

Omaveloxolon (Friedreich-Ataxie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-86

Version: 1.0

Stand: 26.09.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2095

DOI: 10.60584/A25-86

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Omaproloston (Friedreich-Ataxie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.07.2025

Interne Projektnummer

A25-86

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-86>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Omaveloxolon (Friedreich-Ataxie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-86>.

Schlagwörter

Omaveloxolon, Friedreich-Ataxie, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT02255435

Keywords

Omaveloxolone, Friedreich Ataxia, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT02255435

Medizinisch-fachliche Beratung

- Hans-Peter Vogel

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Bart-Jan Schuman.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und dem Friedreich-Ataxie Förderverein für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie der Friedreich-Ataxie Förderverein waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christof Dücker
- Michaela Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Mandy Kromp
- Ulrike Lampert
- Anke Schulz
- Felix Schwarz
- Claudia Selbach
- Daniela Preukschat

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|-----------------|--|
| 1 | Hintergrund..... 1 |
| 1.1 | Zugelassenes Anwendungsgebiet 1 |
| 1.2 | Verlauf des Projekts 1 |
| 1.3 | Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2 |
| 1.4 | Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2 |
| 2 | Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4 |
| Teil I: | Nutzenbewertung I.1 |
| Teil II: | Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1 |

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Omaveloxolon gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.07.2025 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| Teil I – Nutzenbewertung | |
|--|---|
| Kapitel I 1 | <ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung |
| Kapitel I 2 bis I 5 | <ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht |
| Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie | |
| Kapitel II 1 bis II 3 | <p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A und B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A und B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)▪ Modul 3 A und B, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben) |
| pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch | |

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|-------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Vogel, Hans-Peter | nein | nein | nein | nein | nein | nein | ja |

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| I Tabellenverzeichnis | I.3 |
| I Abbildungsverzeichnis | I.4 |
| I Abkürzungsverzeichnis | I.5 |
| I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung | I.7 |
| I 2 Fragestellung..... | I.13 |
| I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool | I.15 |
| I 3.1 Eingeschlossene Studien | I.15 |
| I 3.2 Studiencharakteristika | I.15 |
| I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen | I.27 |
| I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte | I.27 |
| I 4.2 Verzerrungspotenzial | I.32 |
| I 4.3 Ergebnisse | I.34 |
| I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren..... | I.40 |
| I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | I.42 |
| I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene | I.42 |
| I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen | I.44 |
| I 6 Literatur | I.47 |
| I Anhang A Suchstrategien..... | I.49 |
| I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen..... | I.50 |
| I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | I.54 |

I Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Oma ve loxolon | I.7 |
| Tabelle 3: Oma ve loxolon – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | I.12 |
| Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Oma ve loxolon | I.13 |
| Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Oma ve loxolon vs. BSC..... | I.15 |
| Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie– RCT, direkter Vergleich: Oma ve loxolon vs. Placebo | I.16 |
| Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Oma ve loxolon vs. Placebo | I.17 |
| Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Oma ve loxolon vs. Placebo..... | I.22 |
| Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Oma ve loxolon vs. Placebo..... | I.24 |
| Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Oma ve loxolon vs. Placebo | I.28 |
| Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Oma ve loxolon vs. Placebo..... | I.33 |
| Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Oma ve loxolon vs. Placebo | I.35 |
| Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Oma ve loxolon vs. Placebo | I.36 |
| Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, Ereignisanzahl pro Zeit) – RCT, direkter Vergleich: Oma ve loxolon vs. Placebo | I.38 |
| Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Oma ve loxolon vs. BSC..... | I.43 |
| Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Oma ve loxolon im Vergleich zu BSC | I.44 |
| Tabelle 17: Oma ve loxolon – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | I.45 |
| Tabelle 18: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Oma ve loxolon vs. Placebo | I.51 |
| Tabelle 19: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Oma ve loxolon vs. Placebo | I.52 |
| Tabelle 20: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Oma ve loxolon vs. Placebo | I.53 |

I Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Messmodell der neurologischen Untersuchungen der FARs und der mFARS..... | 1.29 |

I Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| 9-HPT | 9-Hole Peg Test |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| ANCOVA | Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse) |
| ACE | Angiotensin-Converting-Enzyme |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| BNP | Brain Natriuretic Peptide |
| BSC | Best supportive Care |
| eGFR | geschätzte glomeruläre Filtrationsrate |
| FA-ADL | Friedreich's Ataxia-Activities of Daily Living |
| FA-COMS | Friedreich Ataxia Clinical Outcome Measures Study |
| FARSn | Friedreich Ataxia Rating Scale neurological examination |
| GAA | Guanin-Adenin-Adenin |
| GAA1 | kürzeres GAA-Allel im Frataxin-Gen |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| HbA1c | glykiertes Hämoglobin |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| KI | Konfidenzintervall |
| MedDRA | Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung |
| mFARS | Modified Friedreich-Ataxia-Rating-Scale |
| MMRM | gemischtes Modell für wiederholte Messungen |
| MWD | Mittelwertdifferenz |
| NYHA | New York Heart Association |
| OLE | Open-Label-Extensionsphase |
| PGI-C | Patient's Global Impression of Change |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SF-36 | Short Form 36 |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMD | standardisierte Mittelwertdifferenz |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| SOC | Systemorganklasse |
| SUE | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| T25-FW | Timed 25-Foot Walk |
| UE | unerwünschtes Ereignis |
| ULN | Upper Limit of Normal |

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Omaveloxolon gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.07.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Omaveloxolon im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Omaveloxolon

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|--|---|
| Patientinnen und Patienten ≥ 16 Jahre mit Friedreich-Ataxie | BSC ^b |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. weitere Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Maßnahmen gemäß Heilmittel-Katalog (z. B. Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie, Krankengymnastik) können zur Linderung der Symptome beitragen.▪ Ein ausschließlicher Placebo-Vergleich entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.▪ Es wird davon ausgegangen, dass im Rahmen einer Studie BSC in beiden Armen angeboten wird.▪ Die symptomatische Behandlung im Rahmen der BSC kann auch eine pharmakologische Therapie umfassen.▪ Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten in der zu beratenden Indikation in beiden Studienarmen eine adäquate Behandlung von bereits vorhandenen oder neuauftretenden Symptomen und Begleiterkrankungen erhalten. Dazu gehören u. a. Diabetes mellitus (Behandlung z. B. Insulin), Kardiomyopathien (Behandlung z. B. mit Betarezeptorblockern, ACE-Hemmern, AT-2-Rezeptor-antagonisten) und Skoliose (ggf. Behandlung durch operative Korrektur). <p>ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme; AT-2: Angiotensin-2; BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> | |

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung von Omaxeloxolon wird die Studie MOXle Teil 2 herangezogen.

Bei der Studie MOXle Teil 2 handelt es sich um eine randomisierte doppelblinde, multizentrische Studie zum Vergleich von Omaxeloxolon mit Placebo. Die Studie umfasste eine randomisierte Behandlungsphase von insgesamt 48 Wochen.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit genetisch bestätigter Friedreich-Ataxie eingeschlossen, die zu Studieneinschluss mindestens 16 Jahre und höchstens 40 Jahre alt waren und einen Wert von mindestens 20 Punkten und maximal 80 Punkten auf der mFARS (mit maximal 99 Punkten) hatten. Die Patientinnen und Patienten durften ihr Trainingsprogramm in den letzten 30 Tagen vor Studienbeginn nicht verändert haben und mussten bereit sein, das Trainingsprogramm während des Studienzeitraums beizubehalten. Darüber hinaus mussten sie in der Lage sein, einen „Maximal Exercise Test“ (Fahrradergometrie mit einem liegenden stationären Fahrrad) durchzuführen. Zusätzlich mussten die Patientinnen und Patienten in der Lage sein Kapseln zu schlucken. Von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit unkontrolliertem Diabetes mellitus. Ebenfalls von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanter Herzerkrankung, wobei die Teilnahme von Patientinnen und Patienten mit leichten bis mittelschweren Kardiomyopathien im Zusammenhang mit der Friedreich-Ataxie zugelassen war. Ebenso von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einer klinisch signifikanten Lebererkrankung. Die Einnahme von Antispastika war in der MOXle Teil 2 nicht gestattet.

Trotz einiger Einschränkungen hinsichtlich der erlaubten Begleitmedikation, wird die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in der Studie MOXle Teil 2 als hinreichend angesehen.

In die Studie MOXle Teil 2 wurden 103 Patientinnen und Patienten aufgenommen und zufällig Omaxeloxolon (N = 51) oder Placebo (N = 52) zugewiesen. Die Zuteilung erfolgte stratifiziert nach Pes-cavus-Status (ja / nein), wobei bei maximal 20 % der Patientinnen und Patienten ein positiver Pes-cavus-Status vorliegen durfte.

Die Behandlung mit Omaxeloxolon im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß der Fachinformation.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung des mFARS-Scores zu Woche 48. Sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie MOXle Teil 2 wird als niedrig eingestuft.

Die Ergebnisse zu Gesamtmortalität, Gehfähigkeit und Abbruch wegen UEs haben ein niedriges Verzerrungspotenzial. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz des niedrigen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse die Ergebnissicherheit eingeschränkt.

Alle anderen Ergebnisse haben ein hohes Verzerrungspotenzial wegen unvollständiger Beobachtungen aufgrund potenziell informativer Gründe.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Omaveloxolon gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Morbidität

Funktionalität

Für den Endpunkt Funktionalität zeigt sich bei der Betrachtung des Unterschieds der Änderungen zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) betrachtet. Hierbei liegt das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Feinmotorik der oberen Gliedmaßen

Für den Endpunkt Feinmotorik der oberen Gliedmaßen zeigt sich sowohl bei der Betrachtung der nicht dominanten Hand als auch bei der Betrachtung der dominanten Hand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt Feinmotorik der oberen Gliedmaßen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Omaveloxolon gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gehfähigkeit

Für den Endpunkt Gehfähigkeit zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt Gehfähigkeit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Omaveloxolon gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich bei der Betrachtung des Unterschieds der Änderungen zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Hierbei liegt das 95 %-KI der SMD nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Häufigkeit von Stürzen

Für den Endpunkt Häufigkeit von Stürzen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt Häufigkeit von Stürzen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Omaveloxolon gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Einschränkung in Alltagsaktivitäten

Für den Endpunkt Einschränkung in Alltagsaktivitäten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt Einschränkung in Alltagsaktivitäten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Omaveloxolon gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den körperlichen und den psychischen Summenscore des Short Form 36 (SF-36) erfasst. Es zeigen sich für beide Summenscores (Erfassung einer Verschlechterung um $\geq 9,4$ Punkte im körperlichen Summenscore bzw. $\geq 9,6$ Punkte im psychischen Summenscore, jeweils entsprechend 15 % der Skalenspannweite) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Omaveloxolon gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt SUEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Omaveloxolon gegenüber BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein

Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Omaveloxolon gegenüber BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Systemorganklasse [SOC], UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Omaveloxolon gegenüber BSC. Es ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Omaveloxolon gegenüber BSC.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Omaveloxolon im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigt sich ein negativer Effekt in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs). Dieser negative Effekt von Omaveloxolon in einem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen wird als nicht ausreichend angesehen, um einen geringeren Nutzen von Omaveloxolon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit Friedreich-Ataxie ab 16 Jahren keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Omaveloxolon gegenüber BSC.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Omaveloxolon.

Tabelle 3: Omaveloxolon – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|
| Patientinnen und Patienten \geq 16 Jahre mit Friedreich-Ataxie | BSC ^b | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. weitere Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Maßnahmen gemäß Heilmittel-Katalog (z. B. Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie, Krankengymnastik) können zur Linderung der Symptome beitragen. ▪ Ein ausschließlicher Placebo-Vergleich entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. ▪ Es wird davon ausgegangen, dass im Rahmen einer Studie BSC in beiden Armen angeboten wird. ▪ Die symptomatische Behandlung im Rahmen der BSC kann auch eine pharmakologische Therapie umfassen. ▪ Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten in der zu beratenden Indikation in beiden Studienarmen eine adäquate Behandlung von bereits vorhandenen oder neuauftretenden Symptomen und Begleiterkrankungen erhalten. Dazu gehören u. a. Diabetes mellitus (Behandlung z. B. Insulin), Kardiomyopathien (Behandlung z. B. mit Betarezeptorblockern, ACE-Hemmern, AT-2-Rezeptorantagonisten) und Skoliose (ggf. Behandlung durch operative Korrektur). <p>ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme; AT-2: Angiotensin-2; BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> | | |

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2024 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Omaveloxolon festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Omaveloxolon im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Omaveloxolon

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---|---|
| Patientinnen und Patienten \geq 16 Jahre mit Friedreich-Ataxie | BSC ^b |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. weitere Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Maßnahmen gemäß Heilmittel-Katalog (z. B. Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie, Krankengymnastik) können zur Linderung der Symptome beitragen.▪ Ein ausschließlicher Placebo-Vergleich entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.▪ Es wird davon ausgegangen, dass im Rahmen einer Studie BSC in beiden Armen angeboten wird.▪ Die symptomatische Behandlung im Rahmen der BSC kann auch eine pharmakologische Therapie umfassen.▪ Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten in der zu beratenden Indikation in beiden Studienarmen eine adäquate Behandlung von bereits vorhandenen oder neuauftretenden Symptomen und Begleiterkrankungen erhalten. Dazu gehören u. a. Diabetes mellitus (Behandlung z. B. Insulin), Kardiomyopathien (Behandlung z. B. mit Betarezeptorblockern, ACE-Hemmern, AT-2-Rezeptorantagonisten) und Skoliose (ggf. Behandlung durch operative Korrektur). <p>ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme; AT-2: Angiotensin-2; BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> | |

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In Modul 4 A und B legt der pU allerdings Auswertungen getrennt nach 2 Fragestellungen vor:

- Modul 4 A: Behandlung der Friedreich-Ataxie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren, die nicht mehr selbstständig gehen können
- Modul 4 B: Behandlung der Friedreich-Ataxie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren, die noch selbstständig gehen können

Hierfür wurden Patientinnen und Patienten, die nicht mehr selbstständig gehen können, über einen Wert von > 2 Punkten im Item E7 „Gait“ (Gang) der Subskala aufrechte Stabilität der modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS) definiert. Patientinnen und Patienten, die noch selbstständig gehen können, wurden über einen Wert von ≤ 2 Punkten definiert. Die

Aufteilung der Fragestellung durch den pU wird als nicht sachgerecht bewertet und folglich erfolgt die vorliegende Nutzenbewertung anhand der Fragestellung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Omaveloxolon (Stand zum 16.04.2025)
- bibliografische Recherche zu Omaveloxolon (letzte Suche am 16.04.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Omaveloxolon (letzte Suche am 16.04.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Omaveloxolon (letzte Suche am 16.04.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Omaveloxolon (letzte Suche am 09.07.2025),
 Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Omaveloxolon vs. BSC

| Studie | Studienkategorie | | | Verfügbare Quellen | | |
|---|---|---|----------------------------|------------------------------------|--|---|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein) | Gesponserte Studie ^a (ja / nein) | Studie Dritter (ja / nein) | Studienbericht (ja / nein [Zitat]) | Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat]) |
| 408-C-1402 (MOXIe ^d) | ja | ja | nein | ja [2] | ja [3-5] | ja [6-8] |
| a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | |

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie– RCT, direkter Vergleich: Omaveloxolon vs. Placebo

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a |
|--|---|--|---|--|---|---|
| MOXIe (Teil 2 ^b) | RCT, doppelblind, parallel ^c | Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 16 Jahren und ≤ 40 Jahren mit FA ▪ mFARS Score ≥ 20 und ≤ 80 ^d | Omaveloxolon (N = 51) Placebo (N = 52) | Screening: 60 Tage Behandlung: 48 Wochen Beobachtung: bis 4 Wochen nach Behandlungsende ^e | 11 Zentren in: Australien, Italien, Österreich, Vereinigtes Königreich und USA Teil 2: 10/2017–10/2019 | primär: Veränderung des mFARS-Scores zu Woche 48 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs |
| <p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Teil 1 (Dosisfindungsstudie) ist für diese Nutzenbewertung nicht relevant</p> <p>c. stratifiziert nach Pes-cavus-Status (ja / nein), wobei bei maximal 20 % der Patientinnen und Patienten ein positiver Pes-cavus-Status vorliegen durfte</p> <p>d. Mittelwert der Messungen zum Screening und Tag 1; die 2 Werte durften nicht mehr als 4,5 Punkte voneinander abweichen. In der Studie erfolgte die Berechnung des mFARS aus dem FARSn indem die Subskala zum peripheren Nervensystem nicht berücksichtigt wurde (siehe Abbildung 1). Dadurch können Werte von 0 bis 99 erreicht werden, wobei niedrigere Werte bessere Symptomatik bedeuten.</p> <p>e. Nach der randomisierten Behandlungsphase konnten die Patientinnen und Patienten in einer 1-armigen Extensionsphase Omaveloxolon erhalten. Diese Phase ist noch fortlaufend.</p> <p>FA: Friedreich-Ataxie; FARSn: Friedreich Ataxia Rating Scale neurological examination; mFARS: modified Friedreich Ataxia Rating Scale; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | | | | | |

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Omaveloxolon vs. Placebo

| Studie | Intervention | Vergleich |
|--------------|---|---------------|
| MOXle Teil 2 | Omaveloxolon 150 mg/Tag, oral | Placebo, oral |
| | Dosisanpassung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisreduktionen waren nicht erlaubt ▪ Therapieunterbrechung bis 21 Tage bei Toxizität | |
| | Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ innerhalb von 30 Tagen vor Behandlungsbeginn und während der Studie: Antikoagulantien (Ausnahme: < 81 mg Acetylsalicylsäure) ▪ innerhalb von 14 Tagen vor Behandlungsbeginn und während der Studie: Antioxidantien (Ausnahme: Vitamin E in der empfohlenen täglichen Dosis), Antispastika ▪ innerhalb von 7 Tagen vor Behandlungsbeginn und während der Studie: pflanzliche Präparate, sensitive Cytochrom P450 2C8 oder 3A4 Substrate, moderate oder starke Cytochrom P450 3A4 Inhibitoren oder Induktoren, p-Glykoprotein Substrate | |
| | Erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antibiotika, Schmerzmittel ▪ Therapie der Begleiterkrankungen bei stabiler Dosierung ▪ gleichbleibendes Trainingsprogramm^a | |
| | a. Patientinnen und Patienten durften ihr Trainingsprogramm in den letzten 30 Tagen vor Behandlungsbeginn nicht verändert haben und mussten bereit sein, dieses Trainingsprogramm während der Studie beizubehalten | |
| | FA: Friedreich-Ataxie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie | |

Studiendesign

Bei der Studie MOXle Teil 2 handelt es sich um eine randomisierte doppelblinde, multizentrische Studie zum Vergleich von Omaveloxolon mit Placebo. Die Studie umfasste eine randomisierte Behandlungsphase von insgesamt 48 Wochen.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit genetisch bestätigter Friedreich-Ataxie eingeschlossen, die zu Studieneinschluss mindestens 16 Jahre und höchstens 40 Jahre alt waren und einen Wert von mindestens 20 Punkten und maximal 80 Punkten auf der gemäß Protokoll berechneten mFARS hatten. In der Studie erfolgte die Berechnung des mFARS aus der Friedreich Ataxia Rating Scale neurological examination (FARS_n), indem die Subskala zum peripheren Nervensystem nicht berücksichtigt wurde (siehe Abbildung 1). Dadurch können Werte von 0 bis 99 erreicht werden, wobei niedrigere Werte bessere Symptomatik bedeuten. Die Patientinnen und Patienten durften ihr Trainingsprogramm in den letzten 30 Tagen vor Studienbeginn nicht verändert haben und mussten bereit sein, das Trainingsprogramm während des Studienzeitraums beizubehalten. Darüber hinaus mussten sie in der Lage sein, einen „Maximal Exercise Test“ (Fahrradergometrie mit einem liegenden stationären Fahrrad) durchzuführen. In die Studie wurden nur Patientinnen und Patienten mit einer intakten Nierenfunktion (definiert als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]

≥ 60 ml/min/1,73 m² eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten über eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von ≥ 40 % verfügen. Zusätzlich mussten die Patientinnen und Patienten in der Lage sein Kapseln zu schlucken. Von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit unkontrolliertem Diabetes mellitus (glykiertes Hämoglobin [HbA1c-Wert] > 11,0 %). Ebenfalls von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanter Herzerkrankung (u. a. New-York-Heart-Association [NYHA]-Klasse > 2, Brain Natriuretic Peptides [BNP] > 200 pg/ml), wobei die Teilnahme von Patientinnen und Patienten mit leichten bis mittelschweren Kardiomyopathien im Zusammenhang mit der Friedreich-Ataxie zugelassen war. Ebenso von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einer klinisch signifikanten Lebererkrankung (u. a. Erhöhung der Werte der Aspartat-Aminotransferase [AST] bzw. der Alanin-Aminotransferase [ALT] von mehr als dem 1,5-fachen der oberen Normgrenze [upper limit of normal, ULN]). Von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen waren zudem Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 14 Tagen vor dem ersten Behandlungstag Antispastika eingenommen hatten. Die Einnahme von Antispastika war in der MOXle Teil 2 nicht gestattet.

Trotz einiger Einschränkungen hinsichtlich der erlaubten Begleitmedikation, wird die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in der Studie MOXle Teil 2 als hinreichend angesehen.

Die deutsche S1-Leitlinie „Ataxien des Erwachsenenalters“ (2023) führt an, dass die Therapie der Friedreich-Ataxie eine Behandlung einer ggf. vorliegenden Kardiomyopathie nach allgemeinen kardiologischen Maßgaben sowie eine Behandlung eines ggf. vorliegenden Diabetes mellitus vorsieht [9]. Des Weiteren werden in der Leitlinie Empfehlungen zu Übungstherapien benannt.

Die Behandlung einer Kardiomyopathie war in der Studie MOXle Teil 2 ausreichend sichergestellt. Die Patientinnen und Patienten sollten ihr individuelles Trainingsprogramm während des gesamten Studienzeitraums fortführen. In Bezug auf die Behandlung einer Spastik ist jedoch davon auszugehen, dass die Begleitbehandlung mit Baclofen bei 3 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eine Protokollabweichung darstellt. Die Bedeutung von Antispastika in der Behandlung von Friedreich-Ataxie wird jedoch in der deutschen Leitlinie für die Friedreich-Ataxie unter den Therapieempfehlungen nicht näher herausgearbeitet, zudem werden in einer aktuellen klinischen Handlungsanweisung zum Management der Friedreich-Ataxie nicht pharmakologische Therapien der Spastik in ihrem Wert deutlich höher eingeschätzt [10], sodass diese protokollgemäße Einschränkung der Begleitbehandlung als vernachlässigbar eingeschätzt wird. Bei Patientinnen und Patienten mit Friedreich-Ataxie ist eine intensive ärztliche Betreuung inklusive einer Therapieoptimierung bereits vor Studieneinschluss zu erwarten. Angesichts der Studiendauer und der langsam

voranschreitenden Erkrankung wird davon ausgegangen, dass sich die Konstanthaltung des individuellen Trainingsprogramms und der Begleitmedikation nicht in einem relevanten Ausmaß verzerrend auf die Studienergebnisse ausgewirkt hat.

In die Studie MOXle Teil 2 wurden 103 Patientinnen und Patienten aufgenommen und zufällig Omaveloxolon (N = 51) oder Placebo (N = 52) zugewiesen. Die Zuteilung erfolgte stratifiziert nach Pes-cavus-Status (ja / nein), wobei bei maximal 20 % der Patientinnen und Patienten ein positiver Pes-cavus-Status vorliegen durfte. Die Erfassung des Pes-cavus-Status erfolgte hierbei durch den Strahl einer Taschenlampe. Wurde der Strahl der Taschenlampe auf der medialen Seite des Fußes erfasst, wenn die Taschenlampe von der lateralen Seite des Fußes dargeboten wurde, lag ein Pes cavus vor. Bei Vorliegen eines Pes cavus auf einer Seite, wurde der Pes-cavus-Status als positiv erfasst [6,7]. Die primäre Analyse der Studie erfolgte auf Basis der Patientinnen und Patienten mit negativem Pes-cavus-Status.

Die Behandlung mit Omaveloxolon im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß der Fachinformation [11].

Der primäre Endpunkt war die Veränderung des mFARS-Scores zu Woche 48. Sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Primäre Analysepopulation mit negativem Pes-cavus-Status

Die primäre Analyse der Wirksamkeit sollte allein auf Basis der Patientinnen und Patienten mit negativem Pes-cavus-Status erfolgen. Nach Angaben des pU würde ein schwerer Pes cavus die Ergebnisse der mFARS, insbesondere in den Subskalen Koordination der unteren Extremitäten und aufrechte Stabilität, verzerren. Das Anwendungsgebiet der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst jedoch auch Patientinnen und Patienten mit positivem Pes-cavus-Status. Somit sind die Ergebnisse der gesamten Intention-to-treat-Population der Studie relevant und werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Weitere Untersuchungen

Es liegt mit der MOXle Teil 2 eine RCT vor, die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird.

Der pU legt mit dem Dossier außerdem weitere Untersuchungen als supportive Evidenz für den primären Endpunkt mFARS mit der Maximalpunktzahl 99 Punkte vor. Die supportive Evidenz umfasst eine Early-Start vs. Delayed-Start-Analyse und einen nicht randomisierten Vergleich ohne Brückenkompator gegenüber der Friedreich-Ataxia-Clinical-Outcome-Measures-Study(FA-COMS)-Population [12]. Die Early-Start- vs. Delayed-Start-Analyse und der nicht randomisierte Vergleich schlossen Patientinnen und Patienten aus der 1-armigen MOXle Open-Label-Extensionsphase (OLE) ein. Der Einschluss in die MOXle OLE setzte eine

vorherige Teilnahme an der MOXle Teil 1 oder Teil 2 voraus. Patientinnen und Patienten durften im Rahmen dieser Studien keine großen Protokollabweichungen aufweisen, welche sie nach der Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüffarztes für eine Teilnahme ungeeignet machten. Von den 172 Patientinnen und Patienten aus MOXle Teil 1 und Teil 2 wurden 149 in die MOXle OLE eingeschlossen. 43 Patientinnen und Patienten erhielten dadurch weiterhin Omaveloxolon und 106 Patientinnen und Patienten wechselten durch den Einschluss in MOXle OLE von Placebo auf Omaveloxolon. Die Prüffärztinnen und Prüffärzte sowie die Patientinnen und Patienten, die aus der MOXle Teil 2 in die MOXle OLE übergingen, blieben verblindet gegenüber der Behandlung im Rahmen der MOXle Teil 2. Der pU gibt in Modul 4 an, dass 33 Patientinnen und Patienten vom Übergang in die MOXle OLE ausgeschlossen waren, rechnerisch muss allerdings von 23 Patientinnen und Patienten ausgegangen werden. Gründe für den Ausschluss dieser Patientinnen und Patienten legt der pU nicht vor.

Early-Start vs. Delayed-Start Analyse

In die Early-Start-Gruppe konnten die Patientinnen und Patienten des Interventionsarms der MOXle Teil 2 eingehen, die die Behandlung mit Omaveloxolon bis zum Behandlungsende der MOXle OLE fortgesetzt haben. In die Delayed-Start-Gruppe konnten diejenigen Patientinnen und Patienten des Placeboarms der MOXle Teil 2 eingehen, die an der MOXle OLE teilnahmen und eine Behandlung mit Omaveloxolon begannen.

Der pU legt ergänzend eine Analyse zur Veränderung des mFARS-Scores vom Ausgangswert zu Woche 144 vor und eine Responderanalyse zum Anteil der Patientinnen „mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt“ ($\geq 1,9$ Punkte/Jahr), entsprechend mindestens 7 Punkten auf der mFARS für eine Beobachtungszeit von 196 Wochen (48 Wochen Behandlung in der MOXle Teil 2, 4 Wochen Nachbeobachtung, 144 Wochen Behandlung in der MOXle OLE). Alle Analysen des pU basieren auf der im Studienprotokoll festgelegten Definition des mFARS mit maximal 99 Punkten. Zusätzlich legt der pU ergänzend Analysen zur Gefähigkeit und deskriptive Darstellungen zu Mortalität und zu unerwünschten Ereignissen vor.

Die Auswertungen der Early-Start vs. Delayed-Start Analyse sind nicht geeignet die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu beantworten und werden nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Es werden die Auswertungen der RCT MOXle Teil 2 herangezogen, aus der Ergebnisse zur Mortalität, zur Gefähigkeit, zu unerwünschten Ereignissen und zur mFARS in der validierten Version mit 93 Punkten vorliegen (siehe hierfür auch Abschnitt I 4.1).

Nicht randomisierter Vergleich

Für den nicht randomisierten Vergleich ohne Brückenkompator führt der pU eine Propensity-Score-Matching-Analyse durch. Der Vergleich erfolgte hierbei zwischen

Patientinnen und Patienten der MOXle OLE und Patientinnen und Patienten der FA-COMS. Für den Einschluss von Patientinnen und Patienten in die Studienpopulation für die Propensity-Score-Matching-Analysen musste ein mFARS-Score zur Baseline sowie mindestens ein post-Baseline mFARS-Score innerhalb von 3 Jahren nach Baseline vorliegen. Zudem mussten Daten für alle Kovariaten der Propensity-Score-Matching-Analyse vorliegen (Geschlecht, Baseline mFARS-Score, Alter zur Baseline, Alter bei Erkrankungsbeginn, Baseline-Gait-Score). Dies traf auf insgesamt 136 Patientinnen und Patienten aus der MOXle OLE zu, sowie auf 598 Patientinnen und Patienten aus der FA-COMS Studie, von denen 136 Patientinnen und Patienten im Rahmen des Propensity-Score-Matchings für den Vergleich ausgewählt wurden. Der pU legt Auswertungen zum Vergleich beider Gruppen bezüglich der Veränderung des mFARS-Scores mit maximal 99 Punkten zu Jahr 1, 2 und 3 gegenüber der Baseline vor.

Der nicht randomisierte Vergleich wird aufgrund methodischer Limitationen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Für die Identifizierung von Confoundern ist keine systematische Suche dargelegt. Die Berücksichtigung von Confoundern basierte vielmehr auf der Verfügbarkeit der Daten in beiden Vergleichsarmen. So wurde beispielsweise der Pes-cavus-Status nicht als Confounder berücksichtigt, da er in der FA-COMS nicht in gleicher Weise systematisch erfasst wurde wie im MOXle Studienprogramm. Auch die Guanin-Adenin-Adenin (GAA) Repeat-Länge im kürzeren GAA-Allel im Frataxin-Gen (GAA1) wurde aufgrund fehlender Datenverfügbarkeit nicht berücksichtigt. Es ist aber bekannt, dass insbesondere die GAA1-Repeat-Länge mit der Schwere der Erkrankung assoziiert ist [13].

Es werden die Auswertungen der RCT MOXle Teil 2 herangezogen, aus der Ergebnisse zur mFARS in der publizierten Version mit 93 Punkten vorliegen (siehe hierfür auch Abschnitt I 4.1).

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch –RCT, direkter Vergleich: Omaveloxolon vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Omaveloxolon N ^a = 51 | Placebo N ^a = 52 |
|--|-------------------------------------|--------------------------------|
| MOXie | | |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 23 (6) | 24 (8) |
| Alterskategorie [Jahre], n (%) | | |
| < 18 | 9 (18) | 15 (29) |
| ≥ 18 | 42 (82) | 37 (71) |
| Geschlecht [w / m], % | 61 / 39 | 33 / 67 |
| Abstammung, n (%) | | |
| weiß | 50 (98) | 50 (96) |
| andere | 1 (2) | 2 (4) |
| Region, n (%) | | |
| USA | 36 (71 ^b) | 35 (67 ^b) |
| nicht USA | 15 (29 ^b) | 17 (33 ^b) |
| Pes cavus, n (%) | | |
| nein | 41 (80 ^b) | 42 (81 ^b) |
| Ja | 10 (20 ^b) | 10 (19 ^b) |
| mFARS ^c , MW (SD) | 40,8 (10,1) | 37,9 (10,8) |
| Alter bei Erkrankungsbeginn [Jahre], MW (SD) | 14,8 (5,7) | 15,3 (5,3) |
| Zeit seit Erkrankungsbeginn [Jahre], MW (SD) | 4,7 (3,8) | 4,4 (4,4) |
| durchschnittliche Zeit, in der ein Trainingsprogramm durchgeführt wurde [Stunden / Woche], MW (SD) | 5,8 (4,5) | 5,1 (4,3) |
| GAA1-Repeat-Länge, MW (SD) | 737 (207) ^d | 676 (268) ^d |
| GAA2-Repeat-Länge, MW (SD) | 782 (311) ^e | 762 (316) ^e |
| GAA1-Repeat-Länge ≥ 675, n (%) | 26 (51) ^d | 21 (40) ^d |
| Gefähigkeit, n (%) | | |
| gefähig | 46 (90) | 49 (94) |
| nicht gefähig | 5 (10) | 3 (6) |
| Historie eine Kardiomyopathie, n (%) | 25 (49) | 15 (29) |
| Historie einer Areflexie, n (%) | 47 (92) | 51 (98) |
| Historie eines operativen Eingriffs am Fuß, n (%) | 4 (8) | 2 (4) |
| Historie einer sensorischen Neuropathie, n (%) | 26 (51) | 26 (50) |
| Historie von Schwierigkeiten beim Schlucken, n (%) | 12 (24) | 17 (33) |
| Historie einer Skoliose, n (%) | 39 (76) | 37 (71) |
| Historie einer operativen Behandlung der Skoliose, n (%) | 16 (31) | 10 (19) |
| Therapieabbruch, n (%) ^f | 7 (13,7) | 2 (3,8) |
| Studienabbruch, n (%) ^g | 6 (11,8) | 1 (1,9) |

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch –RCT, direkter Vergleich: Omaveloxolon vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Omaveloxolon N ^a = 51 | Placebo N ^a = 52 |
|--|-------------------------------------|--------------------------------|
| a. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b. eigene Berechnung c. In der Studie erfolgte die Berechnung des mFARS aus dem FARS _n indem die Subskala zum peripheren Nervensystem nicht berücksichtigt wurde (siehe Abbildung 1). Dadurch können Werte von 0 bis 99 erreicht werden, wobei niedrigere Werte bessere Symptomatik bedeuten. d. Angaben für N = 41 Patientinnen und Patienten im Omaveloxolon-Arm und N = 43 im Placeboarm e. Angaben für N = 40 Patientinnen und Patienten im Omaveloxolon-Arm und N = 42 im Placeboarm f. Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren (Prozentangaben basierend auf der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten): UEs 4 vs. 2 (8 % vs. 4 %), Rückzug der Einwilligung 3 vs. 0 (6 % vs. 0 %). g. Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren (Prozentangaben basierend auf der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten): Rückzug der Einwilligung 4 vs. 1 (8 % vs. 2 %), administrative Gründe 2 vs. 0 (4 % vs. 0 %). GAA: Guanin-Adenin-Adenin; GAA1: Kürzeres GAA-Allel im Frataxin-Gen; m: männlich; mFARS: Modified Friedreich-Ataxia-Rating-Scale; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich | | |

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen beiden Behandlungsarmen der Studie MOXle Teil 2 weitgehend ausgeglichen. Bestehende Unterschiede werden als zufällig angesehen und könnten durch eine vergleichsweise geringe Patientenzahl zu erklären sein. Die Patientinnen und Patienten waren im Interventionsarm im Mittel 23 Jahre alt und im Vergleichsarm im Mittel 24 Jahre alt, wobei der Anteil von Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren im Interventionsarm niedriger (18 % vs. 29 %) war. Der Anteil von Frauen war im Interventionsarm höher als im Vergleichsarm (61 % vs. 33 %). Patientinnen und Patienten mit einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 waren häufiger im Interventionsarm (51 %) als im Vergleichsarm (40 %). Auch der Anteil von Patientinnen und Patienten mit einer Kardiomyopathie (gemäß Einschlusskriterien leichte bis mittelschwere Kardiomyopathien) war im Interventionsarm höher als im Vergleichsarm (49 % vs. 29 %). Die Patientinnen und Patienten wurden mehrheitlich in den USA in die Studie eingeschlossen (71 % vs. 67 %) und waren von weißer Abstammung (98 % vs. 96 %). Unter den Patientinnen und Patienten hatten nach dem in der Studie eingesetzten Diagnosekriterium (siehe Abschnitt 1.3.2) im Interventionsarm 20 % einen Pes cavus und im Vergleichsarm 19 %, wobei der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Pes cavus in der Studie gemäß Protokoll auf 20 % begrenzt war. Der mittlere Score in der mFARS (mit Maximalpunktzahl 99 Punkte) lag bei 40,8 Punkten im Interventionsarm und 37,9 Punkten im Vergleichsarm. Der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen war gehfähig (90 % vs. 94 %).

Die Therapie wurde häufiger im Interventionsarm abgebrochen als im Vergleichsarm (13,7 % vs. 3,8 %). Der häufigste Grund für den Therapieabbruch waren UEs. Die Studie wurde häufiger im Interventionsarm abgebrochen als im Vergleichsarm (11,8 % vs. 1,9 %). Der häufigste Grund für den Studienabbruch war der Rückzug der Einwilligung.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Omaveloxolon vs. Placebo

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---|---|---------------------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patientinnen und Patienten | Behandelnde Personen | | | |
| MOXIE Teil 2 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | | |

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, es handle sich bei der Studie MOXIE Teil 2 um eine Studie, die in mehreren europäischen Zentren, beispielsweise in Österreich und Italien, durchgeführt worden sei. Die eingeschlossene Patientenpopulation bestehe aus einem substanziellen Anteil kaukasischer Patientinnen und Patienten (Kontrollarm: 93,8 %; Omaveloxolon-Arm: 100 %). Daher seien die Studiendaten auf den deutschen Versorgungskontext insgesamt übertragbar.

Der pU verweist darauf, dass die Therapieoptionen der Friedreich-Ataxie limitiert seien und dass bislang kein spezifisch für Friedreich-Ataxie zugelassenes und wirksames Arzneimittel für die Behandlung der betroffenen Patientinnen und Patienten zur Verfügung gestanden habe. Daher basiere die von den geltenden Leitlinien empfohlene Behandlung der Friedreich-Ataxie in Deutschland auf einer multidisziplinären Herangehensweise, die darauf abziele, Symptome, wie beispielsweise Gangunsicherheit oder Schmerzen zu lindern und die Selbstständigkeit der Betroffenen möglichst lange zu erhalten. Hierbei spiele, nach Angaben des pU, 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 Gehstöcken, Gehhilfen oder Rollstühlen eine zentrale Rolle.

Der pU gibt an, die deutsche S1-Leitlinie zur Behandlung von Ataxien des Erwachsenenalters der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sehe unter anderem die Therapie der häufig in Patientinnen und Patienten mit Friedreich-Ataxie beobachteten Kardiomyopathie nach allgemeinen kardiologischen Maßgaben vor [9]. Gemäß Leitlinie seien regelmäßige kardiologische Untersuchungen erforderlich, um Veränderungen in der Herzfunktion frühzeitig zu erkennen. Zu diesem Zweck sei die Herzfunktion der Patientinnen und Patienten im Rahmen des MOXle-Studienprogramms regelmäßig überprüft worden. Der pU gibt an, dass die nationale Versorgungsleitlinie zur chronischen Herzinsuffizienz der Bundesärztekammer von 2023 beispielsweise eine patientenindividuelle Therapie auf Basis des Stufenschemas der New York Heart Association empfehle [14]. Der pU gibt an, Patientinnen und Patienten haben im Rahmen des MOXle-Studienprogramms eine adäquate, individuelle Behandlung erhalten. In beiden Studienarmen seien Patientinnen und Patienten mit dem ACE (Angiotensin-Converting-Enzyme)-Hemmer Lisinopril oder Beta-blockern (z. B. Metoprolol) behandelt worden. Weitere eingenommene Medikamente hätten unter anderem Klasse 1c Antiarrhythmika, Histamin-H2-Rezeptorantagonisten oder Ivabradin eingeschlossen. Somit sei, nach Angaben des pU, der deutsche Versorgungskontext für die Behandlung der Kardiomyopathie im Rahmen des MOXle-Studienprogramms adäquat abgebildet.

Der pU verweist darauf, dass die deutsche Leitlinie zur Linderung der ataktischen Symptome, wie z. B. Gangunsicherheit, Koordinationsprobleme und Muskelschwäche, Physiotherapie und / oder Ergotherapie empfehle, um ein individualisiertes Trainingsprogramm für die Patientinnen und Patienten zu etablieren [9]. Im MOXle-Studienprogramm sei dies dadurch abgebildet, dass alle Patientinnen und Patienten ihr individuelles Trainingsprogramm während des gesamten Studienzeitraums fortführen sollten. Der pU hebt hervor, dass in der deutschen Leitlinie zur Behandlung von Spastiken empfohlene Baclofen habe ebenfalls eine Begleitmedikation in der Studie dargestellt.

Der pU führt aus, dass Schmerzen der Patientinnen und Patienten mit Friedreich-Ataxie eine gezielte Schmerztherapie erforderten. Er hebt in diesem Zusammenhang hervor, dass Patientinnen und Patienten im Rahmen des MOXle-Studienprogramms in beiden Studienarmen mit dem Schmerzmittel Paracetamol oder Propionsäure-Derivaten wie beispielsweise Ibuprofen behandelt wurden. Weitere Mittel gegen Schmerzen, wie Opioide oder das Antikonvulsivum Gabapentin, seien ebenfalls in beiden Studienarmen zum Einsatz gekommen.

Der pU gibt an, Depression sei eine häufig auftretende Begleiterscheinung bei Patientinnen und Patienten mit Friedreich-Ataxie. Im Rahmen des MOXle-Studienprogramms seien die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen mit in Deutschland zur Behandlung von Depression etablierten selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (z. B. Sertralin,

Escitalopram) behandelt worden. Weitere während der Studie durch die Patientinnen und Patienten eingenommene Antidepressiva und Antipsychotika haben, nach Angaben des pU, trizyklische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin), Monoaminoxidase-Hemmer (z. B. Bupropion, Trazodon) oder Risperidon eingeschlossen.

Abschließend kommt der pU zu dem Schluss, dass die Ergebnisse der Studie MOXle Teil 2 insbesondere in Anbetracht der Seltenheit der Friedreich-Ataxie, der leitliniengerechten supportiven Behandlung der Begleitsymptome und der demographischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Funktionalität, erhoben mit der mFARS
 - Feinmotorik der oberen Gliedmaßen, erhoben mit dem 9-Hole Peg Test (9-HPT)
 - Gehfähigkeit, erhoben mit dem Timed 25-Foot Walk (T25-FW)
 - Gesundheitszustand, erhoben mit dem Patient's Global Impression of Change (PGI-C)
 - Häufigkeit von Stürzen
 - Einschränkung in Alltagsaktivitäten, erhoben mit dem Friedreich's Ataxia-Activities of Daily Living (FA-ADL)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem Short Form 36 (SF-36)
- Nebenwirkungen
 - Schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Systemorganklasse [SOC], UE)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A und Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

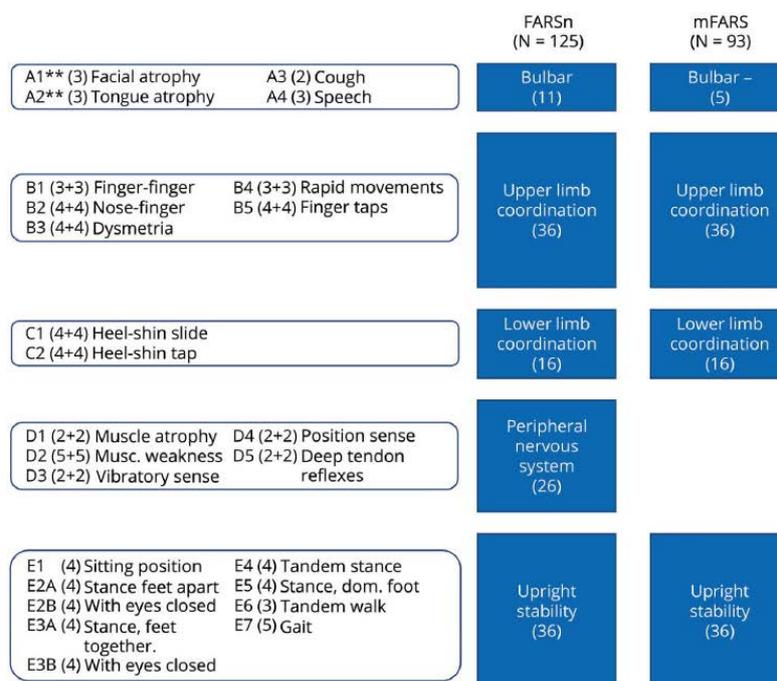
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Omaveloxolon vs. Placebo

| Studie | Endpunkte | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------------|-------------------------------------|--|-----------------------|----------------------------|------------------------|--|--|------|-------------------|---|
| | Gesamtmortalität ^a | Funktionalität (mFARS) ^b | Feinmotorik der oberen Gliedmaßen (9-HPT) ^c | Gehfähigkeit (T25-FW) | Gesundheitszustand (PGI-C) | Häufigkeit von Stürzen | Einschränkung in Alltagsaktivitäten (FA-ADL) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) | SUEs | Abbruch wegen UEs | Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE) |
| MOXle Teil 2 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja |
| <p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. Die Funktionalität wurde mit der mFARS in der Version mit einer Gesamtpunktzahl von 93 Punkten erfasst, zur Begründung siehe den folgenden Textabschnitt. c. Die Feinmotorik der oberen Gliedmaßen wurde mit dem 9-HPT unter Testung beider Hände (nicht dominante Hand und dominante Hand) erfasst.</p> <p>9-HPT: 9-Hole Peg Test; FA-ADL: Friedreich’s Ataxia-Activities of Daily Living; mFARS: modified Friedreich’s Ataxia Rating Scale; PGI-C: Patient’s Global Impression of Change; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form 36; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | | | | | | | | | | |

Anmerkungen zu Endpunkten

Funktionalität

Der pU legt Auswertungen zur Funktionalität erhoben mit der FARSn vor. Die FARSn ist ein Funktionstest, der die Funktionalität für Patientinnen und Patienten in einem Gesamtscore und in 5 Subskalen, bulbäre Funktion, Koordination der oberen Extremitäten, Koordination der unteren Extremitäten, peripheres Nervensystem und aufrechte Stabilität erfasst [15]. Die mFARS basiert auf der FARSn, siehe hierzu auch Abbildung 1.



Maximum score/subscale/item scores are shown in brackets. Items in subscales B, C, and D are conducted separately on lateral sides; ** items A1 and A2 are excluded in the mFARS examination. FARS = Friedreich Ataxia Rating Scale; mFARS = modified FARS.

Abbildung 1: Messmodell der neurologischen Untersuchungen der FARSn und der mFARS aus Rummey 2019 [15]

Die FARSn erlaubt einen minimalen Gesamtscore von 0 Punkten und einen maximalen Gesamtscore von 125 Punkten, wobei ein höherer Score eine stärkere körperliche Beeinträchtigung indiziert. Die mFARS ist, wie in Abbildung 1 dargestellt, eine Reduktion der FARSn, mit dem Ziel ausschließlich Funktionalität abzubilden. Hierfür werden die Subskala zum peripheren Nervensystem sowie 2 Items (A1: Gesichtsatrophie und A2: Zungenatrophie) aus der Subskala zur bulbären Funktion nicht in der Auswertung berücksichtigt. Dies führt zu einer verbesserten Aussagekraft des Messinstruments [15].

Der maximale Gesamtscore der publizierten mFARS, als Summe der Scores der 4 Subskalen und Abzug der Items Gesichtsatrophie und Zungenatrophie, beträgt 93 Punkte. In der Studie MOXle Teil 2 wurde jedoch die mittlere Veränderung zu Woche 48 mit einem mFARS Gesamtscore von maximal 99 Punkten als primärer Endpunkt definiert. Hierfür wurden zwar ebenfalls nur die 4 Subskalen der mFARS erfasst. Im Gegensatz zur Auswertung der mFARS mit maximal 93 Punkten, gehen jedoch in die im Studienprotokoll der MOXle definierten Auswertungen die 2 Items Gesichtsatrophie und Zungenatrophie mit ein, was zu maximal 99 Punkten führt. Der pU begründet diese Art der Auswertung nicht.

Der pU legt mit dem Dossier post hoc Auswertungen basierend auf der publizierten Auswertung der mFARS mit maximal 93 Punkten vor. Neben der Operationalisierung über die mittlere Veränderung zu Woche 48, wurde eine Responderanalyse basierend auf dem Anteil

an Patientinnen und Patienten „mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt“ ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) durchgeführt. Der pU begründet die Auswahl des Responsekriteriums damit, dass der durchschnittliche jährliche Progress bei Patientinnen und Patienten mit Friedreich-Ataxie bei 1,9 Punkten auf der mFARS liege. Die Studiendauer von 48 Wochen werde als näherungsweise 1 Jahr angenommen. Der durchschnittliche jährliche Progress entspricht nicht den in den Allgemeinen Methoden des Instituts [16] beschriebenen Anforderungen für Responsekriterien. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen, bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite. Das Responsekriterium 1,9 Punkte war nicht prädefiniert und liegt deutlich unter 15 % der Skalenspannweite (14 Punkte).

Die Funktionalität ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Auswertungen zur mittleren Veränderung der publizierten mFARS (maximal 93 Punkte) zu Woche 48 werden für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Feinmotorik der oberen Gliedmaßen

Der pU legt mit dem Dossier Auswertungen zum Endpunkt Feinmotorik der oberen Gliedmaßen erhoben mit dem 9-HPT für beide Hände (nicht dominante Hand und dominante Hand) vor. Erfasst wurde die Zeit, die benötigt wurde, um den Test durchzuführen, wobei die nicht dominante und die dominante Hand einzeln in 2 aufeinanderfolgenden Versuchen getestet wurden und die Ergebnisse beider Hände jeweils einzeln über beide Versuche gemittelt wurden. Für die durchschnittliche Zeit je Hand wurde für die Analyse der reziproken Werte ($1/\text{Durchschnittszeit}$) berechnet, um laut pU eine Normalverteilung der Daten zu ermöglichen. Die Feinmotorik der oberen Gliedmaßen ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Auswertungen für beide Hände werden für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Gehfähigkeit

Der pU legt mit dem Dossier eine Auswertung zum Endpunkt Gehfähigkeit, erhoben mit dem T25-FW, vor. Er legt eine Auswertung zur Veränderung der reziproken Zeitwerte ($1/\text{Durchschnittszeit}$, um laut pU eine Normalverteilung der Daten zu ermöglichen) zu Woche 48 im Vergleich zur Baseline vor. Nur gehfähige Patienten und Patienten gingen in die Analyse ein. Da bei der Friedreich-Ataxie (auch unter der Therapie mit Omaveloxolon) kein Wiedererlangen der Gehfähigkeit zu erwarten ist, ist es sachgerecht, eine Veränderung der Gehfähigkeit bei Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn nicht gehfähig waren, nicht zu beurteilen. Die Gehfähigkeit ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Auswertung wird für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Gesundheitszustand

Der pU legt mit dem Dossier Auswertungen zum Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit dem PGI-C vor. Im Rahmen des PGI-C bewerten Patientinnen und Patienten die Veränderung ihres Gesundheitszustandes seit Behandlungsbeginn. Dafür vervollständigen sie die Aussage „Seit Beginn der Studienbehandlung ist mein Gesundheitszustand“ mit einer von 7 Auswahlmöglichkeiten: sehr verbessert (1 Punkt), stark verbessert (2 Punkte), ein wenig verbessert (3 Punkte), unverändert (4 Punkte), wenig schlechter (5 Punkte), viel schlechter (6 Punkte) und sehr viel schlechter (7 Punkte).

Die primäre Analyse des pU betrachtet den Skalenwert im PGI-C zu Woche 48. Zusätzlich legt der pU mit dem Dossier Responderanalysen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer „klinisch relevanten Verbesserung“ im PGI-C (< 4 Punkte) und zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand (≤ 4 Punkte) sowie zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung im Gesundheitszustand (> 4 Punkte) jeweils zu Woche 48 vor. Als Responderanalyse war lediglich eine deskriptive Analyse zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer mindestens starken Verbesserung im PGI-C < 3 Punkte prädefiniert. Da bei Patientinnen und Patienten mit Friedreich-Ataxie nicht prinzipiell eine Verbesserung durch die Therapie erwartbar ist und keine Responderanalyse zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung prädefiniert war, wird die primäre Analyse des Skalenwerts im PGI-C zu Woche 48 herangezogen.

Häufigkeit von Stürzen

Der pU legt mit dem Dossier eine Auswertung zum Endpunkt Häufigkeit von Stürzen vor. Die Erhebung der Daten erfolgte durch die Patientinnen und Patienten über ein Sturztagebuch in Papierformat, das den Patientinnen und Patienten beim Screening übergeben wurde. Die Patientinnen und Patienten mussten alle Stürze zwischen Screening und Behandlungsende dokumentieren mit Angabe von Datum und Uhrzeit jedes Sturzes, der dem Sturz vorangegangenen Aktivität, der wahrgenommenen Ursache des Sturzes, sowie eventuellen Verletzungen nach dem Sturz. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Gesamtzahl der Stürze von Behandlungsbeginn bis Behandlungsende unter Berechnung von Inzidenzraten. Die Häufigkeit von Stürzen ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Auswertung wird für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Einschränkung in Alltagsaktivitäten

Der pU legt mit dem Dossier eine Auswertung zum Endpunkt Einschränkung in Alltagsaktivitäten, erhoben mit dem FA-ADL, vor. Der FA-ADL ist ein patientenberichteter krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erhebung der Einschränkung in Alltagsaktivitäten. Der Fragebogen enthält 9 Items zu Sprache, Schlucken, Essen schneiden und Handhabung von Utensilien, Ankleiden, persönlicher Hygiene, Stürzen, Gehen, Qualität der Sitzposition und

Blasenfunktion. Die Skala der Einzelitems geht von 0 bis 4, wobei ein niedriger Wert (0) keine Einschränkung bedeutet und ein hoher Wert (4) den Verlust der Funktion bzw. die vollständige Abhängigkeit von fremder Hilfe bedeutet. Der Gesamtscore wird durch Aufsummierung der Einzelitems ermittelt, sodass die Gesamtskala den Wertebereich von 0 (keine Einschränkung) bis 36 Punkten (maximale Einschränkung) umfasst. Wurde ein Teil der Items des Fragebogens nicht beantwortet, wurde der gesamte FA-ADL als fehlend gewertet. Die Auswertung des pU betrachtet Veränderung des Gesamtscores des FA-ADL zu Woche 48.

Der FA-ADL wird als hinreichend validiertes Instrument eingeschätzt. Die Einschränkung von Alltagsaktivitäten ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Auswertung wird für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Methodik

Zur Beurteilung der klinischen Relevanz einer Mittelwertdifferenz (MWD) wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) herangezogen. Der pU legt hierzu Berechnungen vor, die er mit Hedges' g bezeichnet. Er beschreibt allerdings nicht ausreichend, wie die Berechnung durchgeführt wurde. Insbesondere wird nicht erklärt, wodurch die Schätzung der über die Behandlungsgruppen gepoolten Standardabweichung, die im ursprünglichen Hedges' g enthalten ist, ersetzt wird. Deshalb wurden die Ergebnisse durch eigene Berechnungen überprüft. Dies erfolgte unter Verwendung der geschätzten MWD und des zugehörigen Standardfehlers (aus dem gemischten Modell für wiederholte Messungen [MMRM] oder der Kovarianzanalyse [ANCOVA]) sowie unter verschiedenen Annahmen bezüglich der Zahl der in die Auswertungen eingegangenen Personen. Es ergaben sich leichte Abweichungen zu den Berechnungen des pU. Da sich aber kein Unterschied bezüglich der Beurteilung der klinischen Relevanz ergab, werden in der vorliegenden Bewertung die Berechnungen des pU dargestellt.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Omaveloxolon vs. Placebo

| Studie | Studienebene | Endpunkte | | | | | | | | | | |
|---|--------------|-------------------------------|-------------------------------------|--|-----------------------|----------------------------|------------------------|--|--|----------------|-------------------|---|
| | | Gesamtmortalität ^a | Funktionalität (mFARS) ^b | Feinmotorik der oberen Gliedmaßen (9-HPT) ^c | Gehfähigkeit (T25-FW) | Gesundheitszustand (PGI-C) | Häufigkeit von Stürzen | Einschränkung in Alltagsaktivitäten (FA-ADL) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) | SUEs | Abbruch wegen UEs | Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE) |
| MOXIE Teil 2 | N | N | H ^d | H ^d | N | H ^d | H ^d | H ^d | H ^d | H ^d | N ^e | H ^d |
| <p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. Die Funktionalität wurde mit dem mFARS in der Version mit einer Gesamtpunktzahl von 93 Punkten erfasst, zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung. c. Die Feinmotorik der oberen Gliedmaßen wurde mit dem 9-HPT unter Testung beider Hände (nicht dominante Hand und dominante Hand) erfasst. d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen e. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.</p> <p>9-HPT: 9-Hole Peg Test; FA-ADL: Friedreich's Ataxia-Activities of Daily Living; H: hoch; N: niedrig; mFARS: modified Friedreich's Ataxia Rating Scale; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form 36; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | | | | | | | | | | | |

Die Ergebnisse zu Gesamtmortalität, Gehfähigkeit und Abbruch wegen UEs haben ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Alle anderen Ergebnisse haben ein hohes Verzerrungspotenzial wegen unvollständiger Beobachtungen aufgrund potenziell informativer Gründe. Für diese Einschätzung wurden, sofern vorliegend, die Anzahlen an Patientinnen und Patienten mit Werten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten verwendet. Für die Häufigkeit von Stürzen lagen zwar laut pU von 51 vs. 52 Patientinnen und Patienten bis mindestens Woche 36 Daten vor. Allerdings hat von den 6 vs. 1. Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch (12 % vs. 2 %) mindestens 1 Patientin oder 1 Patient vor Woche 12 die Studie abgebrochen, was der Angabe widerspricht, dass bis mindestens Woche 36 Daten zu allen Patientinnen und Patienten vorlagen. Eine vollständige Übersicht dazu, wann die Beobachtung (oder die Studie) für die Patientinnen und Patienten jeweils endete, findet sich nicht. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine Angaben zu den Anzahlen an Patientinnen und Patienten unter Beobachtung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten vor. Für die Ergebnisse zu SUEs

und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) ergibt sich, im Zusammenspiel der unterschiedlichen Anteile von Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch (7 vs. 2, d. h. 14 % vs. 4 %) bzw. Studienabbruch (6 vs. 1, d. h. 12 % vs. 2 %) zwischen den Armen und der potenziell informativen Gründe dafür, ein hohes Verzerrungspotenzial.

Ergebnissicherheit Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz des niedrigen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 12, Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Omaveloxolon mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit Friedreich-Ataxie ab 16 Jahren zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Omaveloxolon vs. Placebo

| Studie | Omaveloxolon | | Placebo | | Omaveloxolon vs. Placebo RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b |
|---|--------------|--|---------|--|--|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| MOXIE Teil 2 | | | | | |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamt mortalität ^c | 51 | 0 (0) | 52 | 0 (0) | – |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| SF-36 | | | | | |
| körperlicher Summenscore (PCS, Verschlechterung ^d) | 44 | 3 (7) | 51 | 4 (8) | 0,89 [0,21; 3,71]; 0,880 |
| psychischer Summenscore (MCS, Verschlechterung ^e) | 44 | 3 (7) | 51 | 3 (6) | 1,16 [0,25; 5,42]; 0,914 |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| UEs (ergänzend dargestellt) | 51 | 51 (100) | 52 | 52 (100) | – |
| SUEs | 51 | 5 (10) | 52 | 3 (6) | 1,70 [0,43; 6,74]; 0,531 |
| Abbruch wegen UEs | 51 | 4 (8) | 52 | 2 (4) | 2,04 [0,39; 10,65]; 0,530 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE) | 51 | 34 (67) | 52 | 21 (40) | 1,65 [1,13; 2,42]; 0,010 |
| <p>a. RR, KI: Cochran-Mantel-Haenszel, adjustiert nach Pes-cavus-Status. Für SUEs und Abbruch wegen UEs: keine Angabe zum Modell.</p> <p>b. p-Wert: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [17])</p> <p>c. Die Ergebnisse zur Gesamt mortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.</p> <p>d. Eine Abnahme des Scores um $\geq 9,4$ Punkte zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). Zu den Subskalen liegen keine Responderanalysen vor.</p> <p>e. Eine Abnahme des Scores um $\geq 9,6$ Punkte zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). Zu den Subskalen liegen keine Responderanalysen vor.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten (bei den Endpunkten zu gesundheitsbezogener Lebensqualität: Patientenanzahl zu Woche 48); PGI-C: Patient's Global Impression of Change; PCS: Physical Component Summary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF 36: Short Form 36; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | | | | |

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Omaveloxolon vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

| Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt | Omaveloxolon | | | Placebo | | | Omaveloxolon vs. Placebo |
|---|-----------------|---|---|-----------------|---|---|---|
| | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Mittlere Änderung zu Woche 48 MW ^b [95 %-KI] | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Mittlere Änderung zu Woche 48 MW ^b [95 %-KI] | MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b |
| MOXIE Teil 2 | | | | | | | |
| Morbidity | | | | | | | |
| Funktionalität (mFARS) ^c | 50 | 40,67 (10,16) | -1,01 [-2,28; 0,27] | 52 | 37,81 (10,78) | 0,82 [-0,38; 2,01] | -1,82 [-3,59; -0,06]; 0,043 SMD: -0,42 [-0,84; -0,01] |
| bulbäre Funktion ^d | 50 | 0,73 (0,50) | -0,08 [-0,18; 0,03] | 52 | 0,63 (0,63) | -0,03 [-0,13; 0,07] | -0,05 [-0,19; 0,10] |
| Koordination der oberen Extremitäten ^e | 50 | 10,75 (3,71) | -0,72 [-1,51; 0,07] | 52 | 9,90 (3,53) | 0,11 [-0,62; 0,84] | -0,83 [-1,91; 0,25] |
| Koordination der unteren Extremitäten ^f | 50 | 6,29 (2,58) | -0,13 [-0,73; 0,48] | 52 | 6,25 (2,29) | -0,30 [-0,86; 0,26] | 0,17 [-0,66; 1,00] |
| aufrechte Stabilität ^g | 50 | 22,89 (6,53) | -0,11 [-0,88; 0,67] | 52 | 21,02 (7,13) | 0,94 [0,22; 1,67] | -1,05 [-2,12; 0,02] |
| Feinmotorik der oberen Gliedermaßen (9-HPT) ^h | | | | | | | |
| nicht dominante Hand, [1/s] | 45 | 0,0205 (0,0080) | -0,0010 [-0,0022; 0,0001] | 51 | 0,0204 (0,0070) | -0,0002 [-0,0013; 0,0008] | -0,0008 [-0,0024; 0,0007] 0,298 |
| dominante Hand, [1/s] | 45 | 0,0229 (0,0077) | -0,0002 [-0,0011; 0,0008] | 50 | 0,0227 (0,0076) | -0,0007 [-0,0016; 0,0002] | 0,0005 [-0,0008; 0,0018] 0,422 |
| Gehfähigkeit (T25-FW) ⁱ , [1/s] | 39 ^j | 0,13 (0,07) | -0,02 [-0,03; -0,01] | 44 ^j | 0,14 (0,06) | -0,02 [-0,03; -0,01] | 0,00 [-0,01; 0,02] 0,504 |
| Gesundheits- zustand (PGI-C) ^k | 50 | - | 3,91 [3,44; 4,38] | 52 | - | 4,47 [4,02; 4,92] | -0,56 [-1,06; -0,06] 0,028 ^l SMD: -0,45 [-0,86; -0,04] |
| Einschränkung in Alltagsaktivitäten (FA-ADL) ^m | 45 | 11,03 (4,49) | 0,28 [-0,56; 1,12] | 51 | 9,85 (4,72) | 1,05 [0,27; 1,84] | -0,78 [-1,93; 0,38] 0,187 |

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Omaveloxolon vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

| Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt | Omaveloxolon | | | Placebo | | | Omaveloxolon vs. Placebo |
|---|----------------|----------------------------------|---|----------------|----------------------------------|---|---------------------------------------|
| | N ^a | Werte | Mittlere | N ^a | Werte | Mittlere | MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b |
| | | Studien- beginn MW (SD) | Änderung zu Woche 48 MW ^b [95 %-KI] | | Studien- beginn MW (SD) | Änderung zu Woche 48 MW ^b [95 %-KI] | |
| <p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung mindestens berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn basieren auf allen randomisierten 51 vs. 52 Patientinnen und Patienten</p> <p>b. MW und KI (pro Behandlungsgruppe) sowie MWD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM; adjustiert bezüglich Studienzentrum, Pes-cavus-Status, Baselinewert, Behandlungsgruppe, Zeit, Interaktionsterm zwischen Behandlungsgruppe und Zeit und Interaktionsterm zwischen Baselinewert und Zeit. Effekt stellt den Unterschied in den Änderungen (im Vergleich zum Ausgangswert) zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 48 dar.</p> <p>c. Die Funktionalität wurde mit dem mFARS in der Version mit einer Gesamtpunktzahl von 93 Punkten erfasst, zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung. Niedrigere Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 93).</p> <p>d. Niedrigere Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 5).</p> <p>e. Niedrigere Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 36).</p> <p>f. Niedrigere Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 16).</p> <p>g. Niedrigere Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 36).</p> <p>h. Die Feinmotorik der oberen Gliedmaßen wurde mit dem 9-HPT unter Testung beider Hände (nicht dominante Hand und dominante Hand) erfasst. Größere Werte bedeuten bessere Symptomatik</p> <p>i. Größere Werte bedeuten bessere Symptomatik.</p> <p>j. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung mindestens berücksichtigt wurden. Nur 46 vs. 49 Patientinnen und Patienten waren bei Studienbeginn gehfähig. Von diesen lagen zu Studienbeginn zu 45 vs. 47 Patientinnen und Patienten Werte vor.</p> <p>k. Niedrigere Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 1 bis 7).</p> <p>l. MW und KI (pro Behandlungsgruppe), MWD, zugehöriges KI und p-Wert (Gruppenvergleich): ANCOVA mit multipler Imputation von 6 vs. 1 Patientinnen und Patienten unter Verwendung von Behandlung, Studienzentrum, Pes-Cavus-Status und post-Baselinewerten des Gesundheitszustands; adjustiert bezüglich Studienzentrum, Pes-cavus-Status, Baselinewert und Behandlungsgruppe. Effekt stellt den Unterschied in den Werten zu Woche 48 zwischen den Behandlungsgruppen dar. Niedrigere Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>m. Niedrigere Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 36).</p> <p>9-HPT: 9-Hole Peg Test; ANCOVA: Kovarianzanalyse; FA-ADL: Friedreich's Ataxia-Activities of Daily Living; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; mFARS: modified Friedreich's Ataxia Rating Scale; MWD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung mindestens berücksichtigt werden; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; T25-FW: Timed 25-Foot Walk</p> | | | | | | | |

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, Ereignisanzahl pro Zeit) – RCT, direkter Vergleich: Omaveloxolon vs. Placebo

| Studie Endpunkt Subskala | Omaveloxolon | | Placebo | | Omaveloxolon vs. Placebo Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^a |
|--|-----------------|---|-----------------|---|---|
| | N | adjustierte Inzidenzrate [95 %-KI] ^a ; n _E /N (SD) | N | adjustierte Inzidenzrate [95 %-KI] ^a ; n _E /N (SD) | |
| MOXIE Teil 2 | | | | | |
| Morbidität | | | | | |
| Häufigkeit von Stürzen | 51 ^b | 0,04 [0,03; 0,05]; 11,24 (18,98) | 52 ^b | 0,05 [0,03; 0,06]; 15,00 (23,67) | 0,82 [0,50; 1,34]; 0,425 |
| a. Raten pro Tag und KI (pro Behandlungsgruppe) sowie Ratenverhältnis, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): Poissonmodell mit natürlichem Logarithmus der Zeit in der Studie (in Tagen) als Offsetvariable; adjustiert bezüglich Pes-cavus-Status. b. Es liegt einerseits die Angabe vor, dass bis mindestens Woche 36 von 51 vs. 52 Patientinnen und Patienten Daten zur Häufigkeit von Stürzen vorlagen. Von den 6 vs. 1. Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch hat aber andererseits mindestens 1 Patientin oder Patient vor Woche 12 die Studie abgebrochen, was der Angabe widerspricht, dass durchgehend Daten zu allen Patientinnen und Patienten vorliegen. KI: Konfidenzintervall; n _E : Anzahl der Ereignisse (Summe der Ereignisse über alle Patientinnen und Patienten); N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte Gesamtmortalität und Gehfähigkeit maximal Hinweise, für die Endpunkte Funktionalität, Feinmotorik der oberen Gliedmaßen, Gesundheitszustand, Häufigkeit von Stürzen, Einschränkungen in Alltagsaktivitäten, gesundheitsbezogene Lebensqualität, SUEs und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials und für den Endpunkt Abbruch wegen UEs aufgrund konkurrierender Ereignisse für den zu erfassenden Endpunkt maximal Anhaltspunkte beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Omaveloxolon gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Morbidität

Funktionalität

Für den Endpunkt Funktionalität, erhoben mit dem mFARS in der Version mit einer Gesamtpunktzahl von 93 Punkten, zeigt sich bei der Betrachtung des Unterschieds der Änderungen zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Hierbei liegt das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Feinmotorik der oberen Gliedmaßen

Für den Endpunkt Feinmotorik der oberen Gliedmaßen, erhoben mit dem 9 HPT, zeigt sich sowohl bei der Betrachtung der nicht dominanten Hand als auch bei der Betrachtung der dominanten Hand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt Feinmotorik der oberen Gliedmaßen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Omaveloxolon gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gehfähigkeit

Für den Endpunkt Gehfähigkeit, erhoben mit dem T25-FW, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt Gehfähigkeit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Omaveloxolon gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit dem PGI-C, zeigt sich bei der Betrachtung des Unterschieds der Änderungen zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Hierbei liegt das 95 %-KI der SMD nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Häufigkeit von Stürzen

Für den Endpunkt Häufigkeit von Stürzen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt Häufigkeit von Stürzen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Omaveloxolon gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Einschränkung in Alltagsaktivitäten

Für den Endpunkt Einschränkung in Alltagsaktivitäten, erhoben mit dem FA-ADL, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt Einschränkung in Alltagsaktivitäten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Omaveloxolon gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36 erfasst. Es zeigen sich für beide Summenscores (Erfassung einer Verschlechterung um $\geq 9,4$ Punkte im körperlichen Summenscore bzw. $\geq 9,6$ Punkte im psychischen Summenscore, jeweils entsprechend 15 % der Skalenspannweite) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Omaveloxolon gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt SUEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Omaveloxolon gegenüber BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Omaveloxolon gegenüber BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Omaveloxolon gegenüber BSC. Es ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Omaveloxolon gegenüber BSC.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- GAA1-Repeat-Länge (< 675 vs. ≥ 675)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die vorgelegten Subgruppenanalysen sind unvollständig. Der pU führt für das Merkmal Alter für die folgenden Endpunkte keine Interaktionstests durch: die durch den 9-HPT festgestellte Feinmotorik der oberen Gliedmaßen (je nicht dominante und dominante Hand), Gesundheitszustand (PGI-C), Einschränkung von Alltagsaktivitäten (FA-ADL) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs). Der pU begründet dies nicht.

In den vorgelegten Subgruppenanalysen zeigt sich 1 statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Alter im Endpunkt Gehfähigkeit (p-Wert für die Interaktion: 0,043). Die Ergebnisse pro Subgruppe werden aber vom pU nicht dargestellt. Die Relevanz der Interaktion kann daher nicht beurteilt werden. Es liegt insgesamt eine potenzielle inhaltliche Unvollständigkeit vor.

Der pU gibt beim Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) an, zur Testung der Homogenität die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt zu haben, ohne zu sagen, welche Modellart verwendet wurde, sodass es sich auch um Interaktionstests bezüglich des Odds Ratio oder der Risikodifferenz handeln könnte. Ungeachtet der angewendeten Modellart wird angesichts der Größe der p-Werte davon ausgegangen, dass keine statistisch signifikante Interaktion vorliegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [16].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Omaveloxolon vs. BSC
 (mehreseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator | Omaveloxolon vs. Placebo Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung bzw. adjustierte Inzidenzrate Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a | Ableitung des Ausmaßes ^b |
|--|---|--|
| Mortalität | | |
| Gesamtmortalität | 0 % vs. 0 % | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Morbidität | | |
| Funktionalität (mFARS) | MW: -1,01 vs. 0,82 MWD: -1,82 [-3,59; -0,06]; p = 0,043 SMD: -0,42 [-0,84; -0,01] ^c | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Feinmotorik der oberen Gliedmaßen (9-HPT) | nicht dominante Hand: MW: -0,0010 vs. -0,0002 MWD: -0,0008 [-0,0024; 0,0007]; p = 0,298 dominante Hand: MW: -0,0002 vs. -0,0007 MWD: 0,0005 [-0,0008; 0,0018]; p = 0,422 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Gehfähigkeit (T25-FWT) | MW: -0,02 vs. -0,02 MWD: 0,00 [-0,01; 0,02]; p = 0,504 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Gesundheitszustand (PGI-C) | MW: 3,91 vs. 4,47 MWD: -0,56 [-1,06; -0,06]; p = 0,028 SMD: -0,45 [-0,86; -0,04] ^c | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Häufigkeit von Stürzen | adjustierte Inzidenzrate: 0,04 vs. 0,05 Ratenverhältnis: 0,82 [0,50; 1,34]; p = 0,425 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Einschränkung in Alltagsaktivitäten (FA-ADL) | MW: 0,28 vs. 1,05 MWD: -0,78 [-1,93; 0,38] p = 0,187 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| SF-36 | | |
| körperlicher Summenscore (Verschlechterung) | 7 % vs. 8 % RR: 0,89 [0,21; 3,71]; p = 0,880 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| psychischer Summenscore (Verschlechterung) | 7 % vs. 6 % RR: 1,16 [0,25; 5,42]; p = 0,914 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Omaveloxolon vs. BSC (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator | Omaveloxolon vs. Placebo Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung bzw. adjustierte Inzidenzrate Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a | Ableitung des Ausmaßes ^b |
|--|--|--|
| Nebenwirkungen | | |
| SUEs | 10 % vs. 6 % RR: 1,70 [0,43; 6,74]; p = 0,531 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| Abbruch wegen UEs | 8 % vs. 4 % RR: 2,04 [0,39; 10,65]; p = 0,530 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) | 67 % vs. 40 % RR: 1,65 [1,13; 2,42] RR: 0,61 [0,41; 0,89] ^d p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering |
| <p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls.</p> <p>c. Liegt das KI für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>9-HPT: 9-Hole Peg Test; FA-ADL: Friedreich's Ataxia-Activities of Daily Living; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; mFARS: modified Friedreich's Ataxia Rating Scale; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | |

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Omaveloxolon im Vergleich zu BSC

| Positive Effekte | Negative Effekte |
|----------------------------|--|
| – | nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering |
| UE: unerwünschtes Ereignis | |

In der Gesamtschau zeigt sich ein negativer Effekt in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs). Dieser negative Effekt von Omaveloxolon in einem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen wird als nicht ausreichend angesehen, um einen geringeren Nutzen von Omaveloxolon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit Friedreich-Ataxie ab 16 Jahren keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Omaveloxolon gegenüber BSC.

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Omaveloxolon im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Omaveloxolon – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|
| Patientinnen und Patienten ≥ 16 Jahre mit Friedreich-Ataxie | BSC ^b | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. weitere Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Maßnahmen gemäß Heilmittel-Katalog (z. B. Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie, Krankengymnastik) können zur Linderung der Symptome beitragen. ▪ Ein ausschließlicher Placebo-Vergleich entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. ▪ Es wird davon ausgegangen, dass im Rahmen einer Studie BSC in beiden Armen angeboten wird. ▪ Die symptomatische Behandlung im Rahmen der BSC kann auch eine pharmakologische Therapie umfassen. ▪ Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten in der zu beratenden Indikation in beiden Studienarmen eine adäquate Behandlung von bereits vorhandenen oder neuauftretenden Symptomen und Begleiterkrankungen erhalten. Dazu gehören u. a. Diabetes mellitus (Behandlung z. B. Insulin), Kardiomyopathien (Behandlung z. B. mit Betarezeptorblockern, ACE-Hemmern, AT-2-Rezeptorantagonisten) und Skoliose (ggf. Behandlung durch operative Korrektur). <p>ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme; AT-2: Angiotensin-2; BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> | | |

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen mindestens geringen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2024 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Omaveloxolon festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der

Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Reata Pharmaceuticals. A Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia; RTA 408 (Omaaveloxolone) 408-C-1402 Part 2; clinical study report [unveröffentlicht]. 2020.
3. Reata Pharmaceuticals. A Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia (MOXIe) [online]. 2024 [Zugriff: 17.07.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517436-22-00>.
4. Reata Pharmaceuticals. A Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia [online]. [Zugriff: 17.07.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002762-23.
5. Biogen. RTA 408 Capsules in Patients With Friedreich's Ataxia - MOXIe [online]. 2025 [Zugriff: 17.07.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02255435>.
6. European Medicines Agency. Skyclarys; Assessment report [online]. 2023 [Zugriff: 02.07.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/skyclarys-epar-public-assessment-report_en.pdf.
7. Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB et al. Safety and Efficacy of Omaaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIe Study). Ann Neurol 2021; 89(2): 212-225. <https://doi.org/10.1002/ana.25934>.
8. Lynch D. Correction to Safety and Efficacy of Omaaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIe Study). Ann Neurol 2023; 94(6): 1190. <https://doi.org/10.1002/ana.26808>.
9. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Ataxien des Erwachsenenalters [online]. 2023 [Zugriff: 20.06.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-031l_S1_Ataxien-des-Erwachsenenalters_2024-02.pdf.
10. Corben LA, Collins V, Milne S et al. Clinical management guidelines for Friedreich ataxia: best practice in rare diseases. Orphanet J Rare Dis 2022; 17(1): 415. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02568-3>.
11. Biogen. Skyclarys 50 mg Hartkapseln [online]. 02.2025 [Zugriff: 02.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

12. Friedreich's Ataxia Research Alliance. FA Clinical Outcome Measures (FA-COMS) [online]. 2024 [Zugriff: 03.09.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03090789>.
13. Dürr A, Cossee M, Agid Y et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med* 1996; 335(16): 1169-1175.
<https://doi.org/10.1056/nejm199610173351601>.
14. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage, Version 3. 2023.
<https://doi.org/10.6101/AZQ/000482>.
15. Rummey C, Corben LA, Delatycki MB et al. Psychometric properties of the Friedreich Ataxia Rating Scale. *Neurol Genet* 2019; 5(6): 371.
<https://doi.org/10.1212/nxg.0000000000000371>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL:
https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
17. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
[https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Omaveloxolon

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| |
|---|
| Suchstrategie |
| Omaveloxolone OR (RTA 408) OR RTA-408 OR RTA408 [Other terms] |

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| |
|--|
| Suchstrategie |
| Omaveloxolone* OR (RTA 408) OR RTA-408 OR RTA408 |

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| |
|---|
| Suchstrategie |
| Omaveloxolone, rta-408, rta408 [Contain any of these terms] |

I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten der SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Omaveloxolon vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

| Studie SOC ^b PT ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|-------------------|
| | Omaveloxolon N = 51 | Placebo N = 52 |
| MOXie | | |
| Gesamtrate UEs | 51 (100) | 52 (100) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 32 (63) | 30 (58) |
| Nasopharyngitis | 7 (14) | 9 (17) |
| Infektion der oberen Atemwege | 14 (27) | 15 (29) |
| Stoffwechsel und Ernährungsstörungen | 8 (16) | 3 (6) |
| Appetit vermindert | 6 (12) | 2 (4) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 6 (12) | 9 (17) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 27 (53) | 22 (42) |
| Schwindelgefühl | 3 (6) | 6 (12) |
| Kopfschmerzen | 19 (37) | 13 (25) |
| Herzerkrankungen | 5 (10) | 7 (13) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 20 (39) | 14 (27) |
| Husten | 6 (12) | 4 (8) |
| Schmerzen im Oropharynx | 9 (18) | 3 (6) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 34 (67) | 21 (40) |
| Abdominalschmerz | 11 (22) | 3 (6) |
| Diarrhö | 10 (20) | 5 (10) |
| Übelkeit | 17 (33) | 7 (13) |
| Erbrechen | 8 (16) | 6 (12) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 16 (31) | 7 (13) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | 24 (47) | 21 (40) |
| Arthralgie | 9 (18) | 10 (19) |
| Rückenschmerzen | 7 (14) | 4 (8) |
| Muskelspasmen | 8 (16) | 3 (6) |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | 7 (14) | 0 (0) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 19 (37) | 17 (33) |
| Ermüdung | 11 (22) | 7 (13) |
| Untersuchungen | 27 (53) | 8 (15) |
| Alaninaminotransferase erhöht | 19 (37) | 1 (2) |
| Aspartataminotransferase erhöht | 11 (22) | 1 (2) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 33 (65) | 32 (62) |
| Kontusion | 17 (33) | 19 (37) |
| Exkoration | 13 (25) | 12 (23) |

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Omaveloxolon vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

| Studie SOC ^b PT ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|-------------------|
| | Omaveloxolon N = 51 | Placebo N = 52 |
| Risswunde | 8 (16) | 8 (15) |
| Bänderzerrung | 5 (10) | 8 (15) |

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
 b. MedDRA-Version 14.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 19: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Omaveloxolon vs. Placebo

| Studie SOC ^b PT ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|-------------------|
| | Omaveloxolon N = 51 | Placebo N = 52 |
| MOXle | | |
| Gesamtrate SUEs | 5 (10) | 3 (6) |
| Herzerkrankungen | 3 (6) | 1 (2) |

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
 b. MedDRA-Version 14.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 20: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Omaveloxolon vs. Placebo

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|--|-------------------|
| | Omaveloxolon N = 51 | Placebo N = 52 |
| SOC^a | | |
| PT^a | | |
| MOXie | | |
| Gesamtrate Abbrüche wegen UEs | 4 (8) | 2 (4) |
| Herzerkrankungen | 1 (2) | 1 (2) |
| Vorhofflimmