 0,3122
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)	5 (20 %)	0 (0 %)	11,42 [0,664; 196,402] 0,0930	14,22 [0,743; 272,194] 0,0776	0,20 [0,043; 0,357] 0,0124
Dysmenorrhoe (PT)	3 (12 %)	0 (0 %)	7,27 [0,394; 133,953] 0,1832	8,24 [0,404; 168,262] 0,1712	0,12 [-0,007; 0,247] 0,0644
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	13 (52 %)	9 (35 %)	1,50 [0,785; 2,874] 0,2209	2,05 [0,664; 6,311] 0,2145	0,17 [-0,094; 0,442] 0,2050
Ermüdung (PT)	7 (28 %)	3 (12 %)	2,43 [0,705; 8,353] 0,1604	2,98 [0,674; 13,183] 0,1502	0,16 [-0,050; 0,379] 0,1329
Grippeähnliche Erkrankung (PT)	3 (12 %)	1 (4 %)	3,12 [0,347; 28,034] 0,3143	3,41 [0,330; 35,199] 0,3075	0,08 [-0,066; 0,229] 0,2814
Fieber (PT)	1 (4 %)	3 (12 %)	0,35 [0,039; 3,115] 0,3499	0,32 [0,031; 3,297] 0,3434	-0,08 [-0,220; 0,069] 0,3122

MOXie Teil 2 (Safety-Population ohne schweren Pes cavus)	Behandlungsarm		Omaveloxolon vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Omaveloxolon	Placebo			
N	25	26	RR	OR	ARR
Untersuchungen (SOC)	16 (64 %)	4 (15 %)	4,16 [1,612; 10,737] 0,0033	9,78 [2,554; 37,430] 0,0009	0,49 [0,252; 0,720] 0,0001
Alaninaminotransferase erhöht (PT)	10 (40 %)	1 (4 %)	10,40 [1,435; 75,397] 0,0204	16,67 [1,936; 143,509] 0,0104	0,36 [0,156; 0,567] 0,0006
Aspartataminotransferase erhöht (PT)	7 (28 %)	1 (4 %)	7,28 [0,964; 54,994] 0,0539	9,72 [1,098; 86,103] 0,0406	0,24 [0,051; 0,432] 0,0131
Gamma- Glutamyltransferase erhöht (PT)	3 (12 %)	0 (0 %)	7,27 [0,394; 133,953] 0,1832	8,24 [0,404; 168,262] 0,1712	0,12 [-0,007; 0,247] 0,0644
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	18 (72 %)	17 (65 %)	1,10 [0,760; 1,597] 0,6236	1,36 [0,414; 4,473] 0,6238	0,07 [-0,188; 0,320] 0,6220
Kontusion (PT)	9 (36 %)	8 (31 %)	1,17 [0,537; 2,548] 0,7057	1,27 [0,394; 4,063] 0,7054	0,05 [-0,206; 0,311] 0,7049
Exkoration (PT)	9 (36 %)	5 (19 %)	1,87 [0,727; 4,818] 0,1949	2,36 [0,662; 8,430] 0,1864	0,17 [-0,074; 0,409] 0,1745

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MOXie Teil 2 (Safety-Population ohne schweren Pes cavus)	Behandlungsarm		Omaveloxolon vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Omaveloxolon	Placebo			
N	25	26	RR	OR	ARR
Gelenksverletzung (PT)	3 (12 %)	3 (12 %)	1,04 [0,231; 4,676] 0,9629	1,05 [0,190; 5,744] 0,9630	0,00 [-0,172; 0,182] 0,9630
Risswunde (PT)	4 (16 %)	5 (19 %)	0,83 [0,252; 2,748] 0,7755	0,80 [0,188; 3,401] 0,7752	-0,03 [-0,241; 0,177] 0,7744
Bänderzerrung (PT)	0 (0 %)	5 (19 %)	0,09 [0,005; 1,623] 0,1037	0,08 [0,004; 1,466] 0,0877	-0,19 [-0,344; -0,041] 0,0128
Verletzung der Gliedermaßen (PT)	3 (12 %)	1 (4 %)	3,12 [0,347; 28,034] 0,3143	3,41 [0,330; 35,199] 0,3075	0,08 [-0,066; 0,229] 0,2814
UE wurden nach MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1 kodiert. Quelle: [94] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

In Tabelle 4-49 sind UE nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patient*innen oder die bei mindestens 10 Patient*innen und bei mindestens 1 % der Patient*innen unter der Therapie mit Omaveloxolon oder Placebo während des Auswertungszeitraums der MOXie Teil 2 auftraten.

In der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ wurden statistisch signifikant mehr UE unter Omaveloxolon beobachtet als im Vergleichsarm (15 (60 %) vs. 6 (23 %); RR: 2,60 [1,202; 5,623] $p = 0,0151$). Innerhalb dieser SOC fand sich für den PT „Abdominalschmerz“ (8 (32 %) vs. 0 (0 %); RR: 17,65 [1,073; 290,562] $p = 0,0442$) und PT „Übelkeit“ (10 (40 %) vs. 3 (12 %); RR: 3,47 [1,079; 11,142] $p = 0,0366$) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Omaveloxolon.

In der SOC „Untersuchungen“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Omaveloxolon-Arm im Vergleich mit Placebo (16 (64 %) vs. 4 (15 %); RR: 4,16 [1,612; 10,737] $p = 0,0033$). Innerhalb dieser SOC fand sich für den PT „Alaninaminotransferase erhöht“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Omaveloxolon (10 (40 %) vs. 1 (4 %); RR: 10,40 [1,435; 75,397]; $p = 0,0204$).

4.3.1.3.3.2.1 Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad – RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-50: Milde unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind – Safety-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2)

MOXIe Teil 2 (Safety-Population ohne schweren Pes cavus)	Behandlungsarm		Omaveloxolon vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Omaveloxolon	Placebo			
N	25	26	RR	OR	ARR
Anzahl der Patient*innen mit mindestens einem milden UE bei mindestens 10 % der Patient*innen					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	15 (60 %)	12 (46 %)	1,30 [0,770; 2,196] 0,3317	1,75 [0,576; 5,316] 0,3286	0,14 [-0,133; 0,410] 0,3219
Grippe (PT)	3 (12 %)	0 (0 %)	7,27 [0,394; 133,953] 0,1832	8,24 [0,404; 168,262] 0,1712	0,12 [-0,007; 0,247] 0,0644
Nasopharyngitis (PT)	3 (12 %)	2 (8 %)	1,56 [0,284; 8,564] 0,6213	1,64 [0,250; 10,728] 0,6202	0,04 [-0,120; 0,207] 0,6180
Infektion der oberen Atemwege (PT)	7 (28 %)	6 (23 %)	1,21 [0,473; 3,113] 0,7006	1,30 [0,367; 4,583] 0,7003	0,05 [-0,190; 0,288] 0,6998

MOXIe Teil 2 (Safety-Population ohne schweren Pes cavus)	Behandlungsarm		Omaveloxolon vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Omaveloxolon	Placebo			
N	25	26	RR	OR	ARR
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	5 (20 %)	2 (8 %)	2,60 [0,555; 12,191] 0,2276	3,00 [0,525; 17,159] 0,2188	0,12 [-0,064; 0,310] 0,1992
Appetit vermindert (PT)	3 (12 %)	2 (8 %)	1,56 [0,284; 8,564] 0,6213	1,64 [0,250; 10,728] 0,6202	0,04 [-0,120; 0,207] 0,6180
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	2 (8 %)	5 (19 %)	0,42 [0,089; 1,951] 0,2691	0,37 [0,064; 2,088] 0,2604	-0,11 [-0,297; 0,073] 0,2367
Schlaflosigkeit (PT)	0 (0 %)	3 (12 %)	0,15 [0,008; 2,734] 0,2008	0,13 [0,006; 2,686] 0,1888	-0,12 [-0,238; 0,007] 0,0651
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	10 (40 %)	11 (42 %)	0,95 [0,490; 1,824] 0,8767	0,91 [0,298; 2,775] 0,8766	-0,02 [-0,293; 0,247] 0,8766
Kopfschmerzen (PT)	8 (32 %)	8 (31 %)	1,04 [0,462; 2,342] 0,9309	1,06 [0,324; 3,457] 0,9309	0,01 [-0,242; 0,267] 0,9309
Augenerkrankungen (SOC)	3 (12 %)	0 (0 %)	7,27 [0,394; 133,953] 0,1832	8,24 [0,404; 168,262] 0,1712	0,12 [-0,007; 0,247] 0,0644

MOXIe Teil 2 (Safety-Population ohne schweren Pes cavus)	Behandlungsarm		Omaveloxolon vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Omaveloxolon	Placebo			
N	25	26	RR	OR	ARR
Herzerkrankungen (SOC)	1 (4 %)	3 (12 %)	0,35 [0,039; 3,115] 0,3499	0,32 [0,031; 3,297] 0,3434	-0,08 [-0,220; 0,069] 0,3122
Gefäßerkrankungen (SOC)	0 (0 %)	3 (12 %)	0,15 [0,008; 2,734] 0,2008	0,13 [0,006; 2,686] 0,1888	-0,12 [-0,238; 0,007] 0,0651
Hämatom (PT)	0 (0 %)	3 (12 %)	0,15 [0,008; 2,734] 0,2008	0,13 [0,006; 2,686] 0,1888	-0,12 [-0,238; 0,007] 0,0651
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	9 (36 %)	10 (38 %)	0,94 [0,458; 1,911] 0,8660	0,90 [0,289; 2,804] 0,8659	-0,02 [-0,290; 0,241] 0,8658
Husten (PT)	3 (12 %)	3 (12 %)	1,04 [0,231; 4,676] 0,9629	1,05 [0,190; 5,744] 0,9630	0,00 [-0,172; 0,182] 0,9630
Schmerzen im Oropharynx (PT)	3 (12 %)	1 (4 %)	3,12 [0,347; 28,034] 0,3143	3,41 [0,330; 35,199] 0,3075	0,08 [-0,066; 0,229] 0,2814
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	15 (60 %)	5 (19 %)	3,12 [1,333; 7,302] 0,0087	6,30 [1,784; 22,244] 0,0043	0,41 [0,163; 0,652] 0,0011

MOXIe Teil 2 (Safety-Population ohne schweren Pes cavus)	Behandlungsarm		Omaveloxolon vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Omaveloxolon	Placebo			
N	25	26	RR	OR	ARR
Abdominalschmerz (PT)	7 (28 %)	0 (0 %)	15,58 [0,936; 259,145] 0,0552	21,49 [1,155; 399,843] 0,0394	0,28 [0,104; 0,456] 0,0019
Diarrhö (PT)	4 (16 %)	1 (4 %)	4,16 [0,499; 34,707] 0,1890	4,76 [0,494; 45,945] 0,1782	0,12 [-0,040; 0,283] 0,1407
Übelkeit (PT)	8 (32 %)	3 (12 %)	2,77 [0,829; 9,282] 0,0977	3,61 [0,832; 15,653] 0,0863	0,20 [-0,016; 0,425] 0,0683
Erbrechen (PT)	3 (12 %)	0 (0 %)	7,27 [0,394; 133,953] 0,1832	8,24 [0,404; 168,262] 0,1712	0,12 [-0,007; 0,247] 0,0644
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	6 (24 %)	4 (15 %)	1,56 [0,499; 4,877] 0,4532	1,74 [0,426; 7,087] 0,4502	0,09 [-0,131; 0,304] 0,4458
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	11 (44 %)	10 (38 %)	1,14 [0,593; 2,207] 0,7014	1,26 [0,411; 3,842] 0,7012	0,06 [-0,214; 0,325] 0,7007
Arthralgie (PT)	6 (24 %)	5 (19 %)	1,25 [0,436; 3,574] 0,6930	1,33 [0,348; 5,062] 0,6925	0,05 [-0,178; 0,273] 0,6920

MOXIe Teil 2 (Safety-Population ohne schweren Pes cavus)	Behandlungsarm		Omaveloxolon vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Omaveloxolon	Placebo			
N	25	26	RR	OR	ARR
Schmerz in einer Extremität (PT)	0 (0 %)	3 (12 %)	0,15 [0,008; 2,734] 0,2008	0,13 [0,006; 2,686] 0,1888	-0,12 [-0,238; 0,007] 0,0651
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)	5 (20 %)	0 (0 %)	11,42 [0,664; 196,402] 0,0930	14,22 [0,743; 272,194] 0,0776	0,20 [0,043; 0,357] 0,0124
Dysmenorrhoe (PT)	3 (12 %)	0 (0 %)	7,27 [0,394; 133,953] 0,1832	8,24 [0,404; 168,262] 0,1712	0,12 [-0,007; 0,247] 0,0644
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	9 (36 %)	9 (35 %)	1,04 [0,495; 2,187] 0,9244	1,06 [0,337; 3,352] 0,9244	0,01 [-0,249; 0,276] 0,9244
Ermüdung (PT)	4 (16 %)	3 (12 %)	1,39 [0,344; 5,582] 0,6584	1,46 [0,292; 7,303] 0,6577	0,04 [-0,144; 0,234] 0,6566
Fieber (PT)	1 (4 %)	3 (12 %)	0,35 [0,039; 3,115] 0,3499	0,32 [0,031; 3,297] 0,3434	-0,08 [-0,220; 0,069] 0,3122
Untersuchungen (SOC)	12 (48 %)	3 (12 %)	4,16 [1,331; 13,005] 0,0142	7,08 [1,683; 29,761] 0,0076	0,36 [0,133; 0,596] 0,0020

MOXIe Teil 2 (Safety-Population ohne schweren Pes cavus)	Behandlungsarm		Omaveloxolon vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Omaveloxolon	Placebo			
N	25	26	RR	OR	ARR
Alaninaminotransferase erhöht (PT)	7 (28 %)	1 (4 %)	7,28 [0,964; 54,994] 0,0539	9,72 [1,098; 86,103] 0,0406	0,24 [0,051; 0,432] 0,0131
Aspartataminotransferase erhöht (PT)	7 (28 %)	1 (4 %)	7,28 [0,964; 54,994] 0,0539	9,72 [1,098; 86,103] 0,0406	0,24 [0,051; 0,432] 0,0131
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	18 (72 %)	17 (65 %)	1,10 [0,760; 1,597] 0,6236	1,36 [0,414; 4,473] 0,6238	0,07 [-0,188; 0,320] 0,6220
Kontusion (PT)	9 (36 %)	8 (31 %)	1,17 [0,537; 2,548] 0,7057	1,27 [0,394; 4,063] 0,7054	0,05 [-0,206; 0,311] 0,7049
Exkoration (PT)	9 (36 %)	5 (19 %)	1,87 [0,727; 4,818] 0,1949	2,36 [0,662; 8,430] 0,1864	0,17 [-0,074; 0,409] 0,1745
Gelenksverletzung (PT)	3 (12 %)	3 (12 %)	1,04 [0,231; 4,676] 0,9629	1,05 [0,190; 5,744] 0,9630	0,00 [-0,172; 0,182] 0,9630
Risswunde (PT)	4 (16 %)	5 (19 %)	0,83 [0,252; 2,748] 0,7755	0,80 [0,188; 3,401] 0,7752	-0,03 [-0,241; 0,177] 0,7744

MOXle Teil 2 (Safety-Population ohne schweren Pes cavus)	Behandlungsarm		Omaveloxolon vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Omaveloxolon	Placebo			
N	25	26	RR	OR	ARR
Bänderzerrung (PT)	0 (0 %)	4 (15 %)	0,12 [0,007; 2,038] 0,1408	0,10 [0,005; 1,923] 0,1262	-0,15 [-0,293; -0,015] 0,0294
Verletzung der Gliedermaßen (PT)	3 (12 %)	1 (4 %)	3,12 [0,347; 28,034] 0,3143	3,41 [0,330; 35,199] 0,3075	0,08 [-0,066; 0,229] 0,2814
UE wurden nach MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1 kodiert. Quelle: [94] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

In Tabelle 4-50 sind milde UE nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patient*innen oder mindestens 10 Patient*innen unter der Behandlung mit Omaveloxolon oder Placebo während des Auswertungszeitraums von MOXle Teil 2 auftraten. In der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und in der SOC „Untersuchungen“ fanden sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Omaveloxolon (15 (60 %) vs. 5 (19 %); RR: 3,12 [1,333; 7,302] p = 0,0087 bzw. 12 (48 %) vs. 3 (12 %); RR: 4,16 [1,331; 13,005] p = 0,0142).

Tabelle 4-51: Moderate unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind – Safety-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2)

MOXie Teil 2 (Safety-Population ohne schweren Pes cavus)	Behandlungsarm		Omaveloxolon vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Omaveloxolon	Placebo			
N	25	26	RR	OR	ARR
Anzahl der Patient*innen mit mindestens einem moderaten UE bei mindestens 10 % der Patient*innen					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	7 (28 %)	2 (8 %)	3,64 [0,835; 15,870] 0,0851	4,67 [0,864; 25,193] 0,0730	0,20 [-0,001; 0,407] 0,0503
Grippe (PT)	3 (12 %)	0 (0 %)	7,27 [0,394; 133,953] 0,1832	8,24 [0,404; 168,262] 0,1712	0,12 [-0,007; 0,247] 0,0644
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	2 (8 %)	3 (12 %)	0,69 [0,126; 3,806] 0,6865	0,67 [0,102; 4,370] 0,6857	-0,04 [-0,198; 0,127] 0,6826
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	4 (16 %)	1 (4 %)	4,16 [0,499; 34,707] 0,1890	4,76 [0,494; 45,945] 0,1782	0,12 [-0,040; 0,283] 0,1407
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)	4 (16 %)	0 (0 %)	9,35 [0,529; 165,116] 0,1272	11,09 [0,565; 217,658] 0,1130	0,16 [0,016; 0,304] 0,0289
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am	4 (16 %)	0 (0 %)	9,35 [0,529; 165,116] 0,1272	11,09 [0,565; 217,658] 0,1130	0,16 [0,016; 0,304] 0,0289

MOXIe Teil 2 (Safety-Population ohne schweren Pes cavus)	Behandlungsarm		Omaveloxolon vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Omaveloxolon	Placebo			
N	25	26	RR	OR	ARR
Verabreichungsort (SOC)					
Ermüdung (PT)	3 (12 %)	0 (0 %)	7,27 [0,394; 133,953] 0,1832	8,24 [0,404; 168,262] 0,1712	0,12 [-0,007; 0,247] 0,0644
Untersuchungen (SOC)	6 (24 %)	1 (4 %)	6,24 [0,808; 48,210] 0,0789	7,89 [0,875; 71,210] 0,0652	0,20 [0,019; 0,385] 0,0306
Alaninaminotransferase erhöht (PT)	3 (12 %)	0 (0 %)	7,27 [0,394; 133,953] 0,1832	8,24 [0,404; 168,262] 0,1712	0,12 [-0,007; 0,247] 0,0644
UE wurden nach MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1 kodiert. Quelle: [94] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

In Tabelle 4-51 sind moderate UE nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patient*innen oder mindestens 10 Patient*innen unter der Behandlung mit Omaveloxolon oder Placebo während des Auswertungszeitraums von MOXIe Teil 2 auftraten. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen wurde nicht festgestellt.

Es trat während des Behandlungszeitraum der MOXIe Teil 2 kein schweres UE nach SOC und PT bei mindestens 5 % der Patient*innen oder mindestens 10 Patient*innen und 1 % der Patient*innen unter der Behandlung mit Omaveloxolon oder Placebo auf.

4.3.1.3.3.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-52: Schwerwiegende UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm auftraten – Safety-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2)

MOXIe Teil 2 (Safety-Population ohne schweren Pes cavus)	Behandlungsarm		Omaveloxolon vs. Placebo		
	Omaveloxolon	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	25	26	RR	OR	ARR
Anzahl der Patient*innen mit mindestens einem SUE bei mindestens 5 % der Patient*innen					
Herzerkrankungen (SOC)	2 (8 %)	0 (0 %)	5,19 [0,262; 103,069] 0,2836	5,64 [0,257; 123,509] 0,2755	0,08 [-0,026; 0,186] 0,1406
UE wurden nach MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1 kodiert. Quelle: [94] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

In Tabelle 4-52 sind SUE nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5 % der Patient*innen oder mindestens 10 Patient*innen unter der Behandlung mit Omaveloxolon oder Placebo während des Auswertungszeitraums von MOXIe Teil 2 auftraten. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen wurde nicht festgestellt.

4.3.1.3.3.2.3 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten – RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-53: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die zum Therapieabbruch MOXie Teil 2 führten – Safety-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2)

MOXie Teil 2 (Safety-Population schweren Pes cavus)	ohne	Behandlungsarm	
		Omaveloxolon	Placebo
N		25	26
Anzahl der Patient*innen mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach allen SOC und PT – deskriptive Darstellung, n (%)			
Herzerkrankungen (SOC)		1 (4 %)	0 (0 %)
Tachykardie ventrikulär (PT)		1 (4 %)	0 (0 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)		1 (4 %)	0 (0 %)
Rosazea (PT)		1 (4 %)	0 (0 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)		1 (4 %)	0 (0 %)
Muskelspasmen (PT)		1 (4 %)	0 (0 %)
UE wurden nach MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1 kodiert. Die Anzahl der Patient*innen, bei denen mindestens ein UE auftrat, wird in der jeweiligen Zeile zusammengefasst. Quelle: [94] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

In Tabelle 4-53 sind die UE nach SOC und PT, die in der MOXie Teil 2 zu einem Therapieabbruch führten, deskriptiv dargestellt.

Ergänzende Darstellung von UE

Ergänzende Ergebnisse zur Sicherheit von Omaveloxolon sind anhand der Inzidenz von unerwünschten sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis zum jüngsten Datenschnitt der MOXie OLE in Anhang 4-K dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.4 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 0.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z. B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z. B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z. B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Gemäß den Anforderungen für Subgruppenanalysen sind diese nur durchzuführen, wenn die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patient*innen umfassen. Für binäre Ereignisse sollen Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wenn in mindestens einer der Subgruppen des Merkmals mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

In der Studie MOXIe Teil 2 erfüllen in der präsentierten Population die präspezifizierten Subgruppen „Alter“, „Geschlecht“, „Region“, „Ethnischer Hintergrund“ und „Ethnizität“ diese Kriterien nicht und werden daher nicht dargestellt.

In der Studie MOXIe Teil 2 waren jeweils 10 Patient*innen mit schwerem Pes cavus pro Behandlungsarm eingeschlossen, bei welchen somit bereits eine irreversible, den Alltag und die Mobilität einschränkende Deformation eingetreten ist.

Ein schwerer Pes cavus kann bei der Erhebung der mFARS insbesondere in den Subskalen „Lower Limb Coordination“ und „Upright Stability“ zu methodischen Schwierigkeiten führen, welche das Ergebnis verzerren können. Für eine unverzerrte Einschätzung des Behandlungseffekts werden daher im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der ITT-Population unter Ausschluss der Patient*innen mit schwerem Pes cavus als Hauptanalysepopulation dargestellt. Die Darstellung der Population ohne schweren Pes cavus wurde *a priori* definiert und geschieht rein auf Basis der methodischen Eigenschaften. Auch in der Population ohne schweren Pes cavus liegen verschiedene mildere Stadien einer krankheitsspezifischen Fußdeformität vor, welche anhand verschiedener Röntgenbilder des Fußes für die Gesamtpopulation dokumentiert wurden und sich zwischen den Armen im Median ähneln (siehe Tabelle 4-14). Die Population ohne schweren Pes cavus entspricht somit der Versorgungsrealität, da Pes cavus als Symptom der FA in seiner nicht schweren Ausprägung, welche Messungen nicht verzerrt, in dieser Population vertreten ist. Expert*innen in der Behandlung von FA bestätigen zudem, dass ein schwerer Pes cavus in der Praxis selten vorkommt, wobei Patienten mit frühem Krankheitsbeginn in der Kindheit und Jugend häufiger betroffen sind als Erwachsene.

Innerhalb der Population der Patient*innen, die noch selbstständig gehen können, erfüllt die Population mit schwerem Pes cavus des Weiteren nicht die Kriterien zur Darstellung von Subgruppen. Die Analysen der Population mit schwerem Pes cavus nach ihrer Krankheitslast, gemessen an ihrer Fähigkeit zum selbstständigen Gehen, sind zur Ergänzung in Anhang 4-J dargestellt.

Da es sich bei der Einteilung der Patient*innen nach GAA1-Repeatlänge um eine distinkte, medizinisch-diagnostische Population handelt, werden die Ergebnisse der einzelnen

Populationen (< 675 bzw. ≥ 675) in Abschnitt 4.2.5.4. besprochen und in Anhang 4-I präsentiert.

Stellen Sie anschließend die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Nicht zutreffend

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-54: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Studie	Publikation [Quelle]	Registereintrag [Quelle]	Studienbericht [Quelle]	sonstige Quellen
MOXIe Teil 2 (408-C-1402 Part 2)	Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIe Study) [91]	ClinicalTrials.gov: NCT02255435 [92] EU-CTR: 2015-002762-23 [93]	Studienbericht vom 05.11.2020 [21]	CTD 2.5 [99] CTD 2.7.3 [100] CTD 2.7.4 [101] SAP [23]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 0 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 0 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 0.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-56: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.3.2.1.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 0 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 0 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.3.2.1.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-64: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MOXIe OLE (408-C-1402 / 1402 Extension)	ja*	ja	laufend	Erste*r Patient*in erste Visite: 30.10.2018 Datenschnitt: 24.03.2022 Datum des Berichts: 11.10.2022	3 Kapseln á 50 mg Omaveloxolon ($\pm$ 150 mg Omaveloxolon)

* Die Ergebnisse der Studie wurden in Form einer *Early-* vs. *Delayed-Start*-Analyse (Daten aus MOXIe Teil 2 und MOXIe OLE) sowie im Rahmen einer PSM-Analyse gegen eine natürliche Verlaufskohorte aus der FACOMS zur Zulassung herangezogen. Es werden damit auch Daten der MOXIe Teil 2 hinzugezogen (siehe Abschnitt 4.3.1)

Die Information hat den Stand vom 16.04.2025.

Tabelle 4-65: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

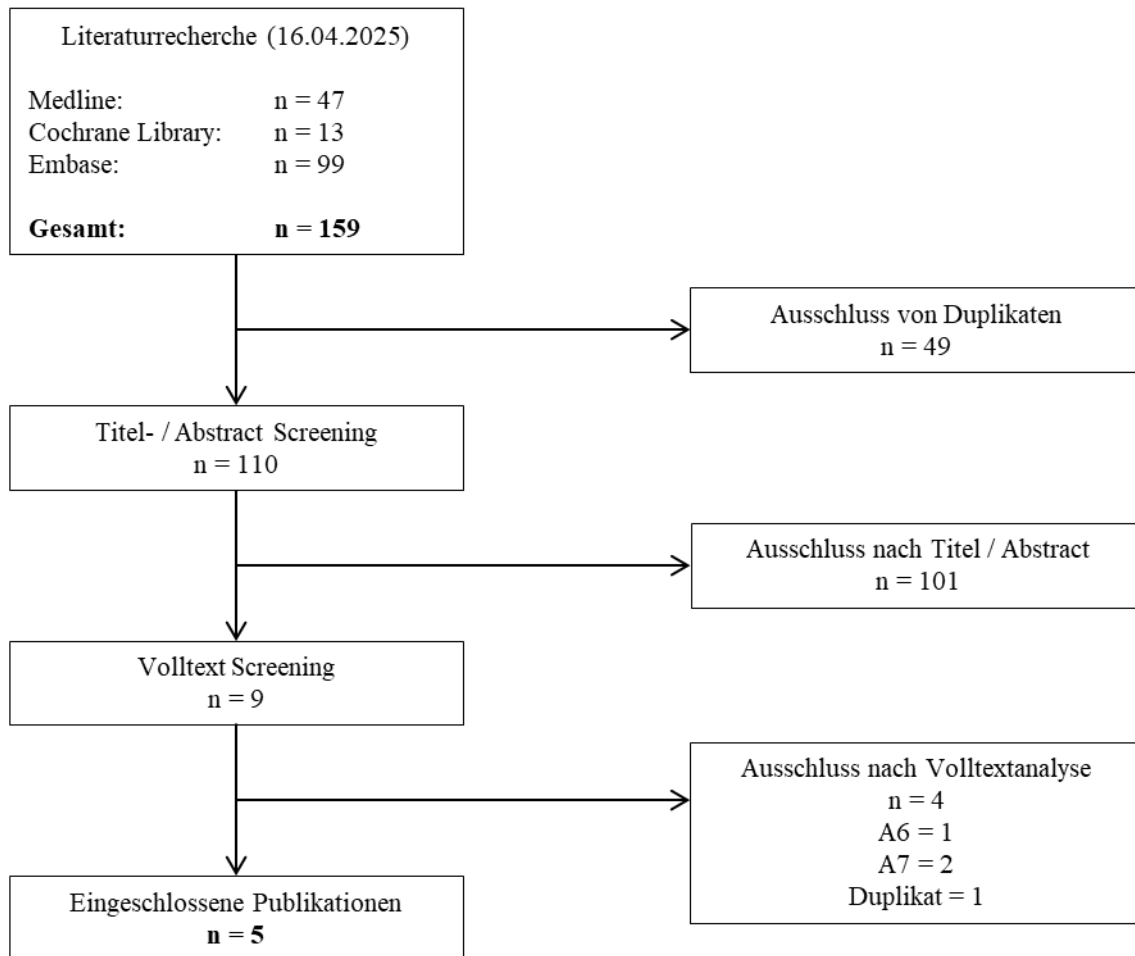


Abbildung 4-17: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche zu weiteren Untersuchungen ergab insgesamt 159 Treffer. Nach Ausschluss von 49 Duplikaten wurden die verbleibenden 110 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden 101 Publikationen ausgeschlossen. Es wurden 9 Publikationen im Volltext gesichtet und 5 Publikationen letztlich als relevant eingeschlossen. Diese 5 Publikationen beziehen sich auf eine Studie und deren verschiedene Arten der Auswertung (MOXIe) [18; 19; 37; 90; 91].

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-64) und ob die Studie auch

durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-66: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
MOXIe	ClinicalTrials.gov: NCT02255435 [92] EU-CTR: 2015-002762-23 [93]	ja	ja [18; 19; 37; 90; 91]	Laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-66 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle hat den Stand 16.04.2025.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmens, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten ist (siehe Tabelle 4-64) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-67: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
MOXIe	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2024-03-15-D-1049)	ja	ja	ja
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle hat den Stand 16.04.2025.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-68: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
MOXIe	ja	ja	nein	ja [21; 24]	ja [92; 93]	ja [18; 19; 37; 90; 91]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 0 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 0 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 4-69: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient*innen)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MOXIe OLE	Open-Label Extension (OLE) zu den Studien MOXIe Teil 1 & 2	Analog zu Studie MOXIe Teil 2; Patient*innen mussten zuvor an der Studie MOXIe Teil 1 oder 2 teilgenommen haben	<u>Safety-Population</u> <u>(n=149)</u> Alle Analysen (Wirksamkeits- und Sicherheitsvariablen) werden für die Safety-Population zusammengefasst, welche alle Patient*innen umfasst, die mindestens eine Dosis Omaveloxolon in der OLE erhalten haben. Omaveloxolon- Arm: 3 Kapseln á 50 mg Omaveloxolon ($\pm$ 150 mg Omaveloxolon)	Je nachdem, welches der Ereignisse früher eintritt, entweder bis Omaveloxolon im Handel verfügbar ist oder bis zum Ausscheiden der Patient*innen aus der Studie.	Ort: Analog zu Studie MOXIe Teil 2 Zeitraum: Erste*r Patient*in erste Visite: 30.10.2018 Datenschnitt: 24.03.2022 Datum des Berichts: 11.10.2022	• Veränderung des mFARS-Scores • Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) • Patient Global Impression of Change (PGI-C) • 9-Hole Peg Test (9-HPT) • Timed 25-Foot Walk Test (T25-FWT) • Einschränkung bei Alltagsaktivitäten (FA-ADL)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Tabelle 4-70: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Omaveloxolon	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
MOXIe OLE	Omaveloxolon 50 mg, 3 Kapseln, oral eingenommen	(kein Kontrollarm)	Vorbehandlung in den Studien MOXIe Teil 1&2 entweder mit Omaveloxolon oder Placebo.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Studiendesign und Studiendurchführung

Der dritte Teil der Studie ist eine derzeit fortlaufende Open-Label Extension Studie, MOXIe OLE. Die Patient*innen und das Studienpersonal blieben weiterhin gegenüber den ursprünglichen Zuweisungen in Teil 1 und Teil 2 auch in der OLE verblindet, und sind nur gegenüber der Einnahme in der OLE nicht verblindet. Sowohl Patient*innen aus den Behandlungsarmen als auch Patient*innen aus den Kontrollarmen der Studien MOXIe Teil 1 & 2 erhielten einmal täglich 150 mg Omaveloxolon bis zu dem Zeitpunkt, an dem der Wirkstoff kommerziell verfügbar war, oder bis zum Ausscheiden aus der Studie, je nachdem, welches Ereignis früher eintritt. Die Auswertung der Daten der OLE bestätigte die konsistente und anhaltende Wirksamkeit für alle Patient*innen, die kontinuierlich und langfristig mit Omaveloxolon behandelt wurden.

Interventionen

In der Extensionsphase erhielten alle Patient*innen Omaveloxolon 1x täglich 3 Kapseln á 50 mg Omaveloxolon (Skyclarys) ($\cong$ 150 mg Omaveloxolon). Zusätzlich zur Analyse der Gesamtpopulation wurde der Effekt von Omaveloxolon je nach Vorbehandlung der Patient*innen (Omaveloxolon oder Placebo) betrachtet. Dafür wurden alle Patient*innen, die in der Studie MOXIe Teil 2 Omaveloxolon als Studienmedikation erhielten (Omav-Omav) getrennt von den übrigen Patient*innen (Placebo-Omav) betrachtet. Alle Patient*innen der Studie MOXIe Teil 1 waren vor der Teilnahme an der Studie MOXIe OLE seit mindestens 12 Monaten nicht mehr in Behandlung mit Omaveloxolon. Da die Patient*innen der Studie MOXIe Teil 1 das Studienmedikament nur für eine kurze Dauer (12 Wochen) erhielten und vor der Aufnahme in die Studie MOXIe OLE mindestens 12 Monate nicht mehr behandelt wurden, wurden diese Patient*innen bei Aufnahme in die OLE und für die Analyse als therapie-naiv behandelt.

Anzahl der Studienteilnehmer

In die Studie MOXIe OLE wurden alle Patient*innen eingeschlossen, die Teil 1 oder Teil 2 der Studie ohne wesentliche Abweichungen vom Protokoll abgeschlossen hatten, welche sie nach Ermessen des Prüfarztes oder der Prüfarztin für die Studie MOXIe OLE ungeeignet gemacht hätten. Insgesamt wurden 149 Patient*innen in die Studie eingeschlossen (siehe Abbildung 4-20). Trotz des einarmigen Studiendesigns wird zusätzlich zur Betrachtung der

Gesamtpopulation auch der Behandlungseffekt differenziert nach Vorbehandlung (Placebo oder Omaveloxolon; siehe oben) dargestellt, um die Bedeutung einer möglichst frühen Initiierung der Behandlung zu verdeutlichen. Es wurden insgesamt 104 Patient*innen ohne schweren Pes cavus eingeschlossen, diese werden im vorliegenden Dossier als FAS-Population dargestellt.

Zeitraum und Datenschnitte

Im Anschluss an die Studie MOXie Teil 2 gingen die Patient*innen in die Studie MOXie OLE über. Die erste Visite in der Studie MOXie OLE fand am 30. Oktober 2018 statt, die Studie ist derzeit fortlaufend. Ziel der Studie MOXie OLE war es, Patient*innen mit FA bis zur Zulassung von Omaveloxolon weiterhin eine Behandlung zu ermöglichen und das Fortschreiten der Erkrankung weiterhin aufzuhalten. Außerdem sollte die Studie dazu dienen, Langzeitdaten zu Sicherheit und Verträglichkeit von Omaveloxolon zu generieren. Da das Studienende als der Zeitpunkt geplant war, an dem Omaveloxolon kommerziell verfügbar wurde, handelt es sich bei dem zunächst als Interimsanalyse geplanten Datenschnitt vom 24. März 2022 um den finalen Datenschnitt, da mit der FDA-Zulassung von Omaveloxolon am 28. Februar 2023 ein Großteil der Patient*innen aus der Studie ausschied, nachdem das Produkt kommerziell zur Verfügung stand.

Patientencharakteristika

Die Charakteristika der Patient*innen in der Studie MOXie Teil 2 zur Baseline sind in Tabelle 4-14 dargestellt. In die Studie MOXie OLE wurden ausschließlich Patient*innen nachbeobachtet, die zuvor bereits im Rahmen des MOXie-Studienprogramm behandelt wurden. Daher bilden die oben bereits beschriebenen Krankheits- und Behandlungscharakteristika auch die Eigenschaften der Patientenpopulation der Studie MOXie OLE ab.

Relevante Baseline-Charakteristika der Studie MOXie OLE werden im Rahmen der *Propensity Score Matching* Analyse gegen die natürliche Verlaufsstudie FACOMS in Tabelle 4-6 dargestellt.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der Studien MOXie Teil 2 und MOXie OLE insbesondere in Anbetracht der Seltenheit der FA, der leitliniengerechten supportiven Behandlung der Begleitsymptome und der demographischen Charakteristika der Patient*innen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-71: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MOXIe OLE	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die vorliegende Bewertung des Verzerrungspotentials begründet sich auf der Auswertung der Studienmethodik in Anhang 4-E sowie auf der in Anhang 4-F dargestellten Bewertung des Verzerrungspotentials.

Verzerrungspotential der Studie MOXIe OLE

Bei der Studie MOXIe OLE handelt es sich um eine offene Langzeit-Beobachtungsstudie. Die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer wurden aus den RCT MOXIe Teil 1 & 2 in die anschließende Beobachtungsstudie MOXIe OLE übernommen. Da für die Zuteilung zum Omaveloxolon-Arm oder Placebo-Arm in der Studie MOXIe Teil 2 die Vergleichbarkeit der Gruppen unter Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren gegeben war, ist diese auch für die anschließende Beobachtungsstudie MOXIe OLE gegeben.

Alle Patient*innen erhalten als Intervention einmal täglich 150 mg Omaveloxolon und bleiben während des gesamten Studienzeitraums gegenüber ihrer Vorbehandlung (Omaveloxolon oder Placebo) verblindet. Dies macht eine Auswertung des Endpunktes über beide Studienabschnitte mittels *Delayed-Start-* vs. *Early-Start-Analyse* (vorangegangene Placebo- vs. Omaveloxolon-Behandlung) ohne Beeinträchtigung des Verzerrungspotentials möglich.

Das Studienende war definiert als der Zeitpunkt, zu dem Omaveloxolon kommerziell verfügbar wurde, oder bis Studienabbruch.

Die in der Studie MOXIe OLE erhobenen Endpunkte, sowie die durchzuführenden Analysen werden wie im Studienprotokoll und im statistischen Analyseplan präspezifiziert erhoben. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential für die Studie MOXIe OLE auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	MOXIe OLE
Morbidität	Krankheitsschwere (mFARS)	Veränderung der Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS (99 Punkte)	X ¹
		Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt (≥ 1,9 Punkte/ Jahr)	X ¹
	Beinfunktion (Timed 25-Foot Walk Test)	Veränderung der Beinfunktion gemessen anhand des T25-FWT	X ²
	Patientenberichteter Gesundheitszustand (PGI-C)	Der Endpunkt wurde während der MOXIe OLE erhoben, ist jedoch nicht als <i>Delayed-Start</i> --vs. <i>Early-Start</i> -Analyse operationalisierbar.	NA
	Feinmotorik der oberen Gliedmaßen (9-Hole Peg Test)	Der Endpunkt wurde während der MOXIe OLE erhoben, ist jedoch nicht als <i>Delayed-Start</i> --vs. <i>Early-Start</i> -Analyse operationalisierbar.	NA
Sicherheit und Überleben	Mortalität	Deskriptive Darstellung in Anhang 4-K	X ^S
	Unerwünschte Ereignisse		
NA: Nicht verfügbar; X: Endpunkt wurde erhoben; X ¹ : primärer Endpunkt; X ² : sekundärer Endpunkt; X ^S : Sicherheitsendpunkt Quelle: [102] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

4.3.2.3.3.1 Krankheitsschwere (mFARS) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts „Krankheitsschwere“, gemessen anhand mFARS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
MOXIe OLE	Die Erhebung des Endpunktes erfolgte während der MOXIe OLE analog zu Studie MOXIe Teil 2 an Tag 1 und Woche 24 der Extensionsphase sowie nachfolgend im Abstand von 24 Wochen bis Woche 144. <i>Delayed-Start vs. Early-Start Analyse</i> Die <i>Early-Start</i>-Gruppe umfasst die randomisierten Patient*innen, die in der Studie MOXIe Teil 2 Omaveloxolon erhalten haben und die Behandlung bis zum Ende der Studie MOXIe OLE fortgeführt haben. Die <i>Delayed-Start</i>-Gruppe wiederum umfasst alle Patient*innen, die während der initialen RCT-Phase auf die Behandlung mit Placebo randomisiert wurden und anschließend mit Start der OLE-Phase die Behandlung mit Omaveloxolon begonnen haben. Für die Analyse der Daten zur Visite bis Woche 144 wurde ein MMRM, unter Berücksichtigung der Kovariate „Baseline mFARS-Wert“ sowie der folgenden, fixen kategorialen Faktoren verwendet: Behandlungsgruppe, Zeit, Studienzentrum, Vorliegen eines schweren Pes cavus, die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeit und sowie die Interaktion zwischen mFARS-Wert zu Baseline und Zeit. Fehler innerhalb eines Individuums werden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert. Für den Fall, dass das MMRM-Modell mit einer unstrukturierten Kovarianzstruktur nicht konvergiert, wird die Toeplitz-Kovarianzstruktur für die <i>Early-Start</i>- vs. <i>Delayed-Start</i>-Analyse verwendet. Die LS-Mittelwertdifferenz zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, wird zusammen mit einem 95 %-KI geschätzt. Das Hedges' g für die Woche 144 wurde auf Grundlage der LS-Mittelwertdifferenzen berechnet. Zusätzlich wurde der Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) als <i>Delayed-Start</i>- vs. <i>Early-Start</i>-Analyse durchgeführt. Das diskrete Responsekriterium für die <i>Delayed-Start</i>- vs. <i>Early-Start</i>-Analyse beträgt dabei $\geq 7,0$ Punkte auf der mFARS, da die gesamte Beobachtungsdauer der Studienteilnehmer für diese Analyse 3,7 Jahre beträgt. (48 Wochen RCT + 4 Wochen Übergang + 144 Wochen OLE = 196 Wochen = 3,7 Jahre). $3,7 \text{ Jahre} \times 1,9 \text{ Punkte pro Jahr} = 7,0 \text{ Punkte}$. <i>Propensity Score Matching-Analyse</i> Die Methodik der <i>Propensity Score Matching</i>-Analyse befindet sich in Abschnitt 4.2.5.6. Die Analyse wird an dieser Stelle supportiv dargestellt.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitsschwere“, gemessen anhand mFARS mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOXIe OLE	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig

Die Erhebung des Endpunkts „Krankheitsschwere“ erfolgte in der Studie MOXIe Teil 2 verblindet, durch einen erfahrenen Neurologen oder eine erfahrene Neurologin in zertifizierten Zentren. Zudem wurde ein Übungs-mFARS zu Beginn der Studie erhoben, um die Patient*innen mit dem Instrument vertraut zu machen und Verzerrungen zu vermeiden. Die mFARS ist ein validiertes und standardisiertes Instrument zur Erhebung der Krankheitsschwere und des Krankheitsprogresses von Patient*innen mit FA.

Die Ergebnisse des Endpunkts wurden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Die Beschreibung des Endpunkts „Krankheitsschwere“ ist transparent dargestellt und es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet, sodass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunkts bedingen würden.

Im Anschluss an die Studie MOXIe Teil 2 wurde der Endpunkt „Krankheitsschwere“ während der einarmigen, offenen Extensionsstudie MOXIe OLE weiterhin für die ITT-Population erhoben. Patient*innen blieben während dieser Studie gegenüber der Behandlung, die sie während der vorangegangenen Studie MOXIe Teil 2 erhalten haben, verblindet. Dies macht eine Auswertung des Endpunktes über beide Studienabschnitte mittels *Delayed-Start*- vs. *Early-Start*-Analyse (Vorangegangene Placebo- vs. Omaveloxolon-Behandlung) ohne Beeinträchtigung des Verzerrungspotentials möglich.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Krankheitsschwere (mFARS) – Analyse kontinuierlicher Daten

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“ der ITT-Population, gemessen anhand der mFARS aus RCT+OLE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt mFARS	Gesamtskalenwert der mFARS	
	<i>Delayed-Start</i> Omaveloxolon N = 52	<i>Early-Start</i> Omaveloxolon N = 51
Baseline		
n	52	51
Mittelwert (SD)	37,94 (10,767)	40,84 (10,149)
Woche 144		
n	21	20
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE) 95 %-KI	5,56 (0,958) 3,67; 7,44	3,35 (0,976) 1,43; 5,27
LS-Mean Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert	-2,21 (1,367) -4,90; 0,48 0,1069	
Hedges'g ^a 95 %-KI	-0,49 -1,12; 0,13	
a: Die LS-Mean Differenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und das Hedges'g wurden mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der Kovariate „Baseline mFARS-Wert“ sowie der fixen kategorialen Faktoren: Behandlungsgruppe, Zeit, Studienzentrum, Vorliegen eines schweren Pes cavus, die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeit sowie die Interaktion zwischen mFARS-Wert zu Baseline und Zeit. Intraindividuelle Fehler wurden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert. Das MMRM-Modell verwendet eine Toeplitz-Kovarianzstruktur. Quelle: [102] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Die mFARS zur Erhebung der Krankheitsschwere und entsprechend dem Krankheitsfortschritt der FA ist der zentrale Endpunkt zur Einschätzung des Behandlungseffekts von Omaveloxolon.

In Woche 144 der MOXie OLE erhöhte sich der mFARS-Wert für die durchgängig mit Omaveloxolon therapierte Population (*Early-Start* Omaveloxolon) um durchschnittliche 3,35 Punkte (SE = 0,976; 95 %-KI = [1,43; 5,27]) im Vergleich zur Baseline. Der mFARS-Wert erhöhte sich für die auf Omaveloxolon umgestellte Population (*Delayed-Start* Omaveloxolon) im Mittel um 5,56 Punkte (SE = 0,958; 95 %-KI = [3,67; 7,44]). Die *Delayed-Start*- vs. *Early-Start*-Analyse zwischen den beiden Behandlungsarmen zeigte mit einer LS-Mean Differenz von -2,21 Punkten (SE = 1,367; 95 %-KI = [-4,90; 0,48]; p = 0,1069), dass die bereits länger mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen eine numerisch geringere Progression aufzeigen. Das Hedges'g lag bei -0,49 Punkten (95 %-KI = [-1,12; 0,13]). Der positive Behandlungseffekt durch den frühen Therapiebeginn mit Omaveloxolon bleibt entsprechend erhalten und wird von der 1 Jahr später beginnenden Omaveloxolon Therapiegruppe nicht mehr aufgeholt.

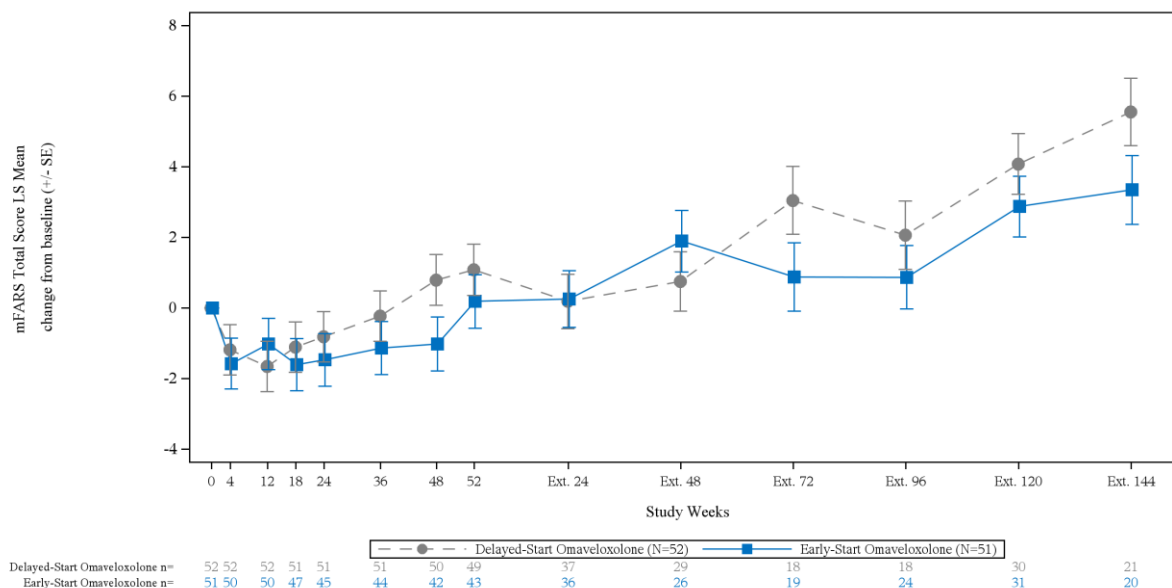


Abbildung 4-18: Verlaufskurve für die durchschnittliche absolute Veränderung in der mFARS im Vergleich zur Baseline der ITT-Population aus der OLE-Phase mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“ der FAS-Population, gemessen anhand der mFARS aus RCT+OLE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt mFARS	Gesamtskalenwert der mFARS	
	<i>Delayed-Start Omaveloxolon</i> N = 42	<i>Early-Start Omaveloxolon</i> N = 40
Baseline		
n	42	40
Mittelwert (SD)	38,77 (11,026)	40,94 (10,393)
Woche 144		
n	15	17
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE) 95 %-KI	5,60 (1,058) 3,52; 7,68	3,02 (1,006) 1,04; 5,00
LS-Mean Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert	-2,58 (1,468) -5,47; 0,31 0,0796	
Hedges' g ^a 95 %-KI	-0,60 -1,31; 0,10	
a: Die LS-Mean Differenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und das Hedges'g wurden mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der Kovariate „Baseline mFARS-Wert“ sowie der fixen kategorialen Faktoren: Behandlungsgruppe, Zeit, Studienzentrum, Vorliegen eines schweren Pes cavus, die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeit sowie die Interaktion zwischen mFARS-Wert zu Baseline und Zeit. Intraindividuelle Fehler wurden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert. Das MMRM-Modell verwendet eine Toeplitz-Kovarianzstruktur.		

Erhebungszeitpunkt mFARS	Gesamtskalenwert der mFARS	
	<i>Delayed-Start</i> Omaveloxolon N = 42	<i>Early-Start</i> Omaveloxolon N = 40
Die FAS-Population umfasst alle Patient*innen ohne schweren Pes cavus, die mindestens eine Erhebung nach der Baseline haben. Quelle: [102] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Die *a priori* definierte FAS-Population schließt alle Patient*innen aus, welche an der Fußdeformität Pes cavus leiden (19,4 % der ITT). Diese Fußdeformität kann insbesondere in den Subskalen „Lower Limb Coordination“ und „Upright Stability“ zu methodischen Problemen bei der Erhebung des mFARS führen, welche das Ergebnis verzerren können. Für eine unverzerrte Einschätzung des Behandlungseffekts werden daher die aussagekräftigeren Ergebnisse der FAS-Population zusätzlich nachfolgend gezeigt.

In Woche 144 der MOXie OLE erhöhte sich der mFARS-Wert für die durchgängig mit Omaveloxolon therapierte Population (*Early-Start* Omaveloxolon) um durchschnittliche 3,02 Punkte (SE = 1,006; 95 %-KI = [1,04; 5,00]) im Vergleich zur Baseline. Der mFARS-Wert erhöhte sich für die auf Omaveloxolon umgestellte Population (*Delayed-Start* Omaveloxolon) im Mittel um 5,60 Punkte (SE = 1,058; 95 %-KI = [3,52; 7,68]). Die *Delayed-Start*- vs. *Early-Start*-Analyse zwischen den beiden Behandlungsarmen zeigte mit einer LS-Mean Differenz von -2,58 Punkten (SE = 1,468; 95 %-KI = [-5,47; 0,31]; p = 0,0796), dass die bereits länger mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen eine numerisch geringere Progression aufzeigen. Das Hedges'g lag bei -0,60 Punkten (95 %-KI = [-1,31; 0,10]).

Patient*innen, welche die Studie MOXie Teil 2 in der Placebo-Gruppe durchliefen (*Delayed-Start*), konnten trotz anschließender Umstellung auf Omaveloxolon den erreichten Behandlungseffekt der kontinuierlich mit Omaveloxolon therapierten Patient*innen (*Early-Start*) über den gesamten Studienzeitraum der MOXie OLE (144 Wochen) nicht aufholen (s. Tabelle 4-76) [19].

Verlaufswerte der dargestellten Analysen sind in den AMNOG-Analysen zum Studienbericht dargestellt [102].

Krankheitsschwere (mFARS) – Responderanalyse

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“, gemessen anhand des Anteils an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) aus RCT+OLE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt mFARS	<i>Delayed-Start</i> Omaveloxolon N = 42	<i>Early-Start</i> Omaveloxolon N = 40	<i>Early-Start vs. Delayed-Start</i>			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
MOXIe OLE (ITT)						
Woche 144 ^a	9/21 (42,9 %)	4/20 (20,0 %)	0,47 [0,18; 1,26]	0,34 [0,08; 1,37]	-0,23 [-0,50; 0,05]	0,1344
MOXIe OLE (FAS)						
Woche 144 ^a	7/15 (46,7 %)	3/17 (17,6 %)	0,38 [0,12; 1,21]	0,24 [0,05; 1,22]	-0,29 [-0,60; 0,02]	0,1006
Die FAS-Population umfasst alle Patient*innen ohne schweren Pes cavus, die mindestens eine Erhebung nach der Baseline haben. a: Das Responsekriterium für die <i>Delayed-Start</i>- vs. <i>Early-Start</i>-Analyse beträgt $\geq 7,0$ Punkte auf der mFARS, da die gesamte Beobachtungsdauer der Studienteilnehmer für diese Analyse 3,7 Jahre beträgt. (48 Wochen RCT + 4 Wochen Übergang + 144 Wochen OLE = 196 Wochen = 3,7 Jahre). 3,7 Jahre x 1,9 Punkte pro Jahr = 7,0 Punkte. Quelle: [102] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Auf Basis einer umfassenden natürlichen Verlaufskohorte lässt sich der kontinuierliche Krankheitsfortschritt der FA quantifizieren: Gemessen am mFARS-Score schreiten die körperlichen und motorischen Einschränkungen um durchschnittlich 1,9 Punkte pro Jahr voran [36]. Eine Verlangsamung dieses natürlichen Krankheitsfortschritts ist dementsprechend ein patientenrelevantes therapeutisches Ziel. Eine Responderanalyse zum Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) in der mFARS ist in Tabelle 4-22 zu Woche 48 für die ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig, (MOXIe Teil 2) dargestellt. Für die *Early-Start*- vs. *Delayed-Start*-Analyse wurde ein analoges Response-Kriterium von 7 Punkten zu Woche 144 bestimmt, die Ergebnisse sind für die ITT-Population und die FAS-Population in Tabelle 4-77 dargestellt.

Die *a priori* definierte FAS-Population schließt alle Patient*innen aus, welche an der Fußdeformität Pes cavus leiden (19,4 % der ITT). Diese Fußdeformität kann insbesondere in den Subskalen „Lower Limb Coordination“ und „Upright Stability“ zu methodischen Problemen bei der Erhebung des mFARS führen, welche das Ergebnis verzerren können. Für eine unverzerrte Einschätzung des Behandlungseffekts werden daher die aussagekräftigeren Ergebnisse der FAS-Population zusätzlich dargestellt. Ergebnisse zugunsten von Omaveloxolon zeigen sich durch eine Verringerung des Anteils an Patient*innen mit einer im Kontrollarm zu erwartenden natürlichen Progression um 1,9 Punkte.

In der ITT-Population betrug der Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) zu Woche 144 in der Gruppe, die durchgehend mit Omaveloxolon therapiert wurde, 20,0 %, während diese in der zuerst mit Placebo behandelten Gruppe bei 42,9 % lag. Hier liegt ein numerischer Vorteil im Omaveloxolon-Arm vor (RR = 0,47; 95 %-KI = [0,18; 1,26], p = 0,1344).

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

Krankheitsschwere (mFARS) – Propensity Score Matching Analyse

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“, gemessen anhand der mFARS aus Propensity Matching Analyse mit RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt mFARS ^a	MOXIe Extension Population ^c N = 136			Matched FACOMS Population ^d N = 136			MOXIe Extension vs. Matched FACOMS ^b	
	n	MW (SD)	CFB LS-Mean (SE)	n	MW (SD)	CFB LS-Mean (SE)	LS-Mean Differenz (SE)	p-Wert
MOXIe OLE Propensity Matching Analyse (Primary Pooled Population^e)								
Baseline	136	42,223 (12,6019)	-	136	41,030 (16,1017)	-	-	-
Jahr 1	133	-	0,015 (0,5556)	108	-	2,113 (0,5909)	-2,098 (0,8115)	0,0101
Jahr 2	102	-	1,179 (0,5949)	103	-	4,584 (0,5930)	-3,405 (0,8401)	<0,0001
Jahr 3	77	-	3,004 (0,6638)	83	-	6,611 (0,6459)	-3,607 (0,9263)	0,0001
a: Die mFARS-Erhebungen, welche am nächsten zu Jahr 1, 2 und 3 nach der Baseline-Erhebung lagen, wurden als Erhebungen zum jeweiligen Jahr angenommen [18]. b: Die LS-Mean Differenz (inklusive p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt. Hierbei wurden die Kovariaten Behandlungsgruppe, mFARS-Ausgangswert, Erhebungszeitpunkt sowie die Interaktionsterme zwischen Erhebungszeitpunkt und Ausgangswert, sowie zwischen Behandlungsgruppe und Erhebungszeitpunkt berücksichtigt. Die Eignung des Modells wurde mittels eingeschränkter maximaler Wahrscheinlichkeit mit einer Toeplitz-Kovarianzstruktur demonstriert (unter der Annahme, dass die Varianzen zu jedem Zeitpunkt unterschiedlich sind und dass Messungen, die zeitlich näher beieinander liegen, stärker korreliert sind als solche, die weiter auseinander liegen). c: Die MOXIe Extension Population entspricht der gepoolten Population aus Omav-Omav- und Placebo-Omav-Population. d: Die Matched FACOMS Population entspricht der Population des FACOMS Datasets, welche in einem 1:1-Verhältnis mithilfe des Propensity Score Matchings der MOXIe Extension als adäquate Vergleichskohorte zugeordnet wurde. e: Die Primary Pooled Population setzt sich zusammen aus der MOXIe Extension und der Matched FACOMS Population. Quelle: [37] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								

Die durchschnittlichen mFARS-Werte sind zur Baseline sowie für das erste, zweite und dritte Jahr für die MOXIe Extension Population und die Matched FACOMS Population (welche gemeinsam die Primary Pooled Population bilden) in Tabelle 4-78 dargestellt.

Wie in 4.2.5.6 beschrieben, handelt es sich bei der Propensity Score Matching Analyse der Krankheitsschwere um einen indirekten Vergleich der MOXIe Extension Population mit der natürlichen Verlaufskohorte aus der FACOM-Studie zum natürlichen Langzeitverlauf der FA [18].

In der MOXIe Extension Population betrug der durchschnittliche mFARS-Wert zur Baseline 42,223 (SD = 12,6019) und in der Matched FACOMS Population 41,030 (SD = 16,1017). Nach drei Jahren Behandlung mit Omaveloxolon in der MOXIe Extension Population lag die durchschnittliche Veränderung in der mFARS bei 3,004 Punkten (SD = 0,6638) im Vergleich zur Baseline. In der natürlichen Verlaufskohorte (=Matched FACOMS Population) betrug die durchschnittliche absolute Veränderung in der mFARS 6,611 Punkte (SD = 0,6459) im Vergleich zur Baseline. Damit zeigte sich unter der Behandlung mit Omaveloxolon mit einer LS-Mean Differenz von -2,098 Punkten (SE = 0,8115; $p = 0,0101$) nach einem Jahr, von -3,405 Punkten (SE = 0,8401; $p < 0,0001$) nach zwei Jahren und von -3,607 Punkten (SE = 0,9263; $p = 0,001$) nach drei Jahren eine konstante, statistisch signifikant geringere Progression im Vergleich zu der natürlichen Verlaufskohorte.

Die Ergebnisse der Propensity Score Matching Analyse zeigen, dass eine Omaveloxolon-Behandlung den Fortschritt der Erkrankung in Patient*innen mit FA in klinisch bedeutsamem Ausmaß verlangsamen kann und bestätigt so die Ergebnisse der Studie MOXIe Teil 2. Auf Grund des langsamen Krankheitsfortschritts profitieren die Patient*innen durch eine frühe Initiierung der Therapie über einen langen Behandlungszeitraum von dem positiven Behandlungseffekt von Omaveloxolon.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Beinfunktion (25 Foot Timed Walk Test) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-79: Operationalisierung des Endpunkts „Beinfunktion“, gemessen anhand T25-FWT

Studie	Operationalisierung
MOXIe OLE	Die Erhebung des Endpunktes erfolgte während der MOXIe OLE Analog zu Studie MOXIe Teil 2 an Tag 1 und Woche 24 der Extensionsphase sowie nachfolgend im Abstand von 24 Wochen bis Woche 144. <i>Early-Start- vs. Delayed-Start-Analyse</i> Die <i>Early-Start</i> -Gruppe umfasst die randomisierten Patient*innen, die in der Studie MOXIe Teil 2 Omaveloxolon erhalten haben und die Behandlung bis zum Ende der Studie MOXIe OLE fortgeführt haben. Die <i>Delayed-Start</i> -Gruppe wiederum umfasst alle

Studie	Operationalisierung
	Patient*innen, die während der initialen RCT-Phase auf die Behandlung mit Placebo randomisiert wurden und anschließend mit Start der OLE-Phase die Behandlung mit Omaveloxolon begonnen haben. Für die Analyse der Daten zur Visite in Woche 144 wurde ein Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) verwendet, unter Berücksichtigung der Kovariate „Baseline Reziproke der durchschnittlichen Laufzeit“ sowie der festen kategorialen Faktoren: Behandlungsgruppe, Zeit, Studienzentrum, Vorliegen eines Pes cavus, Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeit und Interaktion zwischen Baseline Reziproke der durchschnittlichen Laufzeit und Zeit. Fehler innerhalb eines Individuums werden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert. Für den Fall, dass das MMRM-Modell mit einer unstrukturierten Kovarianzstruktur nicht konvergiert, wird die Toeplitz-Kovarianzstruktur für die <i>Early-Start-</i> vs. <i>Delayed-Start-Analyse</i> verwendet. Der LS-Mittelwert der Differenz zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, wird zusammen mit einem 95 %-KI geschätzt. Das Hedges'g für die Woche 144 wurde auf Grundlage der LS-Mittelwertdifferenzen berechnet.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Beinfunktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOXie OLE	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der T25-FWT ist ein etabliertes Verfahren zur Erhebung der Beinfunktion von Patient*innen. Die Erhebung basiert auf einer objektiven Zeitmessung. Sowohl die Patient*innen als auch die Prüfarzte waren in der Studie MOXie Teil 2 bei der Erhebung verblindet.

Die Ergebnisse des Endpunkts wurden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen.

Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Es wurden keine weiteren Faktoren identifiziert, die zu Verzerrungen führen könnten, weshalb das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als gering eingestuft wird.

Im Anschluss an die Studie MOXIe Teil 2 wurde der Endpunkt „Beinfunktion“ während der einarmigen, offenen Extensionsstudie MOXIe OLE weiterhin für die ITT-Population erhoben. Patient*innen blieben während dieser Studie gegenüber der Behandlung, die sie während der vorangegangenen Studie MOXIe Teil 2 erhalten haben, verblindet. Dies macht eine Auswertung des Endpunktes über beide Studienabschnitte mittels *Delayed-Start-* vs. *Early-Start-Analyse* (Vorangegangene Placebo- vs. Omaveloxolon-Behandlung) ohne Beeinträchtigung des Verzerrungspotentials möglich.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Beinfunktion“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Beinfunktion“, gemessen anhand T25-FWT aus RCT+OLE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt T25-FWT	Reziproke gemessene Zeit des T25-FWT	
	<i>Delayed-Start</i> Omaveloxolon N = 52	<i>Early-Start</i> Omaveloxolon N = 51
Baseline		
n	47	45
Mittelwert (SD)	0,14 (0,063)	0,13 (0,067)
Woche 144		
n	15	16
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE) 95 %-KI	-0,04 (0,008) -0,06; -0,03	-0,05 (0,008) -0,07; -0,04
LS-Mean Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert	-0,01 (0,011) -0,03; 0,01 0,4198	
Hedges' g ^a 95 %-KI	-0,28 -0,99; 0,43	

Erhebungszeitpunkt T25-FWT	Reziproke gemessene Zeit des T25-FWT	
	<i>Delayed-Start Omaveloxolon</i> N = 52	<i>Early-Start Omaveloxolon</i> N = 51
a: Die LS-Mean Differenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und das Hedges'g wurden mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der Kovariate Baseline Reziproke der durchschnittlichen Laufzeit sowie der festen kategorialen Faktoren: Behandlungsgruppe, Zeit, Studienzentrum, Vorliegen eines Pes cavus, Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeit und Interaktion zwischen Baseline Reziproke der durchschnittlichen Laufzeit und Zeit. Intraindividuelle Fehler wurden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert. Das MMRM-Modell verwendet eine Toeplitz-Kovarianzstruktur. Quelle: [102] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt		

In Woche 144 der MOXIe OLE verringerte sich der Wert innerhalb der länger mit Omaveloxolon behandelten Patient*innengruppe zur Baseline um durchschnittlich 0,05 (SE = 0,008; 95 %-KI = [-0,07; -0,04]). Für Patient*innen, die eine kürzere Zeit mit Omaveloxolon behandelt wurden, um durchschnittlich 0,04 (SE = 0,008; 95 %-KI = [-0,06; -0,03]).

Verlaufswerte der dargestellten Analysen zum Endpunkt Beinfunktion (T25-FWT) inklusive der entsprechenden Abbildungen sind in Anhang 4-H dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3 Unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse (UE)“

Studie	Operationalisierung
MOXIe OLE	Der Endpunkt wird analog zur Studie MOXIe Teil 2 erhoben.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOXIe OLE	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie MOXIe Teil 2 erfolgt die Erhebung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ doppelt verblindet. Es wurden objektiv jegliche unerwünschten medizinischen Erscheinungen der Patient*innen als unerwünschtes Ereignis erfasst, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stand. Die Erhebung und Klassifikation der UE erfolgten auf Basis allgemein anerkannter internationaler Standards. Zudem wurden alle UE von einem unabhängigen DSMB geprüft und überwacht.

Die Analyse des Endpunkts erfolgt anhand der Safety Population, die definiert ist als alle in die Studie eingeschlossenen Patient*innen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments (Omaveloxolon oder Placebo) erhalten haben, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.

Die Ergebnisse des Endpunkts werden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, statistischem Analyseplan, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Die Beschreibung der unerwünschten Ereignisse ist transparent dargestellt und es werden adäquate statistische Verfahren verwendet, sodass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunkts bedingen würden.

Im Anschluss an die Studie MOXIe Teil 2 wurde der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ während der einarmigen, offenen Extensionsstudie MOXIe OLE weiterhin für die Safety-Population erhoben. Patient*innen blieben während dieser Studie gegenüber der Behandlung, die sie während der vorangegangenen Studie MOXIe Teil 2 erhalten haben, verblindet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse zur Sicherheit von Omaveloxolon bis zum jüngsten Datenschnitt der MOXIe OLE sind anhand der Inzidenz von unerwünschten sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in Anhang 4-K dargestellt.

Es traten im Verlauf der Studien MOXIe Teil 2 (RCT) und MOXIe OLE keine Todesfälle auf.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.3.2.1.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns werden für die weiteren Untersuchungen keine Subgruppenanalysen vorgelegt.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-84: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Publikation [Quelle]	Registereintrag [Quelle]	Studienbericht [Quelle]	sonstige Quellen
MOXIe Teil 2 (408-C-1402 Part 2)	Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIe Study) [91]	ClinicalTrials.gov: NCT02255435 [92] EU-CTR: 2015-002762-23 [93]	Studienbericht vom 05.11.2020 [21]	CTD 2.5 [99] CTD 2.7.3 [100] CTD 2.7.4 [101] SAP [23; 25]
MOXIe OLE (408-C-1402 / 1402 Extension)	Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's Ataxia: Delayed-Start Analysis of the MOXIe Extension [91]	ClinicalTrials.gov: NCT02255435 [92] EU-CTR: 2015-002762-23 [93]	Studienbericht vom 05.11.2020 [24] Sowie neuer Datenschnitt vom Datenschnitt vom 11. Mai 2023 (siehe Anhang 4-K)	
* Die Ergebnisse der Studie wurden in Form der eine <i>Early-</i> vs. <i>Delayed-Start</i> -Analyse (Daten aus MOXIe Teil 2 und MOXIe OLE) sowie im Rahmen einer PSM-Analyse gegen eine natürliche Verlaufskohorte zur				

Zulassung herangezogen. Es werden damit auch Daten der MOXIe Teil 2 hinzugezogen (siehe Abschnitt 4.3.1)

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Nutzenbewertung von Omaveloxolon wird die RCT MOXIe Teil 2 als bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen. Dabei entsprechen RCT gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV der Evidenzstufe Ib. Zusätzlich wird supportiv die MOXIe OLE-Studie inklusive der Auswertungen als *Propensity Score Matching*-Analyse gegenüber der Friedreich Ataxia Clinical Outcome Measures Study (FACOMS) Population und als *Early-Start- vs. Delayed-Start*-Analyse herangezogen [18; 19].

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß 5. Kapitel § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen. Die hierzu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind in Abschnitt 4.2.5.2.3 dargestellt. Eine genaue Beschreibung des Studiendesigns und der Patientencharakteristika ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Die Beurteilung der für die Nutzenbewertung relevanten Studie erfolgte anhand des CONSORT-Statements in Anhang 4-E. Die Beurteilung der Ergebnisse auf Studienebene und für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt sind in Anhang 4-F dokumentiert. Das Verzerrungspotenzial war sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene niedrig, die Studienqualität hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide und patientenrelevant.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Omaveloxolon (Skyclarys) ist zugelassen zur Behandlung der FA bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren. Durch die EU-Zulassung am 09.02.2024 konnte bereits die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität von Omaveloxolon belegt werden [20; 26; 27].

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

In der Studie MOXie Teil 2 waren jeweils 10 Patient*innen mit schwerem Pes cavus pro Behandlungsarm eingeschlossen, bei welchen somit bereits eine irreversible, den Alltag und die Mobilität einschränkende Deformation eingetreten ist. In der dargestellten ITT-Population ohne schweren Pes cavus sind Patient*innen ausgeschlossen, welche an einer schweren Ausprägung dieser Fußdeformität leiden.

Ein schwerer Pes cavus kann bei der Erhebung der mFARS insbesondere in den Subskalen „Lower Limb Coordination“ und „Upright Stability“ zu methodischen Schwierigkeiten führen, welche das Ergebnis verzerren können. Für eine unverzerrte Einschätzung des Behandlungseffekts werden daher die Ergebnisse der ITT-Population unter Ausschluss der Patient*innen mit schwerem Pes cavus dargestellt. Die Darstellung der Population ohne schweren Pes cavus wurde *a priori* definiert und geschieht rein auf Basis der methodischen Eigenschaften. Auch in der Population ohne schweren Pes cavus liegen verschiedene mildere Stadien einer krankheitsspezifischen Fußdeformität vor, welche anhand verschiedener Röntgenbilder des Fußes für die Gesamtpopulation dokumentiert wurden und sich zwischen

den Armen im Median ähneln (siehe Tabelle 4-14). Die Population ohne schweren Pes cavus entspricht somit der Versorgungsrealität, da Pes cavus als Symptom der FA in seiner nicht schweren Ausprägung in dieser Population vertreten ist. Klinische Expert*innen in der Behandlung der FA bestätigen zudem, dass ein schwerer Pes cavus in der Praxis selten vorkommt, wobei Patienten mit frühem Krankheitsbeginn in der Kindheit und Jugend (early onset) häufiger betroffen sind als Erwachsene (late onset).

Von schwerem Pes cavus Betroffene weisen eine signifikante Verringerung ihrer Fuß-Belastungsfläche und einen erhöhten Druck im Bereich des Vorderfußes auf. Dementsprechend kann die Mobilität bei Patient*innen mit Pes cavus durch den anatomisch bedingten Nachteil einer reduzierten oder veränderten Auflagefläche beeinträchtigt werden [28; 29]. Es kommt außerdem bei schweren Ausprägungen vermehrt zu Fußschmerzen [30]. 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 [30]. Unter Rücksichtnahme methodischer Eigenschaften der mFARS wird der positive Effekt von Omaveloxolon unverzerrt in der Population ohne schweren Pes cavus beobachtet und in Langzeitdaten aus der MOXIe OLE für die gesamte Population bestätigt. Im Zusammenhang mit der Seltenheit der schweren Ausprägung des Pes cavus wird dieses Verfahren als adäquat angesehen.

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

Der graduelle Verlust der Gehfähigkeit, von minimal eingeschränktem Gang, über den Verlust des selbstständigen Gehens bis hin zu schwerer Beeinträchtigung und schließlich Rollstuhlnutzung kann über das Item E7 „Gait“ (Gang) der Subskala E (Upright Stability) der mFARS abgebildet werden [16; 31; 32]. Die Patientenrelevanz des selbstständigen Gehens ist vom G-BA bereits in vorherigen Verfahren benannt worden [15]. Außerdem wurde die mFARS (93-Punkte-Skala) in der ersten Nutzenbewertung von Omaveloxolon als validiert und patientenrelevant bewertet [33]. 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.

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

Der Baseline Gait-Score wurde in der Studie MOXIe Teil 2 als der Höchstwert aus dem Screening und dem Wert vor der Dosisgabe an Tag 1 bestimmt. Patient*innen mit höherem Gait-Score sind in ihrem Krankheitsverlauf bereits weiter fortgeschritten und werden mit hoher Wahrscheinlichkeit in den nächsten Jahren ihre Gehfähigkeit verlieren [34]. 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 Functional Disability Staging (FDS) gezeigt werden [12]. Damit repräsentiert die Gehfähigkeit eine valide Einschätzungsmöglichkeit des Schweregrades der vorliegenden FA-Erkrankung sowie der alltagsrelevanten Behinderung.

Der Zusammenhang von früherem Krankheitsbeginn, schneller Progression und damit auch einem früheren Verlust der selbstständigen Gehfähigkeit ist in zwei großen unabhängigen natürlichen Verlaufsstudien hinreichend belegt worden [12; 34; 35]. Die vorliegenden Baseline-Daten der MOXIe Teil 2 ermöglichen eine klare Einordnung der Krankheitslast aller Patient*innen anhand des Items „Gait“ aus der Erhebung der mFARS. Damit ist die Bestimmung der selbstständigen Gehfähigkeit eine geeignete, und klinisch leicht bestimmbare Eigenschaft, um eine Population mit besonderer Krankheitslast zu identifizieren.

Die für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse der Studie MOXIe Teil 2 sind in Tabelle 4-85 tabellarisch zusammengefasst. Die dargestellten Ergebnisse sind zudem im Anschluss textlich zusammengefasst und durch weitere Ergebnisse aus Abschnitt 4.3.1.3 sowie den Ergebnissen relevanter Langzeitdaten aus dem Abschnitt 4.3.2.3 ergänzt.

Tabelle 4-85: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien MOXIe Teil 2 – ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2)

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

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

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

Morbidität

Krankheitsschwere (mFARS, 93 Punkte)

Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS (93 Punkte)

Die mFARS zur Erhebung der Krankheitsschwere und entsprechend dem Krankheitsfortschritt der FA ist der zentrale Endpunkt zur Einschätzung des Behandlungseffekts von Omaveloxolon [31; 33]. Sie misst die körperliche Funktion von Patient*innen mittels verschiedener Funktionstests in den vier Domänen: Bulbäre Funktion, Koordination der oberen Extremitäten, Koordination der unteren Extremitäten und aufrechte Stabilität.

Auf der validierten Skala von 93 Punkten schreiten Betroffene im natürlichen Verlauf der FA jährlich durchschnittlich um 1,9 Punkte voran (mittlerer Progress über 5 Jahre und über alle Altersgruppen hinweg, erhoben in der FACOMS, siehe Abschnitt 4.2.5) [36].

Die durchschnittliche Zeitspanne bis zum Verlust des selbstständigen Gangs (ohne Mobilitätshilfen) beträgt etwa 8 Jahre ab dem Krankheitsbeginn, der Übergang zur Rollstuhlnutzung erfolgt in der Regel nach 11 bis 14 Jahren [2; 16]. Es handelt sich bei beiden Entwicklungen um klinische Meilensteine, welche durch eine Verschlechterung um jeweils einen Punkt im Item „Gait“ (E7) der Subdomäne „Upright Stability“ der mFARS abgebildet werden können [12]. Jegliche Verlangsamung der Progression gemessen mittels der mFARS stellt somit auch einen klinisch relevanten Nutzen dar, der zu einem längeren unabhängigen Leben führt [32]. Die mFARS (93-Punkte-Skala) wurde in der ersten Nutzenbewertung von Omaveloxolon als validiert und patientenrelevant bewertet [33].

In der Studie MOXIE Teil 2 waren jeweils 10 Patient*innen mit schwerem Pes cavus pro Behandlungsarm eingeschlossen, bei welchen somit bereits eine irreversible, den Alltag und die Mobilität einschränkende Deformation eingetreten ist. In der dargestellten ITT-Population ohne schweren Pes cavus sind Patient*innen ausgeschlossen, welche an einer schweren Ausprägung dieser Fußdeformität leiden.

Ein schwerer Pes cavus kann bei der Erhebung der mFARS insbesondere in den Subskalen „Lower Limb Coordination“ und „Upright Stability“ zu methodischen Schwierigkeiten führen, welche das Ergebnis verzerren können. Für eine unverzerrte Einschätzung des Behandlungseffekts werden daher die Ergebnisse der ITT-Population unter Ausschluss der Patient*innen mit schwerem Pes cavus dargestellt. Die Darstellung der Population ohne schweren Pes cavus wurde *a priori* definiert und geschieht rein auf Basis der methodischen Eigenschaften. Auch in der Population ohne schweren Pes cavus liegen verschiedene mildere Stadien einer krankheitsspezifischen Fußdeformität vor, welche anhand verschiedener Röntgenbilder des Fußes für die Gesamtpopulation dokumentiert wurden und sich zwischen den Armen im Median ähneln (siehe Tabelle 4-14). Die Population ohne schweren Pes cavus entspricht somit der Versorgungsrealität, da Pes cavus als Symptom der FA in seiner nicht schweren Ausprägung in dieser Population vertreten ist. Expert*innen in der Behandlung von FA bestätigen zudem, dass ein schwerer Pes cavus in der Praxis selten vorkommt, wobei

Patient*innen mit frühem Krankheitsbeginn in der Kindheit und Jugend häufiger betroffen sind als Erwachsene.

In der ITT-Population ohne schweren Pes cavus verringerte sich der mFARS-Wert zu Woche 48 bei Patient*innen, die noch selbstständig gehen können (Gait-Score ≤ 2) unter der Behandlung mit Omaveloxolon um durchschnittlich 0,73 Punkte (SE = 0,968; 95 %-KI = [-2,68; 1,22]). Unter der Behandlung mit Placebo erhöhte sich der mFARS-Wert im Mittel um 0,91 Punkte (SE = 0,871; 95 %-KI = [-0,85; 2,67]). Patient*innen, die eine Behandlung mit Omaveloxolon erhalten haben, zeigten nach 48 Wochen im Vergleich zur Baseline eine LSMD von -1,64 Punkten in der mFARS (SE = 1,332, 95 %-KI = [-4,32; 1,05], p-Wert = 0,2264, Hedges' g = -0,35, 95 %-KI = [-0,94; 0,24]). Es liegt also ein numerischer Vorteil und ein auf Basis des Ausmaßes der LSMD klinisch spürbarer, langsamerer Krankheitsprogress im Vergleich zum Kontrollarm vor, da eine Erhöhung um bereits einen Punkt auf der mFARS (=Verschlechterung der Symptome) eine bedeutsame Verschlechterung der Funktionalität der Patient*innen bedeutet. Eine Signifikanz des positiven Effektes von Omaveloxolon wird bei steigender Behandlungsdauer für die gesamte Patientenpopulation erwartet, inklusive der Patient*innen die noch selbstständig ohne Mobilitätshilfen gehfähig sind [19; 37; 38].

Unter Rücksichtnahme methodischer Eigenschaften der mFARS wird der positive Effekt von Omaveloxolon unverzerrt in der Population ohne schweren Pes cavus beobachtet.

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

Der durchschnittliche jährliche Progress von FA-Patient*innen beträgt 1,9 Punkte auf der mFARS (mittlerer Progress über 5 Jahre und über alle Altersgruppen hinweg, erhoben in der FACOMS, siehe Modul 3.2.1 und Abschnitt 4.2.5.2.3.2) [36]. Dieser evidenzbasierte Wert wurde *a priori* als Schwellenwert definiert, um die klinische Relevanz des Behandlungseffekts in der FA einschätzen zu können [21]. Als Responder gelten entsprechend jene Patient*innen, welche den mittleren natürlichen Progress von 1,9 Punkten auf der mFARS unterschreiten, also einen verlangsamten Krankheitsverlauf zeigen.

Im Jahr 2020 schlug das IQWiG eine generische MID von 15 % der Gesamtskala für alle derartigen skalenbasierten Fragebögen vor [39]. Die Anwendung und Praxistauglichkeit dieser generischen MID ist allerdings zum Nachweis eines Zusatznutzens bei sehr langsam progredienten Erkrankungen wie der FA ungeeignet, da der Krankheitsfortschritt neurodegenerativer Erkrankungen im Regelfall nicht mehr umgekehrt werden kann. Vielmehr liegt der Gewinn der entsprechenden Therapeutika darin, den Krankheitsprogress zu stoppen bzw. zu verlangsamen. Eine Extrapolation der durchschnittlichen Verschlechterung von 1,9 Punkten in der mFARS pro Jahr führt insgesamt erst bei einer Beobachtungsdauer von 7-8 Jahren zu einem klinisch relevanten Progress von über 15 % des Gesamtscores der mFARS (14 Punkte). Ein derartiger Zeitraum bis zur erstmaligen Anerkennung eines tatsächlich klinisch relevanten (therapeutischen) Effekts bei einer schwerwiegenden seltenen Erkrankung ist medizinisch nicht nachvollziehbar und im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie in

einem angemessenen Zeitraum nicht vertretbar, weshalb die Biogen GmbH für die Responderanalyse in der mFARS den Literatur-gestützten Wert von 1,9 Punkten der Skala heranzieht [36]. Die Relevanz des verlangsamenden Effektes einer spezifischen FA-Behandlung und des Schwellenwertes von 1,9 Punkten ist im Rahmen der mündlichen Anhörung zur ersten Nutzenbewertung von Omaveloxolon durch die klinischen Experten bestätigt worden [40].

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

Langzeitdaten der MOXIe OLE-Studie bestätigen den positiven Effekt von Omaveloxolon für die Gesamtpopulation

Im weiteren Verlauf der Behandlung zu Woche 144 betrug für die ITT-Population der Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) in der Gruppe, die durchgehend mit Omaveloxolon therapiert wurde, 20,0 %, während diese in der zuerst mit Placebo behandelten Gruppe bei 42,9 % lag. Hier liegt ein numerischer Vorteil für die früher beginnende Omaveloxolon-Therapiegruppe vor (RR = 0,47; 95 %-KI = 0,18; 1,26, p = 0,1344).

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

Diese Ergebnisse werden zusätzlich gestützt durch eine *Propensity Score Matching*-Analyse, bei der der Verlauf der Krankheitsschwere in der MOXIe Extension Population in einem indirekten Vergleich einer natürlichen Verlaufskohorte aus der FACOMS (Matched FACOMS Population) gegenübergestellt wurde. Vor dem Hintergrund des durchschnittlichen natürlichen jährlichen Progresses von 1,9 Punkten in der mFARS, zeigte sich mit einer LSMD von -3,61 Punkten (SE = 0,9263; p = 0,0001) nach 3 Jahren unter Behandlung mit

Omaveloxolon eine um 55 % verlangsamte Progression im Vergleich zu der natürlichen Verlaufskohorte. Demnach kommt es nach der beobachteten Stabilisierung des Krankheitsbildes im ersten Therapiejahr zu einer signifikanten Verlangsamung der Krankheitsprogression im Vergleich zum natürlichen Verlauf der mFARS-Entwicklung in der FACOMS. Des Weiteren wird, unter Anwendung eines multivariaten linearen Modells, und Berücksichtigung der relevanten Einflussfaktoren der FA, zusätzlich zu der möglichen Therapieabbruchrate unter Omaveloxolon, eine Verzögerung von 8,2 Jahren erwartet, bevor Patient*innen unter dauerhafter Therapie mit Omaveloxolon einen Wert von 70 in der mFARS erreichen, im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Krankheit [38].

In der Gesamtschau zeigt sich für die Erhebung der Krankheitsschwere, dass eine Behandlung mit Omaveloxolon den natürlichen Progress der Erkrankung signifikant und klinisch relevant verlangsamen kann. Dies bedeutet für die Patient*innen einen längeren Erhalt von entscheidenden Körperfunktionen wie der Fähigkeit zu gehen und zu stehen, manueller Koordinationsfähigkeit und den längeren Erhalt der funktionalen Selbstständigkeit. Unter Rücksichtnahme methodischer Eigenschaften der mFARS wird der positive Effekt von Omaveloxolon unverzerrt in der Population ohne schweren Pes cavus beobachtet und in Langzeitdaten aus der MOXie OLE für die gesamte Population bestätigt.

Für den Endpunkt mFARS liegt in der Patientenpopulation, welche noch selbstständig gehen kann ein numerischer Vorteil und ein auf Basis des Ausmaßes der LSMD von 1,64 Punkten klinisch spürbarer, langsamerer Krankheitsprogress im Vergleich zum Kontrollarm vor, da eine Erhöhung um bereits einen Punkt auf der mFARS (=Verschlechterung der Symptome) eine bedeutsame Verschlechterung der Funktionalität der Patient*innen bedeutet. Eine Signifikanz des positiven Effektes von Omaveloxolon wird bei steigender Behandlungsdauer für die gesamte Patientenpopulation erwartet, inklusive der Patient*innen die noch selbstständig ohne Mobilitätshilfen gehfähig sind [19; 37; 38]. Für die Population der Patient*innen, die noch selbstständig und noch ohne Mobilitätshilfen gehen können (Gait-Score ≤ 2), ergibt sich in der ITT-Population ohne schweren Pes cavus auf Grundlage der 1,64 Punkte LSMD in der mFARS (93 Punkte) der MOXie Teil 2 ein klinisch spürbarer Unterschied zugunsten von Omaveloxolon und damit ein **Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

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

Analog zu den Analysen der mFARS werden die Analysen der sekundären Endpunkte sowie der unerwünschten Ereignisse im Folgenden ebenfalls für die ITT ohne schweren Pes cavus für die Patient*innen dargestellt, die noch selbstständig gehen können (Gait-Score ≤ 2). Die Ergebnisse für die ITT-Population und der ITT-Population ohne schweren Pes cavus befinden sich in Anhang 4-H.

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

Unter der Behandlung mit Omaveloxolon im Vergleich zum Kontrollarm zeigte sich für die ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), nach 48 Wochen mit einer LS Mean-Differenz im FA-ADL Fragebogen von -0,83 Punkten (SE = 0,640; 95 %-KI = [-2,13; 0,47]; p = 0,2043; Hedges' g: -0,36; 95 %-KI: [-0,93; 0,22]) eine numerisch geringere Verschlechterung der Einschränkung in Alltagsaktivitäten als im Kontrollarm. Dies entspricht einer Krankheitsverlangsamung, die über das Ausmaß der zu erwartenden, natürlich fortschreitenden Einschränkungen des ADL von etwa 0,4 Punkten pro Jahr hinausgeht [21; 36].

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

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

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

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

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

Insgesamt 9 Patient*innen (40,9 %) zeigten eine Verbesserung im PGI-C unter der Behandlung mit Omaveloxolon zur Woche 48. Die entsprechende Anzahl der Patient*innen innerhalb des Kontrollarms lag bei 6 (23,1 %) (RR = 1,77; 95 %-KI = [0,75; 4,20]; p = 0,1935).

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

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

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

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Eine klinisch relevante Verschlechterung im PGI-C-Wert zeigten unter der Behandlung mit Omaveloxolon zur Woche 48 insgesamt 8 Patient*innen (36,4 %), während dieser Wert innerhalb des Kontrollarms bei 13 (50,0 %) Patient*innen lag (RR = 0,73; (95 %-KI = [0,37; 1,43]; p = 0,3539).

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

Weitere sekundäre Endpunkte

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

Dabei zeigte sich in der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, noch selbstständig gehfähig (Gait-Score ≤ 2), nach 48 Wochen bei den Endpunkten 9-HPT, T25-FWT, Häufigkeit von Stürzen und der SF-36 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Da die FA eine kontinuierlich, allerdings langsam voranschreitende Erkrankung ist, ist insbesondere im Rahmen vertretbarer kontrollierter klinischer Studien ein hoch spezifisches Erhebungsinstrument zum Nachweis des Behandlungseffekts notwendig. Mit weniger spezifischen Endpunkten kann entsprechend über den Studienzeitraum kein signifikanter Behandlungseffekt abgebildet werden, es zeigten sich jedoch teilweise numerische Vorteile für Omaveloxolon.

Sicherheit

Im klinischen Entwicklungsprogramm von Omaveloxolon wurde im Rahmen der Zulassung ein günstiges Sicherheits- und Tolerabilitätsprofil nachgewiesen [16]. Es wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Placebo-Arms im Vergleich zum Omaveloxolon-Arm hinsichtlich der Anzahl moderater unerwünschter Ereignisse beobachtet (18 (72 %) vs. 7 (27 %); RR: 2,67 [1,356; 5,272] p = 0,0046). In der Beobachtung der moderaten UE nach SOC nach MedDRA und PT nach MedDRA, die bei mindestens 10 % der Patient*innen auftauchten, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Gesamtrate der UE, den schweren UE, den schwerwiegenden UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Omaveloxolon-Arm und dem Kontrollarm.

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

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

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

Für die ITT zeigt sich in den Analysen des Auftretens von mindestens einem UE „innerhalb der ersten 12 Wochen nach Start der Behandlung“ und mindestens einem UE „nach 12 Wochen nach Start der Behandlung“, dass der statistisch signifikante Effekt nach 12 Wochen unter Behandlung nicht mehr zu sehen ist (Anhang 4-L, ≤ 12 Wochen nach Start RR = 1,18 [95 %-KI = 1,045; 1,331]; $p = 0,0073$; > 12 Wochen nach Start RR = 0,91; 95 %-KI = [0,780; 1,064]; $p = 0,2415$). Dies deckt sich mit der Einschätzung der EMA [20].

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

Von den Patient*innen mit einer beobachteten Erhöhung von AST/ALT-Werten ($n = 19$) führte dieses UE in einem Fall zu einem Abbruch der Studienmedikation. Die Erhöhungen in ALT/AST waren asymptomatisch und standen nicht in Verbindung mit einer Erhöhung des Gesamt-Bilirubins. Keine*r der Studienpatient*innen entsprach den Hy's law-Kriterien, die als grundsätzliche Risikoeinschätzung einer schweren Medikamenten-induzierten Leberschädigung dienen [41]. Die Überwachung der ALT/AST-Werte wird in der Fachinformation entsprechend festgelegt [26]. Durch eine engmaschige Überwachung der ALT/AST-Werte ist dieses unerwünschte Ereignis gut handhabbar und ermöglicht eine Weiterführung der Omaveloxolon-Therapie unter Einhaltung der zu beachtenden Grenzwerte.

Die vereinzelt vermehrt aufgetretenen UE im Omaveloxolon-Arm waren vorübergehend, gut behandelbar und wurden in keinem Fall als schwer oder schwerwiegend eingestuft. Zudem erfuhren die behandelten Patient*innen durch diese UE keine Verschlechterung der Lebensqualität, was anhand der in beiden Studienarmen stabil bleibenden Werte im SF-36 deutlich wird. Dies trifft auch auf die Patient*innen zu, die noch selbständig gehfähig sind, in denen zwar ein statistisch signifikanter Nachteil in moderaten UE zu sehen ist, welcher allerdings nach den ersten 12 Behandlungswochen abklingt und sich nicht in einem Nachteil in der Lebensqualität äußert. Der Anteil der UE-bedingten Therapieabbrüche war gering. Die Langzeitdaten aus der OLE bestätigen das akzeptable Sicherheitsprofil. Auch nach 144 Wochen Beobachtungszeit traten vorwiegend milde oder moderate Nebenwirkungen auf. Keines der schweren UE trat bei mehr als 2 Patient*innen auf oder führte zu einem Abbruch der

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Der Krankheitsfortschritt ist im Vergleich zu vielen anderen neurodegenerativen Erkrankungen zwar langsamer, jedoch unabwendbar. Um die Krankheitsschwere und den kontinuierlichen Progress der Betroffenen präzise und verlässlich zu bestimmen, wurde die mFARS als spezifische Skala für das Krankheitsbild der FA entwickelt. Auf dieser validierten Skala wurde ebenfalls der durchschnittliche, natürliche jährliche Progress quantifiziert [36]. Das natürliche jährliche Fortschreiten der Erkrankung wird signifikant und klinisch relevant verlangsamt. Bei Betrachtung der kontinuierlichen Veränderung des mFARS-Scores zeigte sich trotz des langsamen natürlichen Progresses bereits in der kontrollierten Studienphase ein Vorteil unter Omaveloxolon. Eine entsprechende Responderanalyse im Bezug zur durchschnittlichen natürlichen jährlichen Progression zeigte ebenfalls bereits nach 48 Wochen einen numerischen Vorteil für Omaveloxolon, sowie auch in der Gesamtpopulation (ITT) (Anhang 4-H).

Zusammenfassend kann bereits nach 48 Wochen ein numerischer, klinisch spürbarer Behandlungseffekt für Patient*innen gezeigt werden, die noch selbstständig und noch ohne Mobilitätshilfen gehen können (Gait-Score ≤ 2).

Für die Population der Patient*innen, die noch selbstständig und noch ohne Mobilitätshilfen gehen können (Gait-Score ≤ 2), ergibt sich in der ITT-Population ohne schweren Pes cavus auf Grundlage des Unterschied von 1,64 Punkten in der LSMD der mFARS (93 Punkte) der MOXIe Teil 2 ein klinisch spürbarer Unterschied zugunsten von Omaveloxolon und damit ein **Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Für die Gesamtpopulation werden diese Ergebnisse durch die Langzeitdaten der MOXIe OLE bestätigt

Die Ergebnisse der *Delayed-Start*- vs. *Early-Start*-Analyse aus der offenen Extensionsphase bestätigten, dass dieser positive Behandlungseffekt auch langfristig erhalten bleibt und von Patient*innen, die erst später mit Omaveloxolon behandelt werden, nicht mehr aufzuholen ist.

Auch die *Propensity Score Matching*-Analyse bestätigt den positiven Langzeiteffekt von Omaveloxolon. Vor dem Hintergrund des durchschnittlichen natürlichen jährlichen Progresses von 1,9 Punkten in der mFARS, zeigte sich mit einer LS Mean-Differenz von -3,61 Punkten (SE = 0,9263; $p = 0,0001$) nach 3 Jahren unter Behandlung mit Omaveloxolon eine um 55 % verlangsamte Progression im Vergleich zu der natürlichen Verlaufskohorte. Demnach kommt es nach der beobachteten Stabilisierung des

Krankheitsbildes im ersten Therapiejahr zu einer signifikanten Verlangsamung der Krankheitsprogression im Vergleich zum natürlichen Verlauf der mFARS-Entwicklung in der FACOMS. Für Patient*innen bedeutet eine Behandlung mit Omaveloxolon somit einen längeren Erhalt von entscheidenden Körperfunktionen wie der Fähigkeit zu gehen und zu stehen oder der manuellen Koordinationsfähigkeit. In Bezug auf die weiteren sekundären Endpunkte wird davon ausgegangen, dass aufgrund des langsamen Krankheitsfortschritts innerhalb der 48 Wochen kontrollierter Studienphase, einige nicht FA-spezifische Erhebungen bisher lediglich numerische Vorteile aufweisen. Ausgehend von der bestverfügbaren Langzeitevidenz aus der MOXIe OLE sowie der RCT MOXIe Teil 2, die zusammen eine Beobachtungszeit von 196 Wochen umfassen, und dem Vergleich zum natürlichen Verlauf der FA, wird der tatsächliche therapeutische Effekt und Zusatznutzen auf Basis der aktuellen Datenlage als **mindestens gering** für die Gesamtpopulation (inklusive der weniger schwer betroffenen Patient*innen [Gait-Score ≤ 2]) eingestuft. In der Gesamtschau der sicherheitsbezogenen Endpunkte zeigten sich in den zentralen Erhebungen zu Therapieabbrüchen und schwerwiegenden Nebenwirkungen keine signifikanten Nachteile durch die Behandlung mit Omaveloxolon. Die vereinzelt vermehrt aufgetretenen UE im Omaveloxolon-Arm waren vorübergehend und gut behandelbar.

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.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie	Mindestens gering
Patient*innen mit Friedreich-Ataxie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren, die noch selbstständig gehen können	Nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen

indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Im vorliegenden Dossier ist für den primären Endpunkt Krankheitsschwere (mFARS) supportiv ein indirekter Vergleich in Form einer *Propensity Score Matching*-Analyse dargestellt, bei der der Verlauf der Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS aus der MOXIe Extension Population in einem indirekten Vergleich einer natürlichen Verlaufskohorte aus der FACOM-Studie zum natürlichen Langzeitverlauf der FA (Matched FACOMS Population) gegenübergestellt wurde. Die angewendete Methodik ist unter 4.2.5.6 dargestellt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.1.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Bei der FA handelt es sich um eine langsam verlaufende, degenerative Erkrankung. Auch wenn die Krankheit 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; 49; 103; 104]. 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].

Die RCT MOXIe Teil 2 bildet den Verlauf der Erkrankung unter Behandlung mit Omaveloxolon bzw. Placebo über einen für chronische Erkrankungen adäquaten Zeitraum von 48 Wochen ab. Um für diese langsam verlaufende Erkrankung jedoch weitere Langzeitdaten zu erheben, wurden Patient*innen im Anschluss in die MOXIe OLE eingeschlossen und konnten für weitere 144 Wochen unter Omaveloxolon behandelt werden, es ergibt sich eine Beobachtungszeit von insgesamt 196 Wochen (entspricht 3,7 Jahren). Auf der Basis dieser Langzeitdaten konnte eine *Early- vs. Delayed-Start*-Analyse in Zusammenhang mit den RCT-Daten sowie ein indirekter Vergleich gegen die natürliche Verlaufskohorte der FACOMS durchgeführt werden. Gemeinsam bilden diese Auswertungen die bestverfügbare Langzeitevidenz in der Indikation FA.

Im Jahr 2020 schlug das IQWiG eine generische MID von 15 % der Gesamtskala für alle derartigen skalen-basierten Fragebögen vor [39]. Die Anwendung und Praxistauglichkeit dieser generischen MID ist allerdings zum Nachweis eines Zusatznutzens bei sehr langsam progredienten Erkrankungen wie der FA ungeeignet, da das Fortschreiten bei neurodegenerativen Erkrankungen im Regelfall nicht mehr umgekehrt werden kann, vielmehr

stoppen bzw. verlangsamen entsprechende Therapeutika den Progress. Eine Extrapolation der durchschnittlichen Verschlechterung von 1,9 Punkten in der mFARS pro Jahr führt insgesamt erst bei einer Beobachtungsdauer von 7-8 Jahren zu einem klinisch relevanten Progress von über 15 % des Gesamtscores der mFARS. Bei einer Krankheitsprogression von einem Punkt in der mFARS pro Jahr, wie sie für die MOXie relevanten Altersgruppen (16-40) beobachtet wurde, läge der notwendige Zeitaufwand einer klinischen Studie zur Erreichung der 15 %-Schwelle sogar bei ca. 15 Jahren. Ein derartiger Zeitraum bis zur erstmaligen Anerkennung eines tatsächlich klinisch relevanten (therapeutischen) Effekts bei einer schwerwiegenden seltenen Erkrankung ist medizinisch nicht nachvollziehbar und im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie in einem angemessenen Zeitraum nicht vertretbar.

Die MOXie OLE liefert, da eine RCT mit einer derartigen Laufzeit nicht in einem angemessenen Zeitraum vertretbar durchführbar ist, sehr gute Evidenz zur Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von Omaveloxolon in FA über 196 Wochen, also nahezu 4 Jahre (RCT+OLE). Im Rahmen dieser Studie konnten UE und klinische Tests zur Wirksamkeit zuverlässig und nachvollziehbar erhoben werden. Dieser Mehrwert wird aus Sicht der Biogen GmbH als relevant und aussagekräftig für die Nutzenbewertung eingestuft.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.2). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE)

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

(Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
 - Intervention
 - Kontrolle
 - Datenherkunft
 - verwendete Methodik
 - entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
 - Untersuchungen zur Robustheit
 - ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Reetz, K., Dogan, I., Hohenfeld, C., Didszun, C., Giunti, P., Mariotti, C., Durr, A., Boesch, S., Klopstock, T. & Rodríguez de Rivera Garrido, F. J. 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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, 103-117.
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. 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)).
16. European Medicines Agency (EMA) 2024. Omaveloxolon (Skyclarys™) EPAR - Public assessment report, Stand: 26.02.2024.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. European Medicines Agency (EMA) 2024. Omaveloxolon (Skyclarys™) EPAR Produktinformation, Stand: 04.03.2025.
 21. Reata Ireland Limited 2020. Clinical Study Report: A Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia.
 22. Reata Ireland Limited 2022. Clinical Study Protocol v12 (RTA 408 (Part 2)): A Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia.
 23. Reata Ireland Limited 2019. Statistical Analysis Plan v2 (408-C-1402 (Part 2)): A Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia.
 24. Reata Ireland Limited 2022. Interim Clinical Study Report (408-C-1402 (Extension)): A Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia.
 25. Reata Ireland Limited 2021. Statistical Analysis Plan (408-C-1402 (Extension)): A Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia.
 26. Biogen Netherlands B.V 2025. Fachinformation: Omaveloxolon (Skyclarys™) Stand: Februar 2025.
 27. 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.

28. Maring, J. R. & Croarkin, E. 2007. Presentation and progression of Friedreich ataxia and implications for physical therapist examination. *Physical therapy*, 87, 1687-96.
29. 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.
30. 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*.
31. 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.
32. 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.
33. 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).
34. Pandolfo, M. 2020. Neurologic outcomes in Friedreich ataxia: study of a single-site cohort. *Neurology Genetics*, 6, e415.
35. Reetz, K., Dogan, I., Hilgers, R.-D., Giunti, P., Parkinson, M. H., Mariotti, C., Nanetti, L., Durr, A., Ewenczyk, C. & Boesch, S. 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.
36. 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.
37. Lynch, D. R., Goldsberry, A., Rummey, C., Farmer, J., Boesch, S., Delatycki, M. B., Giunti, P., Hoyle, J. C., Mariotti, C., Mathews, K. D., Nachbauer, W., Perlman, S., Subramony, S. H., Wilmot, G., Zesiewicz, T., Weissfeld, L. & Meyer, C. 2023. Propensity matched comparison of omaveloxolone treatment to Friedreich ataxia natural history data. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 11, 4-16.
38. 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.

39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. Klinische Relevanz patientenberichteter Endpunkte: Neuer Schwellenwert erweist sich als praxistauglich [Online]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_27520.html [Zugriff am 28.07.2023].
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Wortprotokoll - Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V, hier: Omaveloxolon (D-1049), Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 22. Juli 2024 von 10:00 Uhr bis 10:40 Uhr.
41. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration 2009. Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2024. Arbeitspapier: Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal.
43. Friedman, L. S., Farmer, J. M., Perlman, S., Wilmot, G., Gomez, C. M., Bushara, K. O., Mathews, K. D., Subramony, S., Ashizawa, T. & Balcer, L. J. 2010. Measuring the rate of progression in Friedreich ataxia: implications for clinical trial design. *Movement Disorders*, 25, 426-32.
44. Rummey, C., Harding, I. H., Delatycki, M. B., Tai, G., Rezende, T. & Corben, L. A. 2022. Harmonizing results of ataxia rating scales: mFARS, SARA, and ICARS. *Annals of Clinical and Translational Neurology*.
45. Rummey, C., Zesiewicz, T. A., Perez-Lloret, S., Farmer, J. M., Pandolfo, M. & Lynch, D. R. 2020. Test-retest reliability of the Friedreich's ataxia rating scale. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 7, 1708-12.
46. Saccà, F., Puorro, G., Marsili, A., Antenora, A., Pane, C., Casali, C., Marcotulli, C., Defazio, G., Liuzzi, D. & Tatillo, C. 2016. Long-term effect of epoetin alfa on clinical and biochemical markers in friedreich ataxia. *Movement Disorders*, 31, 734-41.
47. Cook, A., Boesch, S., Heck, S., Brunt, E., Klockgether, T., Schöls, L., Schulz, A. & Giunti, P. 2019. Patient-reported outcomes in Friedreich's ataxia after withdrawal from idebenone. *Acta Neurologica Scandinavica*, 139, 533-9.
48. Zesiewicz, T., Salemi, J. L., Perlman, S., Sullivan, K. L., Shaw, J. D., Huang, Y., Isaacs, C., Gooch, C., Lynch, D. R. & Klein, M. B. 2018. Double-blind, randomized and controlled trial of EPI-743 in Friedreich's ataxia. *Neurodegenerative Disease Management*, 8, 233-42.
49. 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.

50. 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.
51. Corben, L. A., Lynch, D., Pandolfo, M., Schulz, J. B. & Delatycki, M. B. 2014. Consensus clinical management guidelines for Friedreich's ataxia. *Orphanet journal of rare diseases*, 9, 184.
52. Cook, A. & Giunti, P. 2017. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. *Br Med Bull*, 124, 19-30.
53. Zhang, S., Napierala, M. & Napierala, J. S. 2019. Therapeutic Prospects for Friedreich's Ataxia. *Trends Pharmacol Sci*, 40, 229-33.
54. de Silva, R., Greenfield, J., Cook, A., Bonney, H., Vallortigara, J., Hunt, B. & Giunti, P. 2019. Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. *Orphanet journal of rare diseases*, 14, 51.
55. 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.
56. Wilson, C. L., Fahey, M. C., Corben, L. A., Collins, V. R., Churchyard, A. J., Lamont, P. J. & Delatycki, M. B. 2007. Quality of life in Friedreich ataxia: what clinical, social and demographic factors are important? *Eur J Neurol*, 14, 1040-7.
57. Brandsema, J. F., Stephens, D., Hartley, J. & Yoon, G. 2010. Intermediate-dose idebenone and quality of life in Friedreich ataxia. *Pediatr Neurol*, 42, 338-42.
58. Di Prospero, N. A., Baker, A., Jeffries, N. & Fischbeck, K. H. 2007. Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 6, 878-86.
59. Ocana-Santero, G., Díaz-Nido, J. & Herranz-Martín, S. 2021. Future Prospects of Gene Therapy for Friedreich's Ataxia. *Int J Mol Sci*, 22.
60. Delatycki, M. B. & Bidichandani, S. I. 2019. Friedreich ataxia- pathogenesis and implications for therapies. *Neurobiol Dis*, 132, 104606.
61. Klockgether, T., Lüdtke, R., Kramer, B., Abele, M., Bürk, K., Schöls, L., Riess, O., Laccone, F., Boesch, S. & Lopes-Cendes, I. 1998. The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients. *Brain: a journal of neurology*, 121, 589-600.
62. Perrot, S. & Lantéri-Minet, M. 2019. Patients' global impression of change in the management of peripheral neuropathic pain: clinical relevance and correlations in daily practice. *European Journal of Pain*, 23, 1117-28.
63. Bjelic-Radisic, V., Ulrich, D., Hinterholzer, S., Reinstadler, E., Geiss, I., Aigmueller, T., Tamussino, K., Greimel, E., Trutnovsky, G. & Group, A. U. W. 2018. Psychometric

- properties and validation of two global impression questionnaires (PGI-S, PGI-I) for stress incontinence in a German-speaking female population. *Neuourology and Urodynamics*, 37, 1365-71.
64. Viktrup, L., Hayes, R. P., Wang, P. & Shen, W. 2012. Construct validation of patient global impression of severity (PGI-S) and improvement (PGI-I) questionnaires in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *BMC urology*, 12, 1-8.
65. Rampakakis, E., Ste-Marie, P. A., Sampalis, J. S., Karellis, A., Shir, Y. & Fitzcharles, M. A. 2015. Real-life assessment of the validity of patient global impression of change in fibromyalgia. *RMD Open*, 1, e000146.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. 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 – Opicapon.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Migalastat.
68. Feys, P., Lamers, I., Francis, G., Benedict, R., Phillips, G., LaRocca, N., Hudson, L. D. & Rudick, R. 2017. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 23, 711-20.
69. Hervault, M., Balto, J. M., Hubbard, E. A. & Motl, R. W. 2017. Reliability, precision, and clinically important change of the Nine-Hole Peg Test in individuals with multiple sclerosis. *Int J Rehabil Res*, 40, 91-3.
70. Proud, E. L., Miller, K. J., Bilney, B., Morris, M. E. & McGinley, J. L. 2020. Construct validity of the 9-Hole Peg Test and Purdue Pegboard Test in people with mild to moderately severe Parkinson's disease. *Physiotherapy*, 107, 202-8.
71. Cutellè, C., Rastelli, E., Gibellini, M., Greco, G., Frezza, E., Botta, A., Terracciano, C. & Massa, R. 2018. Validation of the Nine Hole Peg Test as a measure of dexterity in myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord*, 28, 947-51.
72. Lynch, D. R., Farmer, J. M., Tsou, A. Y., Perlman, S., Subramony, S. H., Gomez, C. M., Ashizawa, T., Wilmot, G. R., Wilson, R. B. & Balcer, L. J. 2006. Measuring Friedreich ataxia: complementary features of examination and performance measures. *Neurology*, 66, 1711-6.
73. Celgene GmbH 2020. Modul 4A: Erwachsene Patienten mit aktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose - Ozanimod (Zeposia®).
74. Motl, R. W., Cohen, J. A., Benedict, R., Phillips, G., LaRocca, N., Hudson, L. D., Rudick, R. & Consortium, M. S. O. A. 2017. Validity of the timed 25-foot walk as an

- ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 23, 704-10.
75. Kieseier, B. C. & Pozzilli, C. 2012. Assessing walking disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 18, 914-24.
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Cannabidiol – AWG B.
77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Omaveloxolon.
78. Ware Jr, J. E., Kosinski, M. & Keller, S. D. 1996. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical care*, 220-33.
79. Ware Jr, J. E. & Sherbourne, C. D. 1992. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*, 473-83.
80. McHorney, C. A., Ware John, J. & ANASTASIAE, R. 1993. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Medical care*, 31, 247-63.
81. Costabile, T., Capretti, V., Abate, F., Liguori, A., Paciello, F., Pane, C., De Rosa, A., Peluso, S., De Michele, G., Filla, A. & Saccà, F. 2018. Emotion Recognition and Psychological Comorbidity in Friedreich's Ataxia. *Cerebellum*, 17, 336-45.
82. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. 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 - Siltuximab.
83. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. 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 – Guselkumab.
84. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2023. Ataxien des Erwachsenenalters. *AWMF online*, AWMF-Registernummer: 030/031.
85. Fogel, B. L. & Perlman, S. 2007. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *The Lancet Neurology*, 6, 245-57.
86. Wallace, S. E. & Bird, T. D. 2018. Molecular genetic testing for hereditary ataxia: What every neurologist should know. *Neurology: Clinical Practice*, 8, 27-32.

87. 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, e683.
88. Schöls, L., Amoiridis, G., Przuntek, H., Frank, G., Epplen, J. T. & Epplen, C. 1997. Friedreich's ataxia. Revision of the phenotype according to molecular genetics. *Brain: a journal of neurology*, 120, 2131-40.
89. Lynch, D. R., Schadt, K., Kichula, E., McCormack, S. & Lin, K. Y. 2021. Friedreich ataxia: multidisciplinary clinical care. *Journal of multidisciplinary healthcare*, 1645-58.
90. Lynch, D. 2023. Correction to Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIe Study). *Ann Neurol*, 94, 1190.
91. 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.
92. ClinicalTrials.gov 2015. RTA 408 Capsules in Patients With Friedreich's Ataxia - MOXIe. *Nct02255435*. <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02255435>.
93. EUCTR 2016. A Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia. 2015-002762-23. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002762-23.
94. Biogen GmbH 2025. Statistische Zusatzanalysen der Studie MOXIe Teil 2 gemäß den Vorgaben des G-BA.
95. Lynch, D. R., Farmer, J., Hauser, L., Blair, I. A., Wang, Q. Q., Mesaros, C., Snyder, N., Boesch, S., Chin, M., Delatycki, M. B., Giunti, P., Goldsberry, A., Hoyle, C., McBride, M. G., Nachbauer, W., O'Grady, M., Perlman, S., Subramony, S. H., Wilmot, G. R., Zesiewicz, T. & Meyer, C. 2019. Safety, pharmacodynamics, and potential benefit of omaveloxolone in Friedreich ataxia. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 6, 15-26.
96. Bundesärztekammer (BÄK), K. B. K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftli- & chen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2019. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 3. [Stand: 21.08.2023].
97. Sertpoyraz, F. M., Tiftikcioglu, B. I., Baydan, F., Tuncay, B., Gunduz, N. E., Dikici, A. & Zorlu, Y. 2020. Relationship of Scoliosis with Pain and Respiratory Dysfunction in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Journal of Pediatric Neurology*, 18, 185-9.
98. Melão, A. 2018. Emotion Perception Seen to Be Impaired in Friedreich's Ataxia Patients, Study Finds, Stand: Juli 2018

99. Reata Ireland Limited 2023. Common Technical Document 2.5 Clinical Overview.
100. Reata Ireland Limited 2023. Common Technical Document 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy.
101. Reata Ireland Limited 2023. Common Technical Document 2.7.4 Summary of Clinical Safety.
102. Biogen GmbH 2024. Statistische Zusatzanalysen der Studie MOXIe OLE gemäß den Vorgaben des G-BA.
103. Bürk, K. 2017. Friedreich Ataxia: current status and future prospects. *Cerebellum & ataxias*, 4, 4.
104. Pousset, F., Legrand, L., Monin, M. L., Ewencyk, 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.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	16.04.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"omaveloxolone" [Supplementary Concept]	44
#2	Omaveloxolone[tiab] OR "RTA 408"[tiab] OR "RTA-408"[tiab] OR RTA408[tiab] OR Skyclarys[tiab]	109
#3	#1 OR #2	109
#4	"Friedreich Ataxia"[Mesh]	2901
#5	(Friedreich*[tiab] AND (Ataxia*[tiab] OR Disease[tiab]))	3717
#6	(Hereditary[tiab] AND Spinal[tiab] AND Scleros*[tiab])	292
#7	#4 OR #5 OR #6	4383
#9	#3 AND #7	47

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	16.04.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Nur Treffer der Kategorie [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Omaveloxolone:ti,ab,kw OR "RTA 408":ti,ab,kw OR "RTA-408":ti,ab,kw OR RTA408:ti,ab,kw OR Skyclarys:ti,ab,kw	24
#2	MeSH descriptor: [Friedreich Ataxia] explode all trees	99
#3	(Friedreich*:ti,ab,kw AND (Ataxia*:ti,ab,kw OR Disease:ti,ab,kw))	187
#4	(Hereditary:ti,ab,kw AND Spinal:ti,ab,kw AND Scleros*:ti,ab,kw)	1
#5	#2 OR #3 OR #4	188
#8	#1 AND #5	13

Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	13
Editorials	0
Special Collections	0
Clinical Answers	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	16.04.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	'omaveloxolone'/exp	226
#2	omaveloxolone:ti,ab,kw OR 'rta 408':ti,ab,kw OR 'rta-408':ti,ab,kw OR rta408:ti,ab,kw OR skylarys:ti,ab,kw	138
#3	#1 OR #2	238
#4	'friedreich ataxia'/exp	5676
#5	friedreich*:ti,ab,kw AND (ataxia*:ti,ab,kw OR disease:ti,ab,kw)	4758
#6	hereditary:ti,ab,kw AND spinal:ti,ab,kw AND scleros*:ti,ab,kw	383
#7	#4 OR #5 OR #6	6736
#8	#3 AND #7	99

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde die gleiche Suche wie für RCT verwendet, jedoch nach angepassten Kriterien (vergl. Tabelle 4-2) ausgewertet.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov
Datum der Suche	16.04.2025
Suchstrategie	Intervention: Omaveloxolone OR “RTA 408” OR “RTA-408” OR RTA408 OR Skyclarys Condition: Friedreich Ataxia Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	2

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.04.2025
Suchstrategie	(Omaveloxolone OR “RTA 408” OR “RTA-408” OR RTA408 OR Skyclarys) AND “Friedreich Ataxia”
Treffer	1

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde die gleiche Suche wie für RCT verwendet, jedoch nach angepassten Kriterien (vergl. Tabelle 4-2) ausgewertet.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
1	Lynch, D. R., Farmer, J., Hauser, L., Blair, I. A., Wang, Q. Q., Mesaros, C., Snyder, N., Boesch, S., Chin, M., Delatycki, M. B., Giunti, P., Goldsberry, A., Hoyle, C., McBride, M. G., Nachbauer, W., O'Grady, M., Perlman, S., Subramony, S. H., Wilmot, G. R., Zesiewicz, T. & Meyer, C. 2019. Safety, pharmacodynamics, and potential benefit of omaveloxolone in Friedreich ataxia. <i>Annals of Clinical and Translational Neurology</i> , 6, 15-26.	A6
2	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. <i>medRxiv</i> , 2022.08.12.22278684.	A5
3	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. <i>Movement disorders</i> , 38, 313-20.	A5
4	Lynch, D. R., Goldsberry, A., Rummey, C., Farmer, J., Boesch, S., Delatycki, M. B., Giunti, P., Hoyle, J. C., Mariotti, C., Mathews, K. D., Nachbauer, W., Perlman, S., Subramony, S. H., Wilmot, G., Zesiewicz, T., Weissfeld, L. & Meyer, C. 2023. Propensity matched comparison of omaveloxolone treatment to Friedreich ataxia natural history data. <i>Annals of Clinical and Translational Neurology</i> , 11, 4-16.	A5
5	Hendrix, S., Goldsberry, A., Meyer, C. & Lynch, D. 2023. Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's Ataxia: Post-Hoc Analysis Using Global Statistics Test to Strengthen Secondary Endpoint Analyses. <i>Neurology</i> , 100.	A7
6	Zaoui, P., Chin, M., Delatycki, M., Giunti, P., Goldsberry, A., Meyer, C., O'Grady, M., Perlman, S., Subramony, S. H., Zesiewicz, T. & Lynch, D. 2020. Kidney effects in the moxie trial: A study of omaveloxolone in patients with friedrich's ataxia. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> , 35, iii526.	A7
7	RTA 408 Capsules in Patients With Friedreich's Ataxia - MOXIe. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02255435 .	Duplikat zur Registerrecherche

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
1	Lynch, D. R., Farmer, J., Hauser, L., Blair, I. A., Wang, Q. Q., Mesaros, C., Snyder, N., Boesch, S., Chin, M., Delatycki, M. B., Giunti, P., Goldsberry, A., Hoyle, C., McBride, M. G., Nachbauer, W., O'Grady, M., Perlman, S., Subramony, S. H., Wilmot, G. R., Zesiewicz, T. & Meyer, C. 2019. Safety, pharmacodynamics, and potential benefit of omaveloxolone in Friedreich ataxia. <i>Annals of Clinical and Translational Neurology</i> , 6, 15-26.	A6
2	Hendrix, S., Goldsberry, A., Meyer, C. & Lynch, D. 2023. Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's Ataxia: Post-Hoc Analysis Using Global Statistics Test to Strengthen Secondary Endpoint Analyses. <i>Neurology</i> , 100.	A7
3	Zaoui, P., Chin, M., Delatycki, M., Giunti, P., Goldsberry, A., Meyer, C., O'Grady, M., Perlman, S., Subramony, S. H., Zesiewicz, T. & Lynch, D. 2020. Kidney effects in the moxie trial: A study of omaveloxolone in patients with friedrich's ataxia. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> , 35, iii526.	A7
4	RTA 408 Capsules in Patients With Friedreich's Ataxia - MOXIe. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02255435 .	Duplikat zur Registerrecherche

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
1	ClinicalTrials.gov. 2023. A Study of Omaveloxolone in Children With Friedreich's Ataxia. Nct06054893. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06054893	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
1	ClinicalTrials.gov. 2023. A Study of Omaveloxolone in Children With Friedreich's Ataxia. Nct06054893. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06054893	A1

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-87 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-87 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-87 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MOXIe Teil 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäre Zielsetzungen Bewertung der Veränderung des Scores auf der modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS) zu Woche 48 Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Omaveloxolon Weitere Zielsetzungen Bewertung der Veränderung der maximalen Belastbarkeit anhand Peak Work während des Maximal Exercise Tests zu Woche 48 Erhebung des Patient Global Impression of Change (PGI-C)-Scores zu Woche 48 Erhebung des Clinical Global Impression of Change (CGI-C)-Scores zu Woche 48 Bewertung der Verteilung der Veränderung im mFARS-Score zu Woche 48 Bewertung der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)-Score Bewertung der Veränderung der Feinmotorik der oberen Gliedmaßen anhand des Nine Hole Peg Tests (9-HPT) Bewertung der Beinfunktion anhand des Timed 25-Foot Walk Test (T25-FWT) Bewertung der Veränderung von Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten anhand des Friedreich Ataxia-Activities of Daily Living (FA-ADL)-Scores Bewertung der Häufigkeit von Stürzen Charakterisierung der Pharmakokinetik von Omaveloxolon und potenziellen Metaboliten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nach oraler Verabreichung von Omaveloxolon-Kapseln
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Parallelgruppenstudie im Zuteilungsverhältnis 1:1 mit 48-wöchiger randomisierter Behandlungsphase und einem anschließenden 4-wöchigen Follow-up
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das originale Studienprotokoll ist auf den 23. Juli 2014 datiert. Bis zum Zeitpunkt des Studienberichtes (CSR) vom 05. November 2020 wurde das Protokoll achtmal verändert. Die genauen Änderungen sind dem Abschnitt 9.8.1 des CSR zu entnehmen [21]. Alle Patient*innen in der Studie MOXIe Teil 2 wurden im Rahmen der Version 9 (Amendment 8) des Studienprotokolls in die Studie aufgenommen. Im Folgenden werden die für die Studie MOXIe Teil 2 relevanten Änderungen des Protokolls beschrieben. Amendment 1 (Version 2) (11. September 2014): Der primäre Endpunkt zur Bewertung der maximalen Leistung (Watt) wurde in die Bewertung der maximalen Belastbarkeit (Watt/kg) geändert. Die Stratifizierung der Patient*innen wurde entsprechend geändert. Die Erhebung des B-Typ natriuretischen Peptids (BNP) und des N-terminalen pro-BNP (NT-proBNP) wurde in den Untersuchungsplan aufgenommen, und es wurde eine Erklärung hinzugefügt, dass zwischen der BNP-Erhebung und dem Peak Work des Maximal Exercise Tests eine Zeitspanne liegen sollte, da körperliche Anstrengung den BNP-Spiegel beeinflussen kann. Es wurde eine Erklärung hinzugefügt, die klarstellt, dass ein Elektrokardiogramm (EKG) in Woche 2 für die Dosisescalation in Teil 1, nicht aber in Teil 2 erforderlich ist. Es wurde klargestellt, dass auch Patient*innen mit einer leichten bis mittelschweren Kardiomyopathie in die Studie aufgenommen werden können. Es wurde klargestellt, dass Patient*innen mit einem Krankenhausaufenthalt wegen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 5 Jahre aus der Studie ausgeschlossen sind. Es wurde eine Erklärung hinzugefügt, mit der die Ausschlusskriterien für Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) und Kreatin von 1,5× Upper Limit of Normal (ULN) auf 2× ULN geändert wurden, und es wurde außerdem festgelegt, dass Werte über diesem Schwellenwert zulässig sind, wenn sie auf eine Muskelverletzung zurückzuführen sind. Es wurde eine Erklärung abgegeben, um klarzustellen, dass die Patient*innen während der gesamten Studie täglich 3 Kapseln des Studienmedikaments einnehmen würden, eine aus jedem Behältnis. Neue Patientensets wurden ausgegeben, um sicherzustellen, dass 3 Kapseln, die entweder Omaveloxolon oder Placebo enthielten, verwendet wurden, um die vorgesehene Dosierung zu erreichen. Es wurde eine Erklärung hinzugefügt, die besagt, dass alle Patient*innen alle Flaschen und unbenutzten Tabletten bei den Visiten in den Wochen 4, 8 und 12 zurückgeben und bei den Visiten in den Wochen 4 und 8 eine neue Packung des Studienmedikaments erhalten würden. Es wurde klargestellt, dass Frauen, deren Fortpflanzungspotenzial nicht mithilfe einer Chemotherapie zerstört wurde, in die Definition von Patientinnen mit Kinderwunsch einbezogen werden. Es wurde präzisiert, dass zu den Methoden der Empfängnisverhütung auch die Sterilisation des Mannes gehören kann, sofern der vasktomierte Partner der einzige Partner der Patientin ist. Es wurde spezifiziert, welche Visiten außerhalb des Studienzentrums durch Hausbesuch einer Krankenschwester oder via Telefonkontakt durchgeführt werden konnten. Amendment 2 (Version 3) (13. Oktober 2014): Auf Empfehlung der Food and Drug Administration (FDA) wurde die Charakterisierung der Pharmakokinetik als ein Studienziel hinzugefügt. Daher wurden zusätzliche Änderungen am Protokoll vorgenommen, um die Tage der Probenahme zur

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Erhebung der Pharmakokinetik, den Zeitplan und die Handhabung der Proben zu klären. Es wurde klargestellt, dass der Maximal Exercise Test an Tagen, an denen mehrere Funktionsprüfungen vorgesehen sind, als erstes erhoben werden sollte. Die Ausschlusskriterien für AST, ALT und Kreatin wurden geändert und liegen nun bei einem Wert von 1,5× ULN anstelle von 2×ULN. Gemäß der FDA-Empfehlung wurden mäßige oder starke Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom P450 3A4 als ausgeschlossene Medikamente hinzugefügt, und es wurde eine Erklärung zum Ausschluss von Patient*innen mit klinisch signifikanten Lebererkrankungen hinzugefügt. Amendment 3 (Version 4) (12 Mai 2015): Teil 2 der Studie wurde dahingehend geändert, dass die beiden Dosen, die in Teil 2 verwendet werden sollten, aus Dosen ausgewählt wurden, die vom Data Safety Monitoring Board (DSMB) in Teil 1 genehmigt worden waren und auf einer Überprüfung der Daten aus Teil 1 durch den Sponsor beruhten. Das Kreatinkinase (CK)-Isoenzym (nur wenn die CK >ULN war) wurde als klinisch-chemische Bewertung hinzugefügt. Es wurde klargestellt, dass der Hämoglobin-A1c (HbA1c)-Wert zum Screening und in Woche 12 erhoben wird. Es wurde klargestellt, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die im Zusammenhang mit dem Studienmedikament gemeldet wurden, den Aufsichtsbehörden innerhalb der vorgeschriebenen Fristen gemeldet werden. Es wurde eine Erklärung hinzugefügt, die darauf hinweist, dass die in Teil 2 verwendeten Behandlungskits alle die gleiche Anzahl von Flaschen enthalten, um die Verblindung der Studie zu gewährleisten. Amendment 4 (Version 5) (29. September 2015): Es wurde eine Erklärung hinzugefügt, die besagt, dass in Teil 2 der Studie zwei Dosierungen verwendet werden und die Patient*innen im Verhältnis 1:1:1 zwischen niedrig dosiertem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Omaveloxolon, hoch dosiertem Omaveloxolon und Placebo randomisiert werden. Es wurde klargestellt, dass schwangere oder stillende Patientinnen ausgeschlossen sind. Es wurde die Aussage gestrichen, dass der T25-FWT nicht als Teil der mFARS durchgeführt wird. Es wurde ergänzt, dass die Verwendung von 50 mg-Kapseln zulässig ist. Amendment 5 (Version 6) (23. Mai 2016): Es wurden Ausführungen hinzugefügt, die Einzelheiten zu den Analysen der Sicherheit einschließlich der DSMB-Prüfung von unerwünschten Ereignissen (UE), Labordaten, Funktionsanalysen und Änderungen der Vitalparameter enthalten. Amendment 6 (Version 7) (13. April 2017): Es wurden Aussagen hinzugefügt, um die FA-ADL-Scores und die Häufigkeit von Stürzen als explorative Endpunkte in Teil 2 aufzunehmen und ihre Studienabläufe zu beschreiben. Teil 2 der Studie wurde auf eine Einzeldosis von 150 mg Omaveloxolon im Vergleich zu Placebo überarbeitet und auf eine Behandlungsdauer von 24 Wochen verlängert. Es wurden Aussagen hinzugefügt, die das Verfahren zur Klassifizierung des Pes cavus-Status beschreiben und die Auswahl der 150 mg-Dosis begründen. Die Aussagen über das allgemeine Studiendesign und die Dosierungsanweisungen wurden entsprechend geändert. Die Studie wurde dahingehend geändert, dass sie eine Langzeit-Beobachtungsphase zur Bewertung der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit vorsieht. Es wurde eine Erklärung hinzugefügt, wonach Patient*innen aus Teil 1 oder Teil 2 der Studie, die weiterhin die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, für die Verlängerungsstudie in Frage kommen. Es wurde klargestellt, dass es sich bei den Nebenwirkungen in Teil 2 um UE handelt, da es in Teil 2 keine Dosisescalation geben würde. Es wurde ein Hinweis hinzugefügt, mit dem die Gesamtzahl der in die Studie eingeschlossenen Patient*innen von 108 auf 172 erhöht wurde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Es wurde ergänzt, dass die Daten von Teil 2 vierteljährlich vom DSMB überprüft werden sollen. Es wurde eine Erklärung hinzugefügt, nach der Patient*innen mit einer hohen Variabilität der mFARS-Werte erneut gescreent werden. Es wurde angegeben, dass die Einschlusskriterien überarbeitet wurden, einschließlich der Anhebung der unteren Grenze des mFARS-Scores von ≥ 10 auf ≥ 20 und der Anforderung von zwei konsistenten mFARS-Scores für die Teilnahme. Der Zeitplan wurde um eine Übungs-mFARS-Erhebung ergänzt, um Patient*innen, die die Untersuchung noch nicht abgeschlossen hatten, damit vertraut zu machen. Ein Hinweis auf Niereninsuffizienz wurde aus den Ausschlusskriterien gestrichen, und der Ausschluss von Patient*innen mit einem Kreatininwert über dem 1,5x ULN wurde aufgehoben. Es wurde klargestellt, dass Echokardiogramme für die Eignung von Patient*innen bis zu 90 Tage vor dem ersten Tag erhoben werden könnten. Es wurde ergänzt, dass die Kriterien für einen dauerhaften Abbruch der Behandlung aufgrund einer Leberschädigung, die durch erhöhte ALT- oder AST-Werte angezeigt wird, beschrieben werden. Es wurde klargestellt, dass die Transaminasewerte anhand der Daten aus den planmäßigen Laborentnahmen während Teil 2 überwacht werden sollten und dass die Tests alle 72 bis 96 Stunden wiederholt werden sollten, bis die Werte wieder unter den 3-fachen ULN-Wert fallen oder bis der Patient aus der Studie ausscheidet. Es wurde klargestellt, dass ein Patient nicht mehr als 25 % der geplanten Gesamtzahl an Dosen versäumen darf, um die Compliance der Einnahme des Studienmedikaments zu gewährleisten. Es wurde klargestellt, wie Veränderungen der Peak Work und der Sauerstoffausnutzung während des Maximal Exercise Tests zu definieren sind. Es wurden Erklärungen hinzugefügt, um klarzustellen, dass die Veränderung des 9-HPT, des T25-FWT, der patientenberichteten Outcomes (PROs) und des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		ADL-Scores von Baseline bis Woche 24 analysiert werden. Außerdem wurde die Veränderung der Häufigkeit von Stürzen vom Screening bis zur Woche 24 analysiert. Es wurden Aussagen hinzugefügt, um klarzustellen, dass die Veränderung des neurologischen FARS-Scores, der mFARS, des Peak Work und des Sauerstoffverbrauchs während des Maximal Exercise Tests in den Wochen 4, 12, 18 und 24 untersucht werden sollte. Es wurde klargestellt, dass a priori geplante optionale Eingriffe zur Behandlung von Erkrankungen, die bereits vor der Aufnahme in die Studie bestanden, nicht als UE gemeldet werden sollten; wenn jedoch der geplante Eingriff aufgrund einer Verschlechterung des Zustands vorzeitig durchgeführt wurde, sollte die Erkrankung als UE gemeldet werden. Es wurde präzisiert, dass Teil 2 der Studie eine Power von über 80 % hatte, um Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu testen, und die Annahmen für diese Analyse wurden ebenfalls hinzugefügt. Es wurde eine Erklärung hinzugefügt, um klarzustellen, dass für jeden Teil der Studie separate statistische Analysepläne (SAP) geschrieben wurden. Es wurde präzisiert, dass die Wirkungsanalysen in Teil 1 und 2 der Studie mit Hilfe eines Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) durchgeführt werden sollten und dass alle bis zum Ende der Behandlung erhobenen Wirksamkeitsendpunkte in die primäre Analyse einfließen sollten. Amendment 7 (Version 8) (29. Juni 2017): Es wurde ergänzt, dass PGI-C und CGI-C in Woche 24 als sekundäre Endpunkte aufgenommen werden sollten, und es wurden Einzelheiten zu jeder Bewertung aufgenommen. Die Veränderung der mFARS-Scores in Woche 24 wurde ebenfalls als explorativer Endpunkt hinzugefügt. Es wurden Erläuterungen zu den Einzelheiten der Röntgenuntersuchung des Fußes und der Videoaufzeichnung des normalen Gehens und des T25-FWT hinzugefügt. Es wurde ergänzt, dass der Anteil der Patient*innen, die in den Wochen 12 und 24 auf

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der Grundlage des PGI-C und des CGI-C einen Behandlungserfolg aufwiesen, in die Wirksamkeitserhebung einbezogen werden sollte. Es wurde hinzugefügt, dass der Anteil der Patient*innen in Woche 24 mit einer mFARS-Veränderung gegenüber der Baseline bei oder unter den im SAP definierten Grenzwerten analysiert werden soll. Es wurde eine Klarstellung hinzugefügt, dass der SAP für multiple Vergleiche eine strenge Kontrolle des Typ-I-Fehlers beschreibt. Amendment 8 (Version 9) (17 August 2017): Teil 2 der Studie wurde von 24 auf 48 Wochen verlängert, und es wurden entsprechende erläuternde Aussagen zur Durchführung der Studie hinzugefügt.
4	Probanden / Patient*innen	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patient*innen	Einschlusskriterien - Patient*innen mit genetisch bestätigter Friedreich-Ataxie(FA) - Patient*innen, die einen mFARS-Score ≥ 20 und ≤ 80 aufwiesen. Der Durchschnitt der beiden mFARS-Scores, die beim Screening und an Tag 1 ermittelt wurden, mussten innerhalb eines zulässigen Bereichs liegen, und durften nicht mehr als 4,5 Punkte voneinander abweichen - Männlich oder weiblich und ≥ 16 Jahre und ≤ 40 Jahre alt - Patient*innen durften ihr Trainingsprogramm in den letzten 30 Tagen vor dem ersten Studientag nicht verändert haben und mussten bereit sein, dieses Trainingsprogramm während des Studienzeitraums beizubehalten - Patient*innen mussten in der Lage sein, den „Maximal Exercise Test“ durchzuführen - Patient*innen mit intakter Nierenfunktion, definiert als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² unter Verwendung der 4-Variablen-Formel der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) - Patient*innen, die eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≥ 40 % aufwiesen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(basierend auf einem Echokardiogramm, das beim Screening-Besuch oder innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening-Besuch durchgeführt wurde) - Patient*innen mussten in der Lage sein, Kapseln zu schlucken - Patient*innen mussten bereit und in der Lage sein, bei allen Aspekten des Protokolls zu kooperieren und diese einzuhalten - Patient*innen mussten medizinisch adäquat verhüten - Patient*innen, die die schriftliche Einwilligung nach Aufklärung zur Teilnahme an der Studie, die vom zuständigen Institutional Review Board (IRB) unterzeichnet hatten Ausschlusskriterien - Patient*innen mit unkontrolliertem Diabetes (HbA1c >11,0 %) - Patient*innen mit BNP-Wert >200 pg/ml - Patient*innen, die eine klinisch signifikante linksseitige Herzerkrankung und/oder eine klinisch signifikante Herzerkrankung in der Vorgeschichte hatten, mit Ausnahme einer leichten bis mittelschweren Kardiomyopathie im Zusammenhang mit FA, einschließlich, aber nicht beschränkt auf eine der folgenden Erkrankungen: ○ Patient*innen mit klinisch signifikanter angeborener oder erworbener Herzklappenerkrankung ○ Patient*innen, mit Herzbeutelverengung (basierend auf einem Echokardiogramm, das zum Screening oder innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening durchgeführt wurde) ○ Patient*innen, mit restriktiver oder kongestiver Kardiomyopathie (basierend auf einem Echokardiogramm, das zum Screening oder innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening durchgeführt wurde) ○ Patient*innen, die eine symptomatische Koronarerkrankung (früherer Myokardinfarkt, perkutane Koronarintervention, koronare Bypassoperation oder Angina pectoris) aufwiesen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Patient*innen, mit Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz in den letzten fünf Jahren ○ Herzinsuffizienz, definiert als New York Heart Association (NYHA)-Klasse >2 ○ Vorgeschichte von Vorhofflimmern ○ Instabile Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte - Patient*innen, die bekannte aktive Pilz-, Bakterien- und/oder Virusinfektionen, einschließlich des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder Hepatitis-Virus (B oder C) hatten - Patient*innen, die einen bekannten oder vermuteten aktiven Drogen- oder Alkoholmissbrauch nach dem Urteil des Prüfarztes aufwiesen - Patient*innen, die klinisch signifikante Anomalien in der klinischen Hämatologie oder Biochemie, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Erhöhungen der AST- oder ALT-Werte um mehr als das 1,5x ULN hatten. Werte über diesem Grenzwert waren zulässig, wenn sie auf eine Muskelverletzung zurückzuführen waren - Patient*innen, die abnormale Labortestwerte oder klinisch bedeutsame Vorerkrankungen hatten, die nach Ansicht des Prüfarztes bei Teilnahme an der Studie ein Risiko für den Patient*innen darstellten - Patient*innen, die innerhalb von 7 Tagen vor dem ersten Studientag eines der folgenden Medikamente eingenommen hatten oder die Einnahme eines dieser Medikamente während der Studienteilnahme planten: ○ Empfindliche Substrate für Cytochrom P450 2C8 oder 3A4 (z. B. Repaglinid, Midazolam, Sildenafil) ○ Mäßige oder starke Hemmstoffe oder Induktoren von Cytochrom P450 3A4 (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Ciprofloxacin, Grapefruitsaft) ○ Substrate für den p-Glykoprotein-Transporter (z. B. Ambrisentan, Digoxin) - Patient*innen mit einer klinisch signifikanten Lebererkrankung in der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Vorgeschichte (z. B. Fibrose, Zirrhose, Hepatitis) oder die beim Screening klinisch relevante Abweichungen in den Labortests aufwiesen, einschließlich einer der folgenden Punkte: ○ ALT und/oder AST >1,5x ULN, ○ Bilirubin >1,2x ULN, ○ alkalische Phosphatase (ALP) >2x ULN, ○ Albumin <Lower Limit of Normal (LLN) - Patient*innen, die innerhalb von 30 Tagen vor dem ersten Studientag an einer anderen klinischen Interventionsstudie teilgenommen hatten - Patient*innen mit einer kognitiven Beeinträchtigung, die die Fähigkeit zur Einhaltung der Studienverfahren beeinträchtigen könnte - Patient*innen, die nicht in der Lage waren, die Anforderungen des Studienprotokolls zu erfüllen oder nach Ansicht des Prüfarztes aus irgendeinem Grund für die Studie ungeeignet waren - Patient*innen, die innerhalb von 14 Tagen vor dem ersten Studientag antioxidative Präparate, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Idebenon, Coenzym Q10, Nikotinamid und Vitamin E, eingenommen hatten, welche über der empfohlenen Tagesdosis lagen, oder die Einnahme eines dieser Präparate während der Studienteilnahme planten - Patient*innen, die eine zuvor dokumentierte mitochondriale Atmungskettenerkrankung hatten - Patient*innen, die innerhalb der letzten 5 Jahre thromboembolische Ereignisse in der Vorgeschichte hatten - Patient*innen, die innerhalb von 30 Tagen vor dem 1. Studientag eine gerinnungshemmende Therapie erhalten hatten - Patient*innen, bei denen während der Studie eine chirurgische Behandlung wegen Skoliose oder Fußdeformität geplant war - Patient*innen, die innerhalb von 1 Monat vor dem Screening nach Einschätzung des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Prüfarztes signifikante aktuelle Selbstmordgedanken oder eine Vorgeschichte von Selbstmordversuchen hatten - Patientinnen, die schwanger waren oder stillten - Patient*innen, die an einer früheren Studie mit Omaveloxolon teilgenommen hatten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor Reata Pharmaceuticals, Inc. 5320 Legacy Drive Plano, TX 75024 United States Zentren Die Studie wurde an insgesamt 11 Studienzentren durchgeführt: 7 Zentren in den USA, 1 Studienzentrum in Australien, 1 Studienzentrum in Österreich, 1 Studienzentrum in Italien und 1 Studienzentrum in Großbritannien. Koordinator (Prüfarzt) Dr. David R. Lynch (Professor für Neurologie an der Universität von Pennsylvania) war der leitende Prüfarzt dieser Studie. Eine Liste der weiteren Prüfarzte ist in Appendix 16.1.4 des CSR zu finden. Datensicherheit Während der Studie monitorierte das unabhängige, entblindete DSMB monatlich die Sicherheitsdaten von Omaveloxolon und sprach, wenn angemessen, Empfehlungen aus. Das DSMB setzt sich auch externen klinischen Experten zusammen und wird von einem unabhängigen Statistikteam begleitet, welches Daten für das DSMB aufbereitete, aber keinen Einfluss auf den SAP hatte. Zentrallabor In der Studie wurde für die Analysen der klinischen Laborergebnisse (einschließlich chemischer-, hämatologischer- und Urinanalysen) ein klinisches Zentrallabor genutzt: Covance Central Laboratory Services 8211 SciCor Dr Indianapolis, IN 46214

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Omaveloxolon-Arm 1x täglich 3 Kapseln á 50 mg Omaveloxolon (SkyclarysTM) ($\approx$150 mg Omaveloxolon); oral eingenommen Kontrollarm 1x täglich 3 entsprechende Kapseln Placebo; oral eingenommen Begleitmedikation Patient*innen, die regelmäßig Medikamente einnahmen, sollten, soweit medizinisch vertretbar, während des gesamten Studienzeitraums dieselben Medikamente in denselben Dosierungen und Dosierungsschemata einnehmen (u. a. Antibiotika, Vitamine, Schmerzmedikation, Medikamente zur individuellen Behandlung von Begleitscheinungen, Verhütungsmittel); Patient*innen sollten ihr Trainingsprogramm während des gesamten Studienzeitraums beibehalten
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Endpunkte - Veränderung des mFARS-Scores zu Woche 48 - Sicherheit und Verträglichkeit von Omaveloxolon Weitere Endpunkte - Veränderung der maximalen Belastbarkeit anhand Peak Work während des Maximal Exercise Tests zu Woche 48 - PGI-C-Score zu Woche 48 - CGI-C-Scores zu Woche 48 - Verteilung der Veränderung im mFARS-Score zu Woche 48 - Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand SF-36-Score - Veränderung der Leistungsfähigkeit anhand des 9-HPT - Leistungsfähigkeit anhand des T25-FWT - Veränderung von Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten anhand des FA-ADL-Scores - Häufigkeit von Stürzen - Charakterisierung der Pharmakokinetik von Omaveloxolon und potenziellen Metaboliten nach oraler Verabreichung von Omaveloxolon-Kapseln

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Sonstige Aspekte zur Sicherstellung der Ergebnisqualität Um eine Variabilität zwischen Beobachtern zu vermeiden, wurden größtmögliche Anstrengungen unternommen, um sicherzustellen, dass dieselbe Person, die die initiale Baseline-Erhebung durchführte, alle nachfolgenden Bewertungen durchführte. Alle Untersuchungen fanden in der Klinik des Studienzentrums statt, mit Ausnahme der Untersuchungen für die Laborentnahme zum Screening, die von einer Krankenschwester bei Hausbesuchen (an geeigneten Orten und mit Genehmigung des Sponsors) hätten durchgeführt werden können, sowie der Untersuchungen für die Visiten 3 (Woche 1), 6 (Woche 8), 10 (Woche 30) und 12 (Woche 42), die per Telefonkontakt durchgeführt wurden. Um alle Patient*innen und Endpunkterheber mit der mFARS Untersuchung vertraut zu machen, wurde zu Beginn der Studie eine Übungs-mFARS Untersuchung durchgeführt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Der ursprüngliche SAP (Version 1.0) vom 16. Mai 2019 wurde zweimal geändert, namentlich in Version 1.1 vom 04. Juni 2019 und Version 2.0 vom 18. September 2019 (Appendix 16.1.9 des CSR). Ein Addendum zur Version 2.0 des SAP wurde am 9. Oktober 2019 fertiggestellt. Version 1.1 Geringfügige typografische Fehler im gesamten Dokument wurden korrigiert. Version 2.0 - Es wurde festgelegt, dass Patient*innen in der primären Wirksamkeitsanalyse mindestens eine Post-Baseline-Messung haben müssen. - Die Analyse der beiden wichtigsten sekundären Endpunkte wurde mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) durchgeführt und es wurde festgelegt, wie mit fehlenden Antworten umgegangen werden soll. - Es wurde eine Tipping-Point- und Kontroll-basierte multiple Imputation als Sensitivitätsanalyse für die primären und wichtigen sekundären Endpunkte hinzugefügt, um die Auswirkungen fehlender Daten zu bewerten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Hinzufügen von „Studienzentrum“ als Kovariate für die Analyse der primären und wichtiger sekundärer Endpunkte. - Es wurde eine Analyse der Wirksamkeit unter Verwendung der ITT-Population (All Randomized Population (ARP)) und der Pes cavus Population (PCP) zu deskriptiven Zwecken hinzugefügt. Die Analysen der ITT (ARP) enthalten schweren Pes cavus als Kovariate. - Es wurde eine Korrelation zwischen der Veränderung des mFARS-Scores und anderen Wirksamkeitsendpunkten in Woche 48 hergestellt. - Es wurde eine kategorische Zusammenfassung hinzugefügt, um die Anzahl der Patient*innen zu quantifizieren, die sich in Woche 48 bei allen Wirksamkeitsendpunkten zur Baseline verbessert haben. - Klarstellungen im gesamten Text.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Patient*innen mit schwerem Pes cavus Mit 80 Patient*innen im Stratum ohne schweren Pes cavus hat der Teil 2 der Studie eine Power von etwa 85 %, um den Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen in Bezug auf die Veränderung des mFARS-Scores zur Baseline in Woche 48 zu testen. Die Berechnung der Power, die auf einem MMRM basiert, geht von folgenden Annahmen aus: - 6 wiederholte Messungen (Wochen 4, 12, 18, 24, 36 und 48) mit einer symmetrischen Kovarianzstruktur - Die Korrelation ρ zwischen Beobachtungen zum selben Subjekt beträgt 0,6 - Zweiseitige Typ-I-Fehlerrate von 0,05 - Ein Unterschied von 2,0 Punkten zwischen der Veränderung der mFARS im Omaveloxolon-Arm und dem Kontrollarm - Standardabweichung (SD) der Veränderung des mFARS-Scores von 3,5 Punkten - Mindestens 76 Patient*innen verfügen über Post-Baseline-Werte und sind in der primären Analysepopulation enthalten Patient*innen mit schwerem Pes cavus Das Stratum mit schwerem Pes cavus mit 20 Patient*innen hat eine Power von ca. 35 %,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		um einen Unterschied von 2,0 Punkten in der Veränderung der mFARS zur Baseline zu erkennen, wenn man die Annahmen für die Gruppe ohne schweren Pes cavus zugrunde legt (d. h. SD=3,5, $\rho=0,6$). Da man davon ausgeht, dass die Aussagekraft dieses Strata zu gering ist, um zuverlässig einen Unterschied zwischen den Behandlungen festzustellen, werden die Daten aus diesem Stratum deskriptiv zusammengefasst.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für die Analyse der Studie MOXle Teil 2 war nur ein Datenschnitt nach Studienende vorgesehen. Obwohl der Sponsor beabsichtigte, die Studie abzuschließen, behielt er sich das Recht vor, die Studie jederzeit aus klinischen oder administrativen Gründen oder auf Verlangen der Aufsichtsbehörden abubrechen. Im Fall eines vorzeitigen Abbruchs der Studie wäre die gesamte Therapie im Rahmen der Studie abgebrochen worden, sodass der Prüfarzt für die Verschreibung jeder weiteren Therapie verantwortlich gewesen wäre. Zudem hatten die Patient*innen das Recht, jederzeit und aus beliebigen Gründen aus der Studie auszusteigen, ohne dass ihre medizinische Versorgung durch den Arzt oder in der Einrichtung beeinträchtigt wurde. Darüber hinaus konnte der Prüfarzt die Einnahme des Studienmedikaments bei Patient*innen stoppen oder die Patient*innen aus der Studie ausschließen. Die Gründe für das Ausscheiden einer Patient*in aus der Studie wurden im elektronischen Berichtsformular festgehalten. Gründe für den Abbruch der Studienbehandlung konnten unter anderem sein: - Auftreten eines UE oder einer Veränderung des Gesundheitszustandes, die den Prüfer dazu veranlasste, Bedenken hinsichtlich des Wohlergehens des Patient*in zu haben - Verstöße gegen das Protokoll - Administrative Gründe (z. B. Unfähigkeit zur Fortsetzung) - Abbruch der Studie durch den Sponsor - Freiwilliger Ausstieg aus der Studie - Schwangerschaft während der Studie - Entblindung des Prüfarztes Die Patient*innen wurden dauerhaft von der Einnahme des Studienmedikaments

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Ereignisse eintrat: - ALT oder AST >8× ULN - ALT oder AST >5× ULN für mehr als 2 Wochen - ALT oder AST >3× ULN und Gesamtbilirubin >2× ULN - ALT oder AST >3× ULN mit Auftreten von Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im rechten oberen Quadranten oder Druckempfindlichkeit, Fieber, Hautausschlag und/oder Eosinophilie (>5 %). Patient*innen, bei denen in Teil 1 oder Teil 2 die Einnahme des Studienmedikaments abgebrochen wurde, mussten alle Studienbesuche absolvieren und sich, wenn möglich, allen geplanten Studienuntersuchungen unterziehen. Zu den Gründen für die vorzeitige Beendigung der Studie oder des Standorts gehörten unter anderem folgende: - Administrative Gründe (z. B. Unfähigkeit, die Behandlung fortzusetzen, „Lost to Follow-up“) - Tod - Widerruf der Einwilligung Patient*innen, die die Studie aus jeglichem Grund abbrachen, durften zu keinem Zeitpunkt erneut mit dem Studienmedikament oder den Beurteilungen im Rahmen der Studie beginnen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz wurde mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wurde das Interactive Web Response System (IWRS) verwendet, welches jedem Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Studienteilnehmer wurden 1:1 entweder dem Omaveloxolon-Arm, oder dem Kontrollarm zugeteilt, wobei nach Pes cavus Status (schwerer Pes cavus oder kein schwerer Pes cavus) stratifiziert wurde.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax /	Es wurde das IWRS verwendet, das jedem Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Somit ist die adäquate

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patient*innen in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patient*innen den Gruppen zu?	Keine näheren Angaben. Die Randomisierung fand mittels IWRS statt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patient*innen und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Bei der Studie MOXIE Teil 2 handelt es sich um eine doppelt verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie (RCT), entsprechend waren a) die Patient*innen b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen sowie alle Laboratorien mit direkter Beteiligung an der Studie) sowie c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet. Die einzigen entblindeten Personen, waren die Betreuer des interaktiven Web-Response-Systems, das DSMB, ein unverblindetes Statistikteam, das die Daten für das DSMB bereitstellte und analysierte, sowie Sicherheitspersonal, dass nicht direkt an der Durchführung der Studie beteiligt war und den Auftrag hatte, unverblindete Daten wie erforderlich an die Zulassungsbehörden zu melden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Behältnisse des Studienmedikaments und das Erscheinungsbild der Kapseln für Omaveloxolon und das entsprechende Placebo waren identisch. Omaveloxolon-Kapseln Omaveloxolon, vorgelatinisierte Stärke, silikonisierte mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, in weiß-opaken Kapselhüllen der Größe 0, bestehend aus Hypromellose und Titandioxid Placebo-Kapseln Silikonisierte mikrokristalline Cellulose, vorgelatinisierte Stärke, Magnesiumstearat, in weiß-opaken Kapselhüllen der Größe 0, bestehend aus Hypromellose und Titandioxid

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	Allgemeine Darstellung Alle Analysen und Zusammenfassungen wurden mittels SAS® Version 9.3 (oder höher) erstellt. Die Analysen wurden für alle mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen im Vergleich mit allen Placebo-Patient*innen durchgeführt. Zusammenfassende Statistiken für beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline wurden für jeden randomisierten Behandlungsarm dargestellt. Für kategoriale Variablen wurden Häufigkeiten und prozentuale Anteile jeweils für die unterschiedlichen Behandlungsgruppen berechnet. Für kontinuierliche Variablen erfolgte die Analyse in Form von deskriptiven Statistiken (Anzahl (n), Mittelwert, Median, SD, Minimum und Maximum) ebenfalls jeweils für die unterschiedlichen Behandlungsgruppen. Zusätzlich wurden Post-Hoc Analysen durchgeführt, um den Anforderungen des G-BA an die Zusatznutzenbewertung zu entsprechen. Patientenpopulationen - ITT-Population (ITT): Alle Patient*innen, für die die mindestens ein Post-Baseline-Wert vorliegt, kategorisiert nach der jeweiligen randomisierten Behandlungsgruppe (unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten haben oder nicht). In den originalen Studiendokumenten wird diese Population als All Randomized Population (ARP) bezeichnet. - Full Analysis Set (FAS): Alle Patient*innen <u>ohne</u> schweren Pes cavus, für die die mindestens ein Post-Baseline-Wert vorliegt, kategorisiert nach der jeweiligen randomisierten Behandlungsgruppe (unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten haben oder nicht). - Pes cavus Population (PCP): Alle Patient*innen im Pes cavus Stratum, kategorisiert nach der jeweiligen randomisierten Behandlungsgruppe (unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten haben oder nicht).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Safety-Population: Alle randomisierten Patient*innen, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienintervention erhalten haben. Wirksamkeitsanalysen Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde für die FAS-Population durchgeführt. Zusätzlich wurden die Analysen als Sensitivitätsanalysen für die PCP, sowie für die ITT-Population (ARP) durchgeführt. Um das Intention to treat (ITT)-Prinzip zu erfüllen, wird im Dossier ausschließlich ITT-Population ergänzt durch Analysen der FAS-Population dargestellt. Alle weiteren Wirksamkeitsanalysen wurden sowohl für die ITT-Population (ARP) als auch für die FAS-Population durchgeführt. Sicherheitsanalysen Die Sicherheitsanalysen wurden für die Safety-Population durchgeführt, welche in der Studie MOXIe Teil 2 der ITT (ARP) entspricht.
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre Wirksamkeitsanalyse <i>mFARS</i> Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des mFARS-Scores zu Woche 48. Die mFARS-Scores der mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen wurden nach Woche 48 mit Placebo verglichen, wobei ein MMRM verwendet wurde, mit dem Standort (SITE) und der mFARS-Baseline (BASE_MFARS) als Kovariaten und den folgenden festen Faktoren: Behandlungsarm, Zeit, die Wechselwirkung zwischen Behandlung und Zeit und die Wechselwirkung zwischen Baseline und Zeit. Für die Analyse wurden die Visiten 4, 12, 18, 24, 36 und 48 verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix angenommen. Für den Fall, dass das MMRM-Modell mit einer unstrukturierten Kovarianzstruktur nicht konvergiert, wurden die Kovarianzstrukturen in folgender Reihenfolge ersetzt: 1. Heterogene Toeplitz-Kovarianzstruktur (unter der Annahme, dass die Varianzen zu den einzelnen Zeitpunkten unterschiedlich sind und dass Messungen, die zeitlich näher beieinander liegen, stärker korrelieren als Messungen, die weiter auseinander liegen).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		2. Toeplitz-Kovarianzstruktur (unter der Annahme, dass Messungen, die zeitlich näher beieinander liegen, stärker korrelieren als Messungen, die weiter auseinander liegen). 3. Autoregressive Kovarianzstruktur erster Ordnung (unter der Annahme, dass Messungen, die zeitlich näher beieinander liegen, stärker korrelieren als solche, die weiter auseinander liegen, aber stärker eingeschränkt sind als die Toeplitz-Struktur). 4. Compound Symmetry Kovarianzstruktur (unter der Annahme gleicher Korrelation für die Messungen einer Patient*in, unabhängig davon, wie weit sie zeitlich auseinander liegen). Bei der Berechnung des Stichprobenumfangs wurde eine compound symmetrische Kovarianzstruktur angenommen. Jede nachfolgende Kovarianzstruktur wird nur verwendet, wenn jede vorherige Kovarianzstruktur verwendet wurde und kein vorheriges Modell konvergiert. Für die primäre Analyse wurde der Unterschied zwischen Omaveloxolon und Placebo in Bezug auf die Veränderung des mFARS-Scores zur Baseline zusammen mit dem 95 %-Konfidenzintervall (KI) in Woche 48 geschätzt. Um den Anforderungen des G-BA zu entsprechen, wurde zudem der Anteil der Patient*innen mit einer klinisch relevanten Verbesserung/Verschlechterung analysiert, welcher auf Basis der publizierten Daten der Langzeitstudie FACOMS jährlich 1,9 Punkte auf der mFARS entspricht [36]. Für die statistische Analyse wurde ebenfalls mithilfe MMRM analysiert, wobei der mFARS-Score zur Baseline als Kovariate angenommen wurde. Zudem wurden der Behandlungsarm, der Erhebungszeitpunkt (Woche 4 bis 48), das Studienzentrum, Vorhandensein eines schweren Pes cavus, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt und die Interaktion zwischen Baseline mFARS-Score und Zeitpunkt als feste Faktoren angenommen. Fehler innerhalb einer Patient*in wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Außerdem wurden die einzelnen Subskalen der mFARS explorativ zu Woche 4, 12, 18, 24, 36 und 48 mithilfe des gleichen statistischen Modells analysiert, wie zuvor für den primären Wirksamkeitsendpunkt beschrieben. Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der der Anteil der Patient*innen mit einer Verbesserung/Verschlechterung zur Baseline (z. B. ≤ -1, ≤ -2, ≤ -3, ≤ -4, ≤ -5, ≤ -6, ≤ -7, ≤ -8 oder ≥ 1, ≥ 2, ≥ 3, ≥ 4, ≥ 5, ≥ 6, ≥ 7, ≥ 8 Punkte) berechnet wurde. Es wurde ein Diagramm der kumulativen Verteilung der mFARS-Veränderung im Vergleich zur Baseline in Woche 48 erstellt. Ein Kruskal-Wallis-Rangsummentest nach Behandlungsarm der Veränderung des mFARS-Scores zur Baseline in Woche 48 wurde verwendet, um einen Unterschied in der Verteilung der Veränderungen des mFARS-Scores in Woche 48 zwischen den Behandlungsarmen festzustellen. Eine Reihe von Sensitivitätsanalysen (einschließlich Tipping-Point-Sensitivitätsanalysen mit behandlungs- und kontrollbasierter Imputation sowie eine Sensitivitätsanalyse pro Protokoll) wurden einbezogen, um die Robustheit der Schlussfolgerungen der primären Wirksamkeitsanalyse zu testen und die Annahme des Missing at Random (MAR) zu untersuchen. Primäre Analyse der beiden wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte <i>PGI-C</i> Die primäre Analyse des PGI-C vergleicht die Verteilung der Reaktionen im Omaveloxolon-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm zu Woche 48 mit Hilfe einer ANCOVA, wobei der Behandlungsarm und der Standort als Kovariaten und der PGI-C-Score in Woche 48 als Ergebnis verwendet werden. <i>CGI-C</i> Die Anzahl der Patient*innen in jeder Kategorie wurde pro Visite für jeden Behandlungsarm aufgeschlüsselt. Der CGI-C wurde mithilfe der gleichen Methoden wie zuvor für den PGI-C spezifiziert, zu Woche 48 analysiert. Für die Endpunkte PGI-C und CGI-C wurde zusätzlich zur primären Analyse eine explorative Responderanalyse durchgeführt, in der der Anteil der Patient*innen der Kategorien (1) sehr

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		verbessert und (2) stark verbessert zu jeder Visite zusammengefasst wurden. Primäre Analyse der weiteren sekundären Endpunkte <i>9-HPT</i> Die durchschnittlich beobachtete Zeit zur Durchführung des Tests für jede Hand wurde zur Baseline und zu Woche 48 deskriptiv zusammengefasst. Zudem wurde die Veränderung zur Baseline in Woche 48 dargestellt. Es wurden sowohl die reziproken Werte (1/Sekunde) als auch die Pegs/Sekunde-Werte berechnet. Die primäre Analyse war die Veränderung der reziproken Zeitmessung der nicht dominanten Hand bei den mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patient*innen in Woche 48 mit MMRM-Analyse. Der Vergleich von Omaveloxolon mit Placebo wurde anhand der Differenz der adjustierten Mittelwerte und der 95 %-KI für die Differenz der Veränderungen zur Baseline bis Woche 48 geschätzt. Alle übrigen Analysen des 9-HPT wurden als explorativ klassifiziert, und der nominale p-Wert wurde für diese Analysen angegeben. Als explorative Analyse wurde für den Wirksamkeitsendpunkt 9-HPT zusätzlich zur primären Analyse die Ergebnisse der dominanten Hand sowie die Summe der dominanten und nicht-dominanten Hand zu Woche 24 und 48 dargestellt. Dafür wurde das gleiche statistische Modell verwendet, wie zuvor für die primäre Analyse beschrieben. <i>T25-FWT</i> Es wurde die durchschnittliche beobachtete Zeit bis zum Abschluss des T25-FWT zu Studienbeginn und in Woche 48 deskriptiv zusammengefasst. Die Veränderung zur Baseline des reziproken Zeitwerts (1/Sekunde) wurde pro Behandlungsarm zu Woche 48 zusammengefasst. Die primäre Analyse war die Veränderung des reziproken Zeitmaßes bei den mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patient*innen in Woche 48 unter Verwendung der MMRM-Analyse zur Baseline. Alle übrigen Analysen des T25-FWT wurden als explorativ klassifiziert, und der nominale p-Wert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wurde für diese Analysen angegeben: Die reziproken Zeitwerte (1/Sekunde) und die Fuß/Sekunden-Werte wurden ebenfalls zu jedem Zeitpunkt zusammen mit der Veränderung dieser Parameter im Vergleich zur Baseline zusammengefasst und es wurde eine Responderanalyse durchgeführt, in der der Anteil der Patient*innen mit einer Verbesserung zur Baseline (z. B. verringerte Zeit) analysiert wurde. <i>Frequency of Falls</i> Die Anzahl der Stürze vor und nach der Verabreichung des Studienmedikaments wurde angegeben. Der Mittelwert, Quartile (d. h. Median und 25. und 75. Perzentile) und KI der Gesamtzahl der Stürze pro Patient wurden deskriptiv pro Behandlungsarm zusammengefasst. Die Anzahl der Stürze je 12-wöchigem Expositionsintervall (d. h. Tag 1 bis Woche 12, Woche 12 bis Woche 24, Woche 24 bis Woche 36 und Woche 36 bis Woche 48) insgesamt und normalisiert nach Anzahl der Patient*innen pro Gruppe wurde ebenfalls deskriptiv zusammengefasst. Die primäre Analyse war der Vergleich der Gesamtzahl der Stürze nach Randomisierung, zusammengefasst durch die Berechnung der Inzidenzrate von Stürzen unter Verwendung eines Poisson-Modells. Der Vergleich mit Placebo wurde anhand des Poisson-Modells geschätzt, wobei der natürliche Logarithmus der Studiendauer (Tage) als Offset-Term einbezogen wurde; es wurden 95 %-KI der Inzidenzraten und die Differenz zwischen diesen Raten berechnet. <i>Peak Work des Maximal Exercise Testing</i> Die Veränderung der Peak Work in Watt/kg wurde mithilfe eines MMRM-Ansatzes analog zu der für den primären Wirksamkeitsendpunkt beschriebenen Methode analysiert (die Baseline Peak Work wurde durch die Baseline mFARS als Kovariate ersetzt und die Veränderung der Peak Work gegenüber der Baseline war das Ergebnis). Der Vergleich von Omaveloxolon mit Placebo wurde anhand der Differenz der adjustierten Mittelwerte und der 95 %-KI für die Veränderungen von Baseline bis Woche 48 geschätzt. Als explorative Analyse wurden die weiteren Parameter des Maximal Exercise Test für beide

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsarme deskriptiv erhoben. Für Parameter die im Ruhezustand sowie nach Belastung erhoben wurden, wurde zusätzlich die Veränderung vom Ruhezustand und zur Baseline analysiert. <i>FA-ADL</i> Die Anzahl der Patient*innen mit unbeantworteten FA-ADL-Fragen wurde dargestellt. Darüber hinaus wurden Zusammenfassungen zu jeder FA-ADL-Frage generiert. Es wurde ein MMRM mit der Veränderung der FA-ADL zur Baseline als Ergebnis und der FA-ADL zur Baseline, dem Behandlungsarm, der Visite, der Interaktion zwischen Behandlungsarm und Visite sowie der Interaktion zwischen FA-ADL zur Baseline und Visite als Kovariaten angepasst. Der Vergleich von Omaveloxolon mit Placebo wurde anhand der Differenz der adjustierten Mittelwerte und der 95 %-KI für die Differenz der Veränderungen von Baseline bis Woche 48 geschätzt. Um den Anforderungen des G-BA zu entsprechen, wurde zudem der Anteil der Patient*innen mit einer klinisch relevanten Verbesserung/Verschlechterung analysiert, welcher auf Basis der publizierten Daten der Langzeitstudie FACOMS jährlich 0,4 Punkte des FA-ADL entspricht [36]. Für die statistische Analyse wurde ebenfalls mithilfe MMRM analysiert, wobei der gesamt-FA-ADL-Score zur Baseline als Kovariate angenommen wurde. Zudem wurden der Behandlungsarm, der Erhebungszeitpunkt (Woche 24 und 48), das Studienzentrum, Vorhandensein eines schweren Pes cavus, die Interaktion zwischen Behandlung und behandlungszeitpunkt und die Interaktion zwischen Baseline des gesamt-FA-ADL-Scores und Erhebungszeitpunkt als feste Faktoren angenommen. Fehler innerhalb einer Patient*in wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert. Als explorative Analyse wurde zudem eine Responderanalyse durchgeführt, in der der Anteil der Patient*innen mit einer Verbesserung zur Baseline (z. B. einer Verringerung des FA-ADL-Scores) zu Woche 48 zusammengefasst wurden.

		Explorative Analysen der Wirksamkeitsendpunktendpunkte Für die Wirksamkeitsendpunkte wurden zusätzlich zu den zuvor genannten Analysen verschiedene explorative Analysen durchgeführt: Die Endpunkte mFARS, PGI-C, CGI-C, 9-HPT, T25-FWT, FA-ADL und Peak Work beim Maximal Exercise Test wurden zusätzlich zur Hauptanalyse nach Woche 48 zu früheren Studienzeitpunkten analysiert. Im vorliegenden Dossier werden nur die Analysen zu Woche 48 dargestellt, da es sich bei der FA um eine langsam progrediente Erkrankung handelt, weshalb den Progress der Erkrankung durch eine längere Beobachtungsdauer besser abgebildet werden kann. Zudem wurde zur Beschreibung der Beziehung zwischen den weiteren Wirksamkeitsendpunkten (PGI-C, CGI-C, 9-HPT, T25-FWT, FA-ADL und Peak Work beim Maximal Exercise Test) und dem primären Endpunkt die Korrelation zwischen dem Ansprechen auf und der Veränderung des mFARS-Scores zur Baseline in Woche 48 berechnet. Zusätzlich wurden als explorative Analyse alle primären, alle wichtigsten sekundären, alle sekundären und alle explorativen Endpunkte für die verschiedenen Studienpopulationen dargestellt. Dabei wurde bei Analyse der ITT (ARP) zusätzlich die Kovariate schwerer Pes cavus (ja/nein) verwendet. Analyse weiterer Wirksamkeitsendpunkte Zusammenfassende Statistiken und 95 %-KI für Behandlungsunterschiede wurden für alle explorativen Endpunkte wie folgt beschrieben. p-Werte wurden nur zu deskriptiven Zwecken angegeben. Sensitivitätsanalysen für explorative Endpunkte konnten gegebenenfalls durchgeführt werden. <i>Videoaufnahme des normalen Gehens</i> Gepaarte Videos des normalen Gehens zu Beginn der Studie bis Woche 24 und von Beginn bis Woche 48 (d. h. Ende der Behandlung) wurden von einem Bewegungsexperten anhand einer 7-Punkte-Likert-Skala bewertet, um einen CGI-C zu ermitteln. <i>SF-36</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Mental Component Summary (MCS) und die Physical Component Summary (PCS) des SF-36-Manuals wurden zu Studienbeginn und für Woche 48 zusammengefasst, ebenso wie die Veränderung zur Baseline je nach Behandlung. Niedrigere Werte bedeuten eine schlechtere Lebensqualität; eine positive Veränderung zur Baseline deutet also auf eine Verbesserung hin. Es gab zwei Bewertungen des SF-36 nach der Baseline Erhebung, eine in Woche 24 und eine in Woche 48. Es wurde ein MMRM mit der Veränderung zur Baseline als Outcome und Baseline MCS/PCS, Behandlungsarm, Visite, Interaktion zwischen Behandlungsarm pro Visite und Baseline MCS/PCS pro Visite als Kovariaten angewendet. Der Vergleich von Omaveloxolon mit Placebo wurde anhand der Differenz der adjustierten Mittelwerte und der 95 %-KI für die Differenz der Veränderungen von Baseline bis Woche 24 und von Baseline bis Woche 48 geschätzt.

12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen Für den primären Endpunkt wurden die folgenden Subgruppenanalysen durchgeführt, werden aber nicht separat im Dossier aufgeführt: - Alter (< 8 Jahre; ≥18 Jahre) - Geschlecht (weiblich; männlich) - Geographischer Ort (USA; andere) - Ethnischer Hintergrund (nicht-hispanisch/-lateinamerikanisch; hispanisch/-lateinamerikanisch) - Ethnizität (weiß; andere) - Anzahl der GAA-Trinukleotid-Repeat Expansionen ≥ 675 (ja/nein) Sensitivitätsanalysen Für die Studie MOXIe Teil 2 war eine Tipping Point Analyse, eine Kontrollbasierte multiple Imputation und eine Analyse der Per-Protocol-Population mittels des jeweils verwendeten MMRM- bzw. ANCOVA-Modells als Sensitivitätsanalyse für ausgewählte Endpunkte a priori vorgesehen, um die Robustheit der Ergebnisse der primären Analyse zu überprüfen: - Veränderung der Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS, - Patientenberichteter Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C, - Klinisch erhobener Gesundheitszustand gemessen anhand des CGI-C. Zusätzlich war für den Endpunkt Veränderung der Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS eine Behandlungsbasierte multiple Imputation a priori geplant. <i>Tipping Point Analyse</i> Die Tipping Point-Analyse wurde mithilfe einer multiplen Imputation in Kombination mittels MMRM durchgeführt, um zu überprüfen, wie viele schwerwiegende MAR-Abweichungen hintereinander erfolgen müssten, um die Ergebnisse der primären Analyse verwerfen zu müssen. <i>Kontrollbasierte multiple Imputation</i> Zur Durchführung der Sensitivitätsanalyse anhand einer kontrollbasierten multiplen Imputation in Kombination mit einem MMRM/ANCOVA, wurden alle fehlenden Werte zur Woche 48 mit Daten der Kontrollgruppe aus Woche 48 multipel imputiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Per-Protocol Analyse</i> Die Per-Protocol-Analyse wurde durchgeführt, indem für den jeweiligen Endpunkt die Per-Protocol-Population mithilfe des entsprechenden statistischen Modells (MMRM/ANCOVA) ausgewertet wurde. <i>Behandlungsbasierte multiple Imputation</i> Zur Durchführung der Sensitivitätsanalyse anhand einer behandlungsbasierten multiplen Imputation in Kombination mit einem MMRM/ANCOVA, wurden alle fehlenden Werte zu Woche 48 mit Daten der jeweilig randomisierten Behandlungsgruppe aus Woche 48 multipel imputiert.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Der Patientenfluss ist in Abbildung 4-19 dargestellt.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Insgesamt wurden 103 Patient*innen randomisiert (ARP). In den Omaveloxolon-Arm wurden 51 Studienteilnehmer randomisiert. In den Kontrollarm wurden 52 Studienteilnehmer randomisiert. b) Von den 103 Patient*innen, die randomisiert wurden, haben insgesamt 96 Patient*innen Studie bis zum Ende durchlaufen. c) Für die Wirksamkeitsanalysen wurde die ITT (ARP) herangezogen. Für die Sicherheitsanalysen wurde die Safety-Population herangezogen, welche ebenfalls 103 Patient*innen umfasst.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patient*innen nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Omaveloxolon-Arm Studie abgebrochen (n=6) - Einwilligung widerrufen (n=4) - Administrative Gründe (n=2) Kontrollarm Studie abgebrochen (n=1) - Einwilligung widerrufen (n=1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patient*innen und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 20. Oktober 2017 in die Studie aufgenommen. Der letzte Patient beendete die Studie am 31. Oktober 2019. Die Patient*innen wurden im Anschluss an die Studie in die derzeit fortlaufende Langzeit-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Beobachtungsstudie MOXIe OLE aufgenommen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie a priori geplant beendet. 6 Studienteilnehmer im Omaveloxolon-Arm und 1 Studienteilnehmer im Kontrollarm brachen die Studie vorzeitig ab.
a: nach CONSORT 2010. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MOXIe OLE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Langzeit Beobachtungsstudie MOXIe OLE ist es, die Behandlung mit Omaveloxolon im Rahmen eines Extended Access Programms anzubieten und gleichzeitig Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit zu erheben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Open-Label Extension (OLE) zu den Studien MOXIe Teil 1 & 2
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das originale Studienprotokoll ist auf den 23. Juli 2014 datiert. Bis zum Zeitpunkt des Studienberichtes (CSR) vom 11. Oktober 2022 wurde das Protokoll zehnmal verändert. Die genauen Änderungen sind dem Abschnitt 9.8.1 des CSR der Studie MOXIe Teil 2, sowie Tabelle 4-87 zu entnehmen [21]. Die Langzeit-Beobachtungsstudie MOXIe OLE wurde im Rahmen des 6. Amendments des Studienprotokolls der Studie MOXIe Teil 2 hinzugefügt. Alle Patient*innen in der Studie MOXIe OLE wurden im Rahmen der Version 7 (Amendment 6) des Studienprotokolls oder später in die Studie aufgenommen. Im Folgenden werden die für die Studie MOXIe OLE relevanten Änderungen des Protokolls, ab Amendment 6 beschrieben. Amendment 6 (Version 7) (13. April 2017): Es wurden Aussagen hinzugefügt, die das Verfahren zur Klassifizierung des Pes cavus-Status beschreiben und die Auswahl der 150 mg-Dosis begründen. Die Aussagen über das allgemeine Studiendesign und die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Dosierungsanweisungen wurden entsprechend geändert. Die Studie wurde dahingehend geändert, dass sie eine Langzeit-Beobachtungsphase zur Bewertung der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit vorsieht. Es wurde eine Erklärung hinzugefügt, wonach Patient*innen aus Teil 1 oder Teil 2 der Studie, die weiterhin die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, für die Verlängerungsstudie in Frage kommen. Es wurde ein Hinweis hinzugefügt, mit dem die Gesamtzahl der in die Studie eingeschlossenen Patient*innen von 108 auf 172 erhöht wurde. Es wurde eine Erklärung hinzugefügt, nach der Patient*innen mit einer hohen Variabilität des Scores auf der der Modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS) erneut gescreent werden. Es wurde ergänzt, dass die Kriterien für einen dauerhaften Abbruch der Behandlung aufgrund einer Leberschädigung, die durch erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT)- oder Aspartat-Aminotransferase (AST)-Werte angezeigt wird, beschrieben werden. Es wurde klargestellt, dass die Transaminasewerte anhand der Daten aus den planmäßigen Laborentnahmen während Teil 2 überwacht werden sollten und dass die Tests alle 72 bis 96 Stunden wiederholt werden sollten, bis die Werte wieder unter den 3-fachen Upper Limit of Normal (ULN)-Wert fallen oder bis der Patient aus der Studie ausscheidet. Es wurde klargestellt, dass a priori geplante optionale Eingriffe zur Behandlung von Erkrankungen, die bereits vor der Aufnahme in die Studie bestanden, nicht als unerwünschtes Ereignis (UE) gemeldet werden sollten; wenn jedoch der geplante Eingriff aufgrund einer Verschlechterung des Zustands vorzeitig durchgeführt wurde, sollte die Erkrankung als UE gemeldet werden. Es wurde eine Erklärung hinzugefügt, um klarzustellen, dass für jeden Teil der Studie separate statistische Analysepläne (SAP) geschrieben wurden. Amendment 7 (Version 8) (29. Juni 2017): Es wurde ergänzt, dass Patient Global Impression of Change (PGI-C) und Clinical Global Impression of Change (CGI-C) als

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Endpunkte aufgenommen werden sollten, und es wurden Einzelheiten zu jeder Bewertung aufgenommen. Amendment 8 (Version 9) (17 August 2017): Betraff nur Studie MOXie Teil 2 (siehe Tabelle 4-87). Amendment 9 (Version 10) (08 Mai 2020): Es wurde ein Appendix hinzugefügt, in dem Änderungen bei der Durchführung der Studie aufgrund der COVID-19-Pandemie beschrieben wurden. Es wurde präzisiert, was unter „erheblichen Protokollabweichungen“ für die Aufnahmekriterien in die Studie MOXie OLE zu verstehen ist. Die Klarstellung stand im Einklang mit dem Memorandum zur Protokollklärung vom 08. Oktober 2018. Es wurden Erklärungen zur Präzisierung der Größenmessung für Teilnehmende der Studie MOXie Teil 2 hinzugefügt, die an der Studie MOXie OLE teilnehmen. Diese Präzisierungen standen im Einklang mit dem am 18. Februar 2019 herausgegebenen Memorandum zur Klärung des Protokolls. Es wurden zusätzliche Erklärungen hinzugefügt, um das erneute Screening der Patient*innen in den jeweiligen Studienphasen des MOXie-Studienprogramms zu präzisieren. Diese Klarstellungen stehen im Einklang mit dem am 10. Juni 2019 veröffentlichten Memorandum zur Erläuterung des Protokolls. Amendment 10 (Version 11) (21 Juni 2021): Ergänzung des SAP um Untersuchungen im Bereich der klinischen Chemie, Hämatologie, Urinanalyse und -mikroskopie sowie B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) und N-terminales pro-BNP (NT-proBNP) in Woche 24 und bei jeder weiteren 24-wöchigen Visite und am Ende der Studie sowie Schwangerschaftstests wie angegeben. Ergänzung des Absatzes bezüglich der Inanspruchnahme des Zentrallabors und der Verfahren für die Inanspruchnahme lokaler Labors bei Bedarf.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ergänzung des Hinweises, dass jede Anstrengung unternommen werden sollte, um sicherzustellen, dass Patientenbeurteilungen vor Ort durchgeführt werden, dass aber, wenn dies nicht möglich ist, Hausbesuche akzeptabel sind; entsprechende Aktualisierungen des Anhangs COVID-19 Maßnahmen zur Risikominderung.
4	Probanden / Patient*innen	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patient*innen	Einschlusskriterien - Patient*innen mit intakter Nierenfunktion, definiert als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² unter Verwendung der 4-Variablen-Formel der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) - Patient*innen, die eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≥ 40 % aufwiesen (basierend auf einem Elektrokardiogramm (EKG), das zum Screening oder innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening-Besuch durchgeführt wurde) - Patient*innen mussten in der Lage sein, Kapseln zu schlucken - Patient*innen mussten bereit und in der Lage sein, bei allen Aspekten des Protokolls zu kooperieren und diese einzuhalten - Patient*innen mussten medizinisch adäquat verhüten - Patient*innen, die die schriftliche Einwilligung nach Aufklärung zur Teilnahme an der Studie, die vom zuständigen Institutional Review Board (IRB) unterzeichnet hatten - Patient*innen mussten zuvor an der Studie MOXIe Teil 1 oder 2 teilgenommen haben und durften keine großen Protokollverletzungen, welche nach Einschätzung des Prüfarztes die oder den betreffenden Patient*innen für die Teilnahme an der Studie ungeeignet machen, aufweisen. Bei Patient*innen im Vereinigten Königreich wurde zusätzlich eine Nutzen-Risiko-Bewertung durch den Prüfer für jeden an der Studie teilnehmenden Patient*innen durchgeführt. Ausschlusskriterien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Patient*innen mit unkontrolliertem Diabetes (Hämoglobin (Hb)-A1c >11,0 %) - Patient*innen mit einem BNP-Wert >200 pg/ml - Patient*innen, die eine klinisch signifikante linksseitige Herzerkrankung und/oder eine klinisch signifikante Herzerkrankung in der Vorgeschichte hatten, mit Ausnahme einer leichten bis mittelschweren Kardiomyopathie im Zusammenhang mit Friedreich-Ataxie (FA), einschließlich, aber nicht beschränkt auf eine der folgenden Erkrankungen: ○ Patient*innen mit klinisch signifikanter angeborener oder erworbener Herzklappenerkrankung ○ Patient*innen, mit Herzbeutelverengung (basierend auf einem Echokardiogramm, das zum Screening oder innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening durchgeführt wurde) ○ Patient*innen, mit restriktiver oder kongestiver Kardiomyopathie (basierend auf einem Echokardiogramm, das zum Screening oder innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening durchgeführt wurde) ○ Patient*innen, die eine symptomatische Koronarerkrankung (früherer Myokardinfarkt, perkutane Koronarintervention, koronare Bypassoperation oder Angina Pectoris) aufwiesen ○ Patient*innen, mit Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in den letzten fünf Jahren ○ Herzinsuffizienz, definiert als New York Heart Association (NYHA)-Klasse >2 ○ Vorgeschichte von Vorhofflimmern ○ Instabile Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte - Patient*innen, die bekannte aktive Pilz-, Bakterien- und/oder Virusinfektionen, einschließlich des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder Hepatitis-Virus (B oder C) hatten - Patient*innen, die nach Einschätzung des Prüfarztes einen bekannten oder vermuteten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		aktiven Drogen- oder Alkoholmissbrauch aufwiesen - Patient*innen, die klinisch signifikante Anomalien in der klinischen Hämatologie oder Biochemie, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Erhöhungen der AST- oder ALT-Werte um mehr als das 1,5x ULN hatten. Werte über diesem Grenzwert waren zulässig, wenn sie auf eine Muskelverletzung zurückzuführen waren - Patient*innen, die abnormale Labortestwerte oder klinisch bedeutsame Vorerkrankungen hatten, die nach Ansicht des Prüfarztes bei Teilnahme an der Studie ein Risiko für den Patient*innen darstellten - Patient*innen, die innerhalb von 7 Tagen vor dem ersten Studientag eines der folgenden Medikamente eingenommen hatten oder die Einnahme eines dieser Medikamente während der Studienteilnahme planten: ○ Empfindliche Substrate für Cytochrom P450 2C8 oder 3A4 (z. B. Repaglinid, Midazolam, Sildenafil) ○ Mäßige oder starke Hemmstoffe oder Induktoren von Cytochrom P450 3A4 (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Ciprofloxacin, Grapefruitsaft) ○ Substrate für den p-Glykoprotein-Transporter (z. B. Ambrisentan, Digoxin) - Patient*innen mit einer klinisch signifikanten Lebererkrankung in der Vorgeschichte (z. B. Fibrose, Zirrhose, Hepatitis) oder die beim Screening klinisch relevante Abweichungen in den Labortests aufwiesen, einschließlich einer der folgenden Punkte: ○ ALT und/oder AST >1,5x ULN, ○ Bilirubin >1,2x ULN, ○ alkalische Phosphatase (ALP) >2x ULN, ○ Albumin <Lower Limit of Normal (LLN) - Patient*innen, die innerhalb von 30 Tagen vor dem ersten Studientag an einer anderen klinischen Interventionsstudie teilgenommen hatten - Patient*innen mit einer kognitiven Beeinträchtigung, die die Fähigkeit zur

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Einhaltung der Studienverfahren beeinträchtigen könnte - Patient*innen, die nicht in der Lage waren, die Anforderungen des Studienprotokolls zu erfüllen oder nach Ansicht des Prüfarztes aus irgendeinem Grund für die Studie ungeeignet waren - Patient*innen, die innerhalb der letzten 5 Jahre thromboembolische Ereignisse in der Vorgeschichte hatten - Patient*innen, die innerhalb von 30 Tagen vor dem 1. Studientag eine gerinnungshemmende Therapie erhalten hatten - Patient*innen, die innerhalb von 1 Monat vor dem Screening nach Einschätzung des Prüfarztes signifikante aktuelle Selbstmordgedanken oder eine Vorgeschichte von Selbstmordversuchen hatten - Patientinnen, die schwanger waren oder stillten - Patient*innen, die ein bestehendes schwerwiegendes UE (SUE) aus der klinischen Studie mit Omaveloxolon haben, das nach Einschätzung des Prüfarztes im Zusammenhang mit der Behandlung mit Omaveloxolon steht - Patient*innen, die in der Studie MOXie Teil 1 oder 2 die Behandlung mit dem Studienmedikament vorzeitig abgebrochen hatten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor Reata Pharmaceuticals, Inc. 5320 Legacy Drive Plano, TX 75024 United States Zentren Die Studie wurde an insgesamt 11 Studienzentren durchgeführt: 7 Zentren in den USA, 1 Studienzentrum in Australien, 1 Studienzentrum in Österreich, 1 Studienzentrum in Italien und 1 Studienzentrum in Großbritannien. Datensicherheit Während der Extensionsphase (MOXie OLE) obliegt die medizinische Überwachung und die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Berichterstattung bezüglich SUE Reata Pharmaceuticals. Zusätzlich erfolgt die medizinische Überwachung durch Safety Sphere, LLC P.O. Box 926163 Houston, TX 77292 Zentrallabor In der Studie wurde für die Analysen der klinischen Laborergebnisse (einschließlich chemischer-, hämatologischer- und Urinanalysen) ein klinisches Zentrallabor genutzt: Covance Central Laboratory Services 8211 SciCor Dr Indianapolis, IN 46214
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Alle Studienteilnehmer erhielten unabhängig von der jeweiligen Vorbehandlung 1x täglich oral eingenommen 3 Kapseln á 50 mg Omaveloxolon (SkyclarysTM) ($\pm$150 mg Omaveloxolon). Begleitmedikation Patient*innen, die regelmäßig Medikamente einnahmen, sollten, soweit medizinisch vertretbar, während des gesamten Studienzeitraums dieselben Medikamente in denselben Dosierungen und Dosierungsschemata einnehmen (u. a. Antibiotika, Vitamine, Schmerzmedikation, Medikamente zur individuellen Behandlung von Begleiterscheinungen, Verhütungsmittel);
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Endpunkte - Veränderung des mFARS-Scores - Sicherheit und Verträglichkeit von Omaveloxolon - PGI-C-Score - CGI-C-Scores - Veränderung der Feinmotorik der oberen Gliedmaßen anhand des Nine Hole Peg Test (9-HPT) - Beinfunktion anhand des Timed 25-Foot Walk Test (T25-FWT) - Veränderung von Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten anhand des Friedreich Ataxia-Activities of Daily Living (FA-ADL)-Scores

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Sonstige Aspekte zur Sicherstellung der Ergebnisqualität Um eine Variabilität zwischen Beobachtern zu vermeiden, wurden größtmögliche Anstrengungen unternommen, um sicherzustellen, dass dieselbe Person, die die initiale Baseline-Erhebung durchführte, alle nachfolgenden Bewertungen durchführte. Alle Untersuchungen fanden in der Klinik des Studienzentrums statt, mit Ausnahme der Untersuchungen für die Laborentnahme zum Screening, die von einer Krankenschwester bei Hausbesuchen (an geeigneten Orten und mit Genehmigung des Sponsors) hätten durchgeführt werden können, sowie der Untersuchungen für die Visiten zu Woche 2, die per Telefonkontakt durchgeführt werden konnte. Zusätzlich Risikominderungsstrategien, die aufgrund der COVID-19-Pandemie notwendig wurden, sind in Abschnitt 9.5.3 des CSR näher beschrieben.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Für alle Visiten nach dem 1. März 2020 werden Visiten, Datenerfassung, Medikamentenausgabe und -verabreichung, die sich auf COVID-19 auswirken oder damit in Zusammenhang stehen, von den Standorten aufgezeichnet.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengröße für MOXIe OLE ist auf die Anzahl der Patient*innen beschränkt, die die Studie MOXIe Teil 1 oder 2 abgeschlossen haben. Die Studie MOXIe OLE war nicht darauf ausgelegt Wirksamkeit oder Sicherheit nachzuweisen, und es gab keine Placebo-Vergleichsgruppe in dieser offenen Verlängerungsstudie. Ausgehend von der Anzahl der Patient*innen, die in die Studie MOXIe Teil 1 und MOXIe Teil 2 aufgenommen wurden (69 bzw. 103), wurde erwartet, dass maximal 172 Patient*innen in diese Studie aufgenommen werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Geplante Interimsanalysen Die Interimsanalysen basieren auf bereits gesperrten Daten und werden gegebenenfalls durchgeführt, um die kommerzielle Zulassung von Omaveloxolon zu unterstützen. Jeder Database-Lock wird in einem Database-lock Plan beschrieben. Alle im SAP vordefinierten Analysen zur Analyse des finalen Datenschnitts werden auch für die Interimsanalysen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		durchgeführt und es wird ein Interim-CSR erstellt. Zum Zeitpunkt jeder geplanten Analyse, werden keine Patientendaten vollständig gesperrt sein, weshalb alle Ergebnisse der Interimsanalysen als vorläufig gelten. Vorzeitige Beendigung der Therapie oder der Erhebungen Die Patient*innen hatten das Recht, jederzeit und aus beliebigen Gründen aus der Studie auszusteigen, ohne dass ihre medizinische Versorgung durch den Arzt oder in der Einrichtung beeinträchtigt wurde. Darüber hinaus konnte der Prüfarzt die Einnahme des Studienmedikaments bei einer Patient*in stoppen oder die Patient*in aus der Studie ausschließen. Die Gründe für das Ausscheiden einer Patient*in aus der Studie wurden im elektronischen Berichtsformular festgehalten. Gründe für das vorzeitige Absetzen der Studienintervention Gründe für den Abbruch der Studienbehandlung konnten unter anderem sein: - Auftreten eines UE oder einer Veränderung des Gesundheitszustandes, die den Prüfer dazu veranlasste, Bedenken hinsichtlich des Wohlergehens der Patient*in zu haben - Verstöße gegen das Protokoll - Administrative Gründe (z. B. Unfähigkeit zur Fortsetzung) - Abbruch der Studie durch den Sponsor - Freiwilliger Ausstieg aus der Studie - Schwangerschaft während der Studie Die Patient*innen wurden dauerhaft von der Einnahme des Studienmedikaments ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Ereignisse eintrat: - ALT oder AST >8× ULN - ALT oder AST >5× ULN für mehr als 2 Wochen - ALT oder AST >3× ULN und Gesamtbilirubin >2× ULN - ALT oder AST >3× ULN mit Auftreten von Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im rechten oberen Quadranten oder Druckempfindlichkeit, Fieber,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Hautausschlag und/oder Eosinophilie (>5 %). Patient*innen, die das Studienmedikament während der Extensionsstudie dauerhaft absetzten, sollten die finalen Beurteilungen der Studie abschließen und aus der Studie ausscheiden. Gründe für den vorzeitigen Studienabbruch Zu den Gründen für die vorzeitige Beendigung der Studie oder des Standorts gehörten unter anderem folgende: - Administrative Gründe (z. B. Unfähigkeit, die Behandlung fortzusetzen, „Lost to Follow-up“) - Tod - Widerruf der Einwilligung Patient*innen, die die Studie aus jeglichem Grund abbrachen, durften zu keinem Zeitpunkt erneut mit dem Studienmedikament oder den Beurteilungen im Rahmen der Studie beginnen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Da es sich bei der Studie MOXIe OLE um eine offene Beobachtungsstudie handelt, wurden die Studienteilnehmer nicht randomisiert. Aufgrund der unterschiedlichen Vorbehandlung der Patient*innen bestehen trotz fehlender Randomisierung zwei verschiedene Behandlungsgruppen für die Analysen, differenziert nach Art der Vorbehandlung: - Patient*innen, die in der Studie MOXIe Teil 2 in den Kontrollarm randomisiert wurden oder Patient*innen die and der Studie MOXIe Teil 1 teilnahmen (Placebo-Omav) und - Patient*innen, die in der Studie MOXIe Teil 2 in den Omaveloxolon-Arm randomisiert wurden (Omav-Omav).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patient*innen in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patient*innen den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patient*innen und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Bei der Studie MOXIe OLE handelt es sich um eine offene Langzeit-Beobachtungsstudie, die Patient*innen aus den Studien MOXIe Teil 1 & 2 einschließt, entsprechend waren weder a) die Patient*innen b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen sowie alle Laboratorien mit direkter Beteiligung an der Studie) noch c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet. Allerdings wurden die Patient*innen bei Eintritt in MOXIe OLE nicht hinsichtlich der jeweiligen Studienintervention in MOXIe Teil 1 oder Teil 2 entblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Allgemeine Darstellung Die Ergebnisse der statistischen Analysen werden sowohl für die Gesamtgruppe der Patient*innen als auch aufgeschlüsselt nach früheren Behandlungsgruppen (d. h. Omaveloxolon oder Placebo). Alle Analysen und Zusammenfassungen wurden mit SAS [®] Version 9.3 oder höher erstellt. Die Daten werden mit Hilfe deskriptiver Statistik zusammengefasst. Kontinuierliche Daten werden unter Angabe der Anzahl der Patient*innen, des Mittelwerts, der Standardabweichung (SD), des Medians, des Minimums und des Maximums (falls zutreffend) zusammengefasst. Kategoriale Daten werden mit Häufigkeitsangaben und Prozentsätzen zusammengefasst. Aufgrund der unterschiedlichen Vorbehandlung der Patient*innen bestehen trotz fehlender Randomisierung zwei verschiedene Behandlungsgruppen für die Analysen, differenziert nach Art der Vorbehandlung:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Patient*innen, die in der Studie MOXie Teil 2 in den Kontrollarm randomisiert wurden oder Patient*innen die and der Studie MOXie Teil 1 teilnahmen (Placebo-Omav) und - Patient*innen, die in der Studie MOXie Teil 2 in den Omaveloxolon-Arm randomisiert wurden (Omav-Omav). Aufgrund der Halbwertszeit von Omaveloxolon 160 mg in der Studie MOXie Teil 1 (ca. 26±13 Stunden) ist nicht zu erwarten, dass die Patient*innen noch >8 Wochen nach der letzten Dosis irgendwelche anhaltenden Wirkungen von Omaveloxolon haben. Der letzte Patient, der in die Studie MOXie Teil 1 aufgenommen wurde, schloss seine letzte Visite am 13. Juni 2017 ab. Aus operativen Gründen wurde die Verlängerungsstudie erst am 30. Oktober 2018 aufgenommen. Daher waren alle Patient*innen der Studie MOXie Teil 1 mindestens 12 Monate nicht mehr behandelt worden, bevor sie in die Studie MOXie OLE aufgenommen wurden. Da die Patient*innen der Studie MOXie Teil 1 das Studienmedikament nur für eine kurze Dauer (12 Wochen) erhielten und mindestens 12 Monate vor der Aufnahme in die Studie MOXie OLE das Studienmedikament abgesetzt hatten, werden diese Patient*innen bei Aufnahme in die Studie MOXie OLE und für die Analyse der Studie MOXie OLE als therapienaiv behandelt. Diese Patient*innen werden als Placebo-Omav-Gruppe ausgewertet. Patient*innen, die in der Studie MOXie Teil 2 randomisiert Omaveloxolon erhielten, werden als Omav-Omav-Gruppe analysiert. Bei Patient*innen, die ursprünglich in der Studie MOXie Teil 2 zu Placebo randomisiert wurden, oder bei Patient*innen, die an Teil 1 der Studie teilnahmen, wurden die Baseline-Werte, sofern nicht anders angegeben, als die letzte nicht fehlende Erhebung vor der ersten Verabreichung des Studienmedikaments in der Studie MOXie OLE definiert. Wenn die erste Verabreichung des Studienmedikaments in der in der Studie MOXie OLE nach dem Datum der Medikamentenausgabe erfolgte, wurde die letzte Messung vor der ersten Verabreichung des Studienmedikaments als Messung an Tag 1 für die Berechnung der Baseline betrachtet. Für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patient*innen in Teil 2 wurden die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit am Tag 1 der Verlängerung (Woche 52) aus den Analysedatensätzen von Teil 2 gezogen, wenn die Patient*innen vor der Verlängerungsstudie nicht erneut untersucht wurden. Patientenpopulationen Sowohl die Wirksamkeits- als auch die Sicherheitsanalysen wurden für die Safety-Population durchgeführt, welche alle Patient*innen einschließt, die mindestens eine Dosis Open-Label Omaveloxolon erhalten haben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die Wirksamkeitsanalysen wurden die folgenden Subgruppenanalysen durchgeführt, werden aber nicht separat im Dossier aufgeführt: - Alter (<18 Jahre; ≥18 Jahre) - Geschlecht (weiblich; männlich) - Geographischer Ort (USA; andere) - Schwerer Pes cavus (ja; nein) - Ethnischer Hintergrund (nicht-hispanisch/-lateinamerikanisch; hispanisch/lateinamerikanisch) - Ethnizität (weiß; andere) - Anzahl der GAA-Trinukleotid-Repeat Expansionen ≥ 675 (ja; nein) - Unterbrechung der Omaveloxolon Behandlung aufgrund von COVID-19 (ja; nein) - COVID-19-Subgruppe (ja; nein) (Patient*innen mit vs. ohne behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse PT Coronavirus und Startdatum ≥01. Dezember 2019) Für die Sicherheitsanalysen wurden die folgenden Subgruppenanalysen durchgeführt, werden aber nicht separat im Dossier aufgeführt: - Schwerer Pes cavus (ja; nein) - Alter (< 18 Jahre; ≥18 Jahre) - Unterbrechung der Behandlung mit der Studienintervention aufgrund von COVID-19 (ja; nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Der Patientenfluss ist in Abbildung 4-20 dargestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 149 Patient*innen in die Studie MOXIe OLE eingeschlossen. 43 Patient*innen hatten im Rahmen der Studie MOXIe Teil2 eine Vorbehandlung mit Omaveloxolon erhalten (Omav-Omav). 106 Patient*innen waren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses naiv gegenüber Omaveloxolon (Placebo-Omav). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Interimsanalyse waren 149 Patient*innen in der Analyse Population enthalten.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patient*innen nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Omav-Omav Studie abgebrochen (n=4) - Einwilligung widerrufen (n=2) - Unerwünschtes Ereignis (n=2) • Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (n=2) Placebo-Omav Studie abgebrochen (n=22) - Einwilligung widerrufen (n=13) - Unerwünschtes Ereignis (n=8) • Fatigue (n=2) • Untersuchungen (n=4) • Psychiatrische Erkrankungen (n=1) • Erkrankungen des reproduktiven Systems und der Brust (n=1) • Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (n=1) - Sonstige Gründe (n=1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patient*innen und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 30. Oktober 2018 in die Studie aufgenommen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist derzeit fortlaufend.
a: nach CONSORT 2010. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

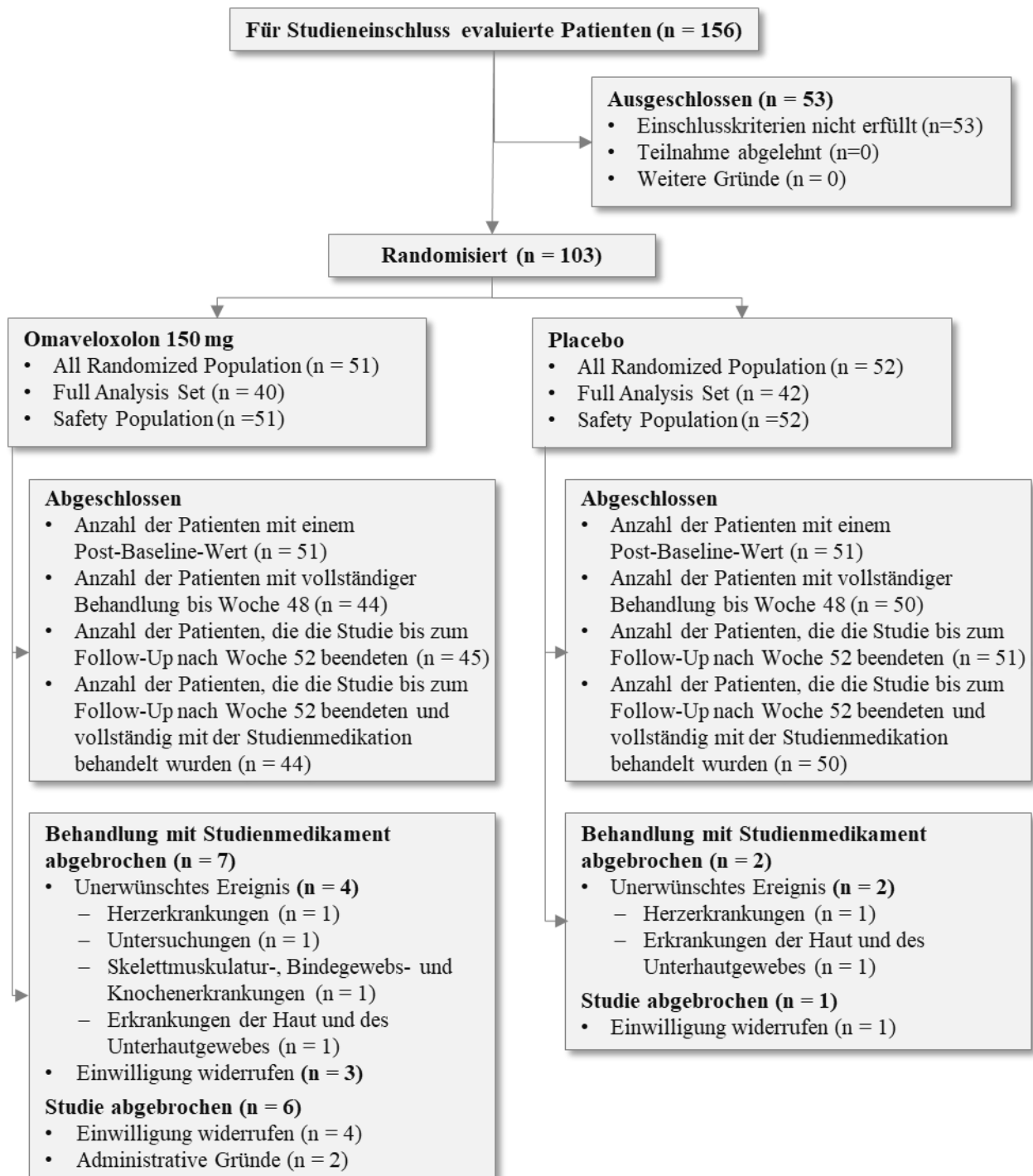
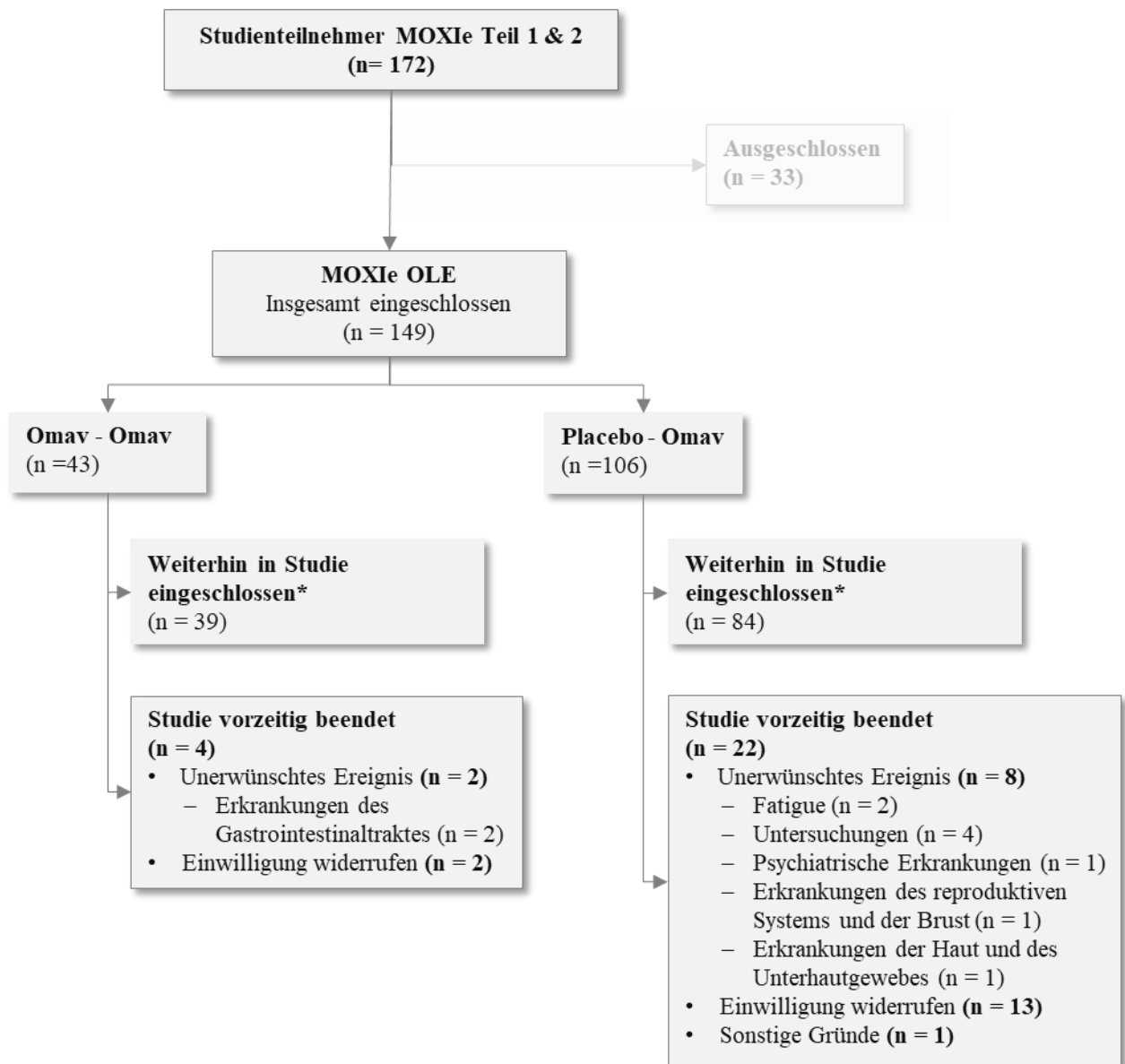


Abbildung 4-19: Flow-Chart zum Patientenfluss in Studie MOXIe Teil 2



* Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des Interims-Studienberichts (11. Oktober 2022)

Abbildung 4-20: Flow-Chart zum Patientenfluss in Studie MOXie OLE

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-89 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MOXIe Teil 2

Studie: MOXIe Teil 2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht MOXIe Teil 2: <i>RTA 408 (Omaveloxolone) 408-C-1402 Part 2 A Phase 2 Study Of The Safety, Efficacy, And Pharmacodynamics Of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia [21]</i>	A
Studienprotokoll MOXIe Teil 2 Version 12.0: <i>RTA 408 (Omaveloxolone) 408-C-1402 Part 2 A Phase 2 Study Of The Safety, Efficacy, And Pharmacodynamics Of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia [22]</i>	B
Statistischer Analyseplan MOXIe Teil 2 Version 2.0: <i>RTA 408 (Omaveloxolone) 408-C-1402 Part 2 A Phase 2 Study Of The Safety, Efficacy, And Pharmacodynamics Of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia [23]</i>	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene: MOXIe Teil 2

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A,B,C

Bei der zulassungsrelevanten Studie MOXIe Teil 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte und kontrollierte Phase 2-Studie im Parallelgruppendesign.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Studienteilnehmer wurden 1:1 entweder dem Omaveloxolon-Arm, oder dem Kontrollarm zugeteilt, wobei nach Pes cavus Status (schwerer Pes cavus oder kein schwerer Pes cavus) stratifiziert wurde. Die Randomisierungssequenz wurde mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wurde das Interactive Web Response System (IWRS) verwendet, das jedem Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Somit ist die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz gewährleistet.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es wurde das Interactive Web Response System (IWRS) verwendet, das jedem Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Somit ist die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

3. Verblindung von Patient*innen und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Bei der Studie MOXIe Teil 2 handelt es sich um eine doppelt verblindete RCT, entsprechend waren die Patient*innen und diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte bzw. Prüfärztinnen und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen sowie alle Laboratorien mit direkter Beteiligung an der Studie) sowie diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet. Die einzigen entblindeten Personen, waren die Betreuer des interaktiven Web-Response-Systems, das Data Safety Monitoring Board (DSMB), ein unverblindetes Statistikteam, das die Daten für das DSMB bereitstellte und analysierte, sowie Sicherheitspersonal, das nicht direkt an der Durchführung der Studie beteiligt war und den Auftrag hatte, unverblindete Daten wie erforderlich an die Zulassungsbehörden zu melden.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Bei der Studie MOXIe Teil 2 handelt es sich um eine doppelt verblindete RCT, entsprechend waren die Patient*innen, und diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte bzw. Prüfärztinnen und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen sowie alle Laboratorien mit direkter Beteiligung an der Studie) sowie diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet. Die einzigen Personen, die entblindet waren, waren die Personen, die das interaktive Web-Response-System betreuten, das DSMB, ein unverblindetes Statistikteam, das die Daten für das DSMB bereitstellte und analysierte, sowie Sicherheitspersonal, das nicht direkt an der Durchführung der Studie beteiligt war und den Auftrag hatte, unverblindete Daten wie erforderlich an die Zulassungsbehörden zu melden.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die in der Studie MOXIe Teil 2 erhobenen Endpunkte, sowie die durchzuführenden Analysen werden wie im Studienprotokoll und im statistischen Analyseplan präspezifiziert erhoben. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Bei der zulassungsrelevanten Studie MOXIe Teil 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte und kontrollierte Phase 2-Studie im verblindeten Parallelgruppendesign. Das ITT-Prinzip wird in der Studie adäquat umgesetzt. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können. Abschließend wird das Verzerrungspotential somit als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Krankheitsschwere (mFARS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Bei der Studie MOXIe Teil 2 handelt es sich um eine doppelt verblindete RCT, entsprechend waren die Patient*innen und diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte bzw. Prüfärztinnen und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen sowie alle Laboratorien mit direkter Beteiligung an der Studie) sowie diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet. Die einzigen entblindeten Personen, waren die Betreuer des interaktiven Web-Response-Systems, das Data Safety Monitoring Board (DSMB), ein unverblindetes Statistikteam, das die Daten für das DSMB bereitstellte und analysierte, sowie Sicherheitspersonal, das nicht direkt an der Durchführung der Studie beteiligt war und den Auftrag hatte, unverblindete Daten wie erforderlich an die Zulassungsbehörden zu melden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, die randomisierte Patient*innen umfasst, unabhängig davon, ob sie die Studienintervention erhalten haben oder nicht. Somit ist das ITT-Prinzip adäquat erfüllt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Erhebung des Endpunkts „Krankheitsschwere“ erfolgt in der Studie MOXIe Teil 2 verblindet, durch einen erfahrenen Neurologen oder eine erfahrene Neurologin in zertifizierten Zentren. Zudem wurde ein Übungs-mFARS Score zu Beginn der Studie erhoben, um die Patient*innen mit dem Instrument vertraut zu machen und Verzerrungen zu vermeiden. Die mFARS ist ein validiertes und standardisiertes Instrument zur Erhebung der Krankheitsschwere und der Krankheitsprogresses von Patient*innen mit FA. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist gewährleistet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es liegen keine Anzeichen für sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Erhebung des Endpunkts „Krankheitsschwere“ erfolgt in der Studie MOXIe Teil 2 verblindet durch einen erfahrenen Neurologen oder eine erfahrene Neurologin in zertifizierten Zentren. Zudem wurde ein Übungs-mFARS Score zu Beginn der Studie erhoben, um die Patient*innen mit dem Instrument vertraut zu machen und Verzerrungen zu vermeiden. Die mFARS ist ein validiertes und standardisiertes Instrument zur Erhebung der Krankheitsschwere und der Krankheitsprogresses von Patient*innen mit FA. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist gewährleistet.

Abweichend vom SAP beziehen sich die dargestellten Analysen der mFARS auf die 93-Punkte-Version und nicht auf die 99-Punkte-Version, wie a priori definiert. Diese post-hoc definierten Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Beschreibung des Endpunkts „Krankheitsschwere“ ist transparent dargestellt und es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet, sodass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunkts bedingen würden. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Einschränkung in Alltagsaktivitäten (FA-ADL)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Bei der Studie MOXIe Teil 2 handelt es sich um eine doppelt verblindete RCT, entsprechend waren die Patient*innen und diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte bzw. Prüfärztinnen und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen sowie alle Laboratorien mit direkter Beteiligung an der Studie) sowie diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet. Die einzigen entblindeten Personen, waren die Betreuer des interaktiven Web-Response-Systems, das Data Safety Monitoring Board (DSMB), ein unverblindetes Statistikteam, das die Daten für das DSMB bereitstellte und analysierte, sowie Sicherheitspersonal, das nicht direkt an der Durchführung der Studie beteiligt war und den Auftrag hatte, unverblindete Daten wie erforderlich an die Zulassungsbehörden zu melden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, die randomisierte Patient*innen umfasst, unabhängig davon, ob sie die Studienintervention erhalten haben oder nicht. Somit ist das ITT-Prinzip adäquat erfüllt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der FA-ADL ist ein validiertes und standardisiertes Instrument zur Erhebung der Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten bei Patient*innen mit FA. Die Erhebung des Endpunkts „Einschränkung in Alltagsaktivitäten“ erfolgte in der Studie MOXIe Teil 2 verblindet, weshalb eine ergebnisunabhängige Erhebung gewährleistet ist.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es liegen keine Anzeichen für sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wurde wie in Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit ist das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Patientenberichteter Gesundheitszustand (PGI-C)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Bei der Studie MOXIe Teil 2 handelt es sich um eine doppelt verblindete RCT, entsprechend waren die Patient*innen und diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte bzw. Prüfärztinnen und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen sowie alle Laboratorien mit direkter Beteiligung an der Studie) sowie diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet. Die einzigen entblindeten Personen, waren die Betreuer des interaktiven Web-Response-Systems, das Data Safety Monitoring Board (DSMB), ein unverblindetes Statistikteam, das die Daten für das DSMB bereitstellte und analysierte, sowie Sicherheitspersonal, das nicht direkt an der Durchführung der Studie beteiligt war und den Auftrag hatte, unverblindete Daten wie erforderlich an die Zulassungsbehörden zu melden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, die randomisierte Patient*innen umfasst, unabhängig davon, ob sie die Studienintervention erhalten haben oder nicht. Somit ist das ITT-Prinzip adäquat erfüllt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Erhebung des Endpunkts „Patientenberichteter Gesundheitszustand“ erfolgte in der Studie MOXIe Teil 2 verblindet mithilfe des etablierten Instruments PGI-C, selbst berichtet durch den Patient*innen. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es liegen keine Anzeichen für sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wurde, wie im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan präspezifiziert, erhoben. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit ist das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Feinmotorik der oberen Gliedmaßen (9-Hole Peg Test)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Bei der Studie MOXIE Teil 2 handelt es sich um eine doppelt verblindete RCT, entsprechend waren die Patient*innen und diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte bzw. Prüfärztinnen und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen sowie alle Laboratorien mit direkter Beteiligung an der Studie) sowie diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet. Die einzigen entblindeten Personen, waren die Betreuer des interaktiven Web-Response-Systems, das Data Safety Monitoring Board (DSMB), ein unverblindetes Statistikteam, das die Daten für das DSMB bereitstellte und analysierte, sowie Sicherheitspersonal, das nicht direkt an der Durchführung der Studie beteiligt war und den Auftrag hatte, unverblindete Daten wie erforderlich an die Zulassungsbehörden zu melden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, die randomisierte Patient*innen umfasst, unabhängig davon, ob sie die Studienintervention erhalten haben oder nicht. Somit ist das ITT-Prinzip adäquat erfüllt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Bei dem 9-Hole Peg Test handelt es sich um ein standardisiertes, in der Klinik und im Alltag etabliertes Instrument zur Erhebung der feinmotorischen Handfunktion insbesondere bei Patient*innen mit neurologischen Krankheitsbildern [68]. Zudem handelt es sich um eine objektive Erhebung, die nicht durch subjektive Einflüsse beeinflusst werden kann. Sowohl die Patient*innen als auch die Prüfer*innen sind bei der Erhebung verblindet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es liegen keine Anzeichen für sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wurde, wie im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan präspezifiziert, erhoben. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit ist das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Beinfunktion (Timed 25-Foot Walk Test)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Bei der Studie MOXIE Teil 2 handelt es sich um eine doppelt verblindete RCT, entsprechend waren

die Patient*innen und diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte bzw. Prüfärztinnen und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen sowie alle Laboratorien mit direkter Beteiligung an der Studie) sowie diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet. Die einzigen entblindeten Personen, waren die Betreuer des interaktiven Web-Response-Systems, das Data Safety Monitoring Board (DSMB), ein unverblindetes Statistikteam, das die Daten für das DSMB bereitstellte und analysierte, sowie Sicherheitspersonal, das nicht direkt an der Durchführung der Studie beteiligt war und den Auftrag hatte, unverblindete Daten wie erforderlich an die Zulassungsbehörden zu melden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, die randomisierte Patient*innen umfasst, unabhängig davon, ob sie die Studienintervention erhalten haben oder nicht. Somit ist das ITT-Prinzip adäquat erfüllt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der T25-FWT ist ein verlässlicher quantitativer Test zur Erfassung der Funktion der unteren Extremitäten durch Zeitmessung des Gehens einer kurzen Strecke (25 Fuß bzw. 7,6 m) und wurde wie in Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es liegen keine Anzeichen für sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wurde, wie im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan präspezifiziert, erhoben. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit ist das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Häufigkeit von Stürzen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Bei der Studie MOXIE Teil 2 handelt es sich um eine doppelt verblindete RCT, entsprechend waren die Patient*innen und diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte bzw. Prüfärztinnen und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen sowie alle Laboratorien mit direkter Beteiligung an der Studie) sowie diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet. Die einzigen entblindeten Personen, waren die Betreuer des interaktiven Web-Response-Systems, das Data Safety Monitoring Board (DSMB), ein unverblindetes Statistikteam, das die Daten für das DSMB bereitstellte und analysierte, sowie Sicherheitspersonal, das nicht direkt an der Durchführung der Studie beteiligt war und den Auftrag hatte, unverblindete Daten wie erforderlich an die Zulassungsbehörden zu melden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, die randomisierte Patient*innen umfasst, unabhängig davon, ob sie die Studienintervention erhalten haben oder nicht. Somit ist das ITT-Prinzip adäquat erfüllt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Ein Sturz ist ein objektiv messbares Ereignis. Die Patient*innen erheben und berichten die Häufigkeit der erlebten Stürze eigenständig. Sowohl die Patient*innen als auch die Prüfarzte bzw. Prüfarztinnen sind während der Erhebung verblindet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es liegen keine Anzeichen für sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wurde, wie im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan präspezifiziert, erhoben. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit ist das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Bei der Studie MOXIe Teil 2 handelt es sich um eine doppelt verblindete RCT, entsprechend waren die Patient*innen und diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfarzte bzw. Prüfarztinnen und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen sowie alle Laboratorien mit direkter Beteiligung an der Studie) sowie diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet. Die einzigen entblindeten Personen, waren die Betreuer des interaktiven Web-Response-Systems, das Data Safety Monitoring Board (DSMB), ein unverblindetes Statistikteam, das die Daten für das DSMB bereitstellte und analysierte, sowie Sicherheitspersonal, das nicht direkt an der Durchführung der Studie beteiligt war und den Auftrag hatte, unverblindete Daten wie erforderlich an die Zulassungsbehörden zu melden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population ohne schweren Pes cavus, die randomisierte Patient*innen umfasst, unabhängig davon, ob sie die Studienintervention erhalten haben oder nicht. Somit ist das ITT-Prinzip adäquat erfüllt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der SF 36 ist ein etabliertes und standardisiertes Instrument zur generischen Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patient*innen. Der Endpunkt wurde, wie in Studienprotokoll und statistischen Analyseplan präspezifiziert, erhoben. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Somit ist eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt gewährleistet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Patient*innen mit FA können erhebliche Beeinträchtigungen im Erkennen und Einordnen von Emotionen aufweisen, sowohl bei sich selbst als auch bei anderen, was vermutlich auf ihre neuropsychologischen Beeinträchtigungen zurückzuführen ist [81]. Dadurch kann es zu erheblichen Fehleinordnungen der eigenen Lebensqualität kommen, weshalb die Ergebnisse des Endpunkts als potenziell verzerrt einzuordnen sind.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wurde, wie im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan präspezifiziert, erhoben. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte

Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Allerdings können Patient*innen mit FA erhebliche Beeinträchtigungen im Erkennen und Einordnen von Emotionen aufweisen, sowohl bei sich selbst als auch bei anderen, was vermutlich auf ihre neuropsychologischen Beeinträchtigungen zurückzuführen ist [81]. Dadurch kann es zu erheblichen Fehleinordnungen der eigenen Lebensqualität kommen, weshalb die Ergebnisse des Endpunkts als potenziell verzerrt einzuordnen sind.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE) und Todesfälle

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Bei der Studie MOXIE Teil 2 handelt es sich um eine doppelt verblindete RCT, entsprechend waren die Patient*innen und diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte bzw. Prüfärztinnen und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen sowie alle Laboratorien mit direkter Beteiligung an der Studie) sowie diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet. Die einzigen entblindeten Personen, waren die Betreuer des interaktiven Web-Response-Systems, das Data Safety Monitoring Board (DSMB), ein unverblindetes Statistikteam, das die Daten für das DSMB bereitstellte und analysierte, sowie Sicherheitspersonal, das nicht direkt an der Durchführung der Studie beteiligt war und den Auftrag hatte, unverblindete Daten wie erforderlich an die Zulassungsbehörden zu melden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunkts erfolgte anhand der Safety-Population ohne schweren Pericarditis, die definiert ist als in die Studie eingeschlossene Patient*innen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments (Omaveloxolon oder Placebo) erhalten haben.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

In der Studie MOXIE Teil 2 erfolgte die Erhebung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ doppelt verblindet. Es wurden objektiv jegliche unerwünschten medizinischen Erscheinungen der Patient*innen als unerwünschtes Ereignis erfasst, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stand. Die Erhebung und

Klassifikation der UE erfolgten auf Basis allgemein anerkannter internationaler Standards. Zudem wurden alle UE von einem unabhängigen Data Safety Monitoring Board (DSMB) geprüft und überwacht. Somit ist eine ergebnisunabhängige Erhebung gewährleistet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es liegen keine Anzeichen für sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wurde, wie im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan präspezifiziert, erhoben. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit ist das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als gering einzustufen.

Tabelle 4-90 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MOXIe OLE

Studie: MOXIe OLE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht MOXIe OLE: <i>RTA 408 (Omaveloxolone) 408-C-1402 Extension A Phase 2 Study Of The Safety, Efficacy, And Pharmacodynamics Of RTA 408 In The Treatment Of Friedreich's Ataxia Interim Clinical Study Report 2022 [24]</i>	A
Studienprotokoll MOXIe OLE Version 12.0: <i>RTA 408 (Omaveloxolone) 408-C-1402 Part 2 A Phase 2 Study Of The Safety, Efficacy, And Pharmacodynamics Of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia [22]</i>	B
Statistischer Analyseplan MOXIe OLE Version 3.0: <i>RTA 408 (Omaveloxolone) 408-C-1402 Extension A Phase 2 Study Of The Safety, Efficacy, And Pharmacodynamics Of RTA 408 In The Treatment Of Friedreich's Ataxia Interim Clinical Study Report 2022 [25]</i>	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene: MOXIe OLE

Einstufung als randomisierte Studie

☐ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A,B,C

Die Zuordnung der Patient*innen erfolgt aufgrund des Studiendesigns der Studie MOXIe OLE nicht randomisiert.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Studienteilnehmer wurden aus den RCT MOXie Teil 1 & 2 in die anschließende Beobachtungsstudie MOXie OLE übernommen. Da für die Zuteilung zum Omaveloxolon-Arm oder Placebo-Arm in der Studie MOXie Teil 2 die Vergleichbarkeit der Gruppen unter Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren gegeben war, ist diese auch für die anschließende Beobachtungsstudie MOXie OLE gegeben.

3. Verblindung von Patient*innen und behandelnden Personen**Patient:**☐ ja ☒ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Bei der Open-Label Extensionsstudie MOXie OLE handelt es sich um eine Langzeit-Nachbeobachtungsstudie für Patient*innen, die bereits in den Studien MOXie Teil 1 und 2 mit

Omaveloxolon behandelt wurden. Dabei wurde allen Patient*innen unabhängig von der Vorbehandlung (Placebo oder Omaveloxolon) als Intervention 150 mg Omaveloxolon verabreicht. Die Patient*innen wurden bei der Aufnahme in die Studie nicht von der jeweiligen Vorbehandlung entblindet, die Behandlung in der Studie MOXIe OLE erfolgt jedoch unverblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie MOXIe OLE um eine unverblindete Langzeit-Beobachtungsstudie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die in der Studie MOXIe OLE erhobenen Endpunkte, sowie die durchzuführenden Analysen werden wie im Studienprotokoll und im statistischen Analyseplan präspezifiziert erhoben.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Krankheitsschwere (mFARS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie MOXIe OLE um eine nicht-verblindete Open-Label Beobachtungsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patient*innen umfasst, unabhängig davon, ob sie die Studienintervention erhalten haben oder nicht.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wird, wie im Studienprotokoll und dem statistischen Analyseplan präspezifiziert, erhoben. Es wird nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es liegen keine Anzeichen für sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Einschränkung in Alltagsaktivitäten (FA-ADL)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,CEs handelt sich bei der Studie MOXIe OLE um eine nicht-verblindete Open-Label Beobachtungsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,CDie Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patient*innen umfasst, unabhängig davon, ob sie die Studienintervention erhalten haben oder nicht.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,CDer Endpunkt Einschränkung in Alltagsaktivitäten wird, wie im Studienprotokoll und dem statistischen Analyseplan präspezifiziert, erhoben. Es wird nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es liegen keine Anzeichen für sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Beinfunktion (Timed 25-Foot Walk Test)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie MOXie OLE um eine nicht-verblindete Open-Label Beobachtungsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patient*innen umfasst, unabhängig davon, ob sie die Studienintervention erhalten haben oder nicht.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wird, wie im Studienprotokoll und dem statistischen Analyseplan präspezifiziert, erhoben. Es wird nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es liegen keine Anzeichen für sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE) und Todesfälle

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie MOXIe OLE um eine nicht-verblindete Open-Label Beobachtungsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunkts erfolgte anhand der Safety-Population, die definiert ist als alle in die

Studie eingeschlossenen Patient*innen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments (Omaveloxolon oder Placebo) erhalten haben.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ um einen objektiven Endpunkt, der nicht durch subjektive Einschätzungen verzerrt wird. Jegliches, im Verlauf der Studie jegliche unerwünschte medizinische Erscheinung bei einem Patient*innen, der ein Studienmedikament erhalten hat, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stand, wird erfasst.

Der Endpunkt wurde, wie in Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es liegen keine Anzeichen für sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patient*innen und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patient*innen und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patient*innen waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patient*innen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*

- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil.
Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.
Zulässige Gründe sind:*
- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
- *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
- *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunkts, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
- *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
- *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Kommen in einer Studie Patient*innen vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patient*innen entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patient*innen ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patient*innen sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patient*innen transparent dargestellt wird.*

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patient*innen in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patient*innen sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patient*innen (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patient*innen nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen

- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☐ ja☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Verlaufswerte zu den dargestellten Endpunkten

Die detaillierte Darstellung der Ergebnisse befindet sich in einer separaten Datei.

Anhang 4-H: Ergebnisse der ITT-Population, sowie der ITT-Population ohne schweren Pes cavus und mit schwerem Pes cavus

Die detaillierte Darstellung der Ergebnisse befindet sich in einer separaten Datei.

Anhang 4-I: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse nach GAA1-Repeatlänge

Die detaillierte Darstellung der Ergebnisse befindet sich in einer separaten Datei.

Anhang 4-J: Ergebnisse der Pes Cavus-Population nach Gait-Score

Die detaillierte Darstellung der Ergebnisse befindet sich in einer separaten Datei.

Anhang 4-K: Neuester Datenschnitt zur Erhebung von UE in der Safety-Population

Die dargestellte Auswertung von aufgetretenen UE in der Safety-Population basierte auf den Daten der laufenden MOXIe OLE (Datenschnitt vom 11. Mai 2023), die als Antwort auf die Marketing Authorization Application (MAA)-Day 120-Request zum Sicherheitsupdate der MOXIe OLE vorgelegt wurde. Die Daten umfassten alle 149 Patient*innen aus der abgeschlossenen Zulassungsstudie MOXIe Teil 2 oder der abgeschlossenen Dosisfindungsstudie MOXIe Teil 1, die mindestens eine Dosis Omaveloxolon erhalten hatten. Die Tabellen, die Abbildungen und die Auflistungen für das Sicherheitsupdate wurden gemäß SAP der MOXIe OLE vom 13. Februar 2023 erstellt.

#	TLF Nummer	Titel
1	14.1.5.1	Concomitant Medications
2	14.1.6.1	Duration of Study Treatment and Exposure to Study Drug
3	14.1.6.3	Study Drug Exposure by Duration
4	14.3.1.1.1	Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events
5	14.3.1.1.6	Overall Summary of Adverse Events Occurred > 30 Days Past the Last Dose
6	14.3.1.2.1	Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment by System Organ Class and Preferred Term
7	14.3.1.2.4	Serious Related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
8	14.3.1.3.1	Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
9	14.3.1.4.1	Serious Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
10	14.3.1.5.1	Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
10	14.3.1.6.1	Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
11	14.3.1.6.6	Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events Onset before 12 Weeks by System Organ Class and Preferred Term
12	14.3.1.6.7	Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events Onset after 12 Weeks by System Organ Class and Preferred Term
13	14.3.1.7.1	Overall Non-Serious Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
14	14.3.2.1	Death

Die detaillierte Darstellung der Ergebnisse befindet sich in einer separaten Datei.

Anhang 4-L: Auftreten von UE jeweils ≤ 12 Wochen und > 12 Wochen nach Behandlungsbeginn nach SOC und PT (Safety-Population)

Die detaillierte Darstellung der Ergebnisse befindet sich in einer separaten Datei.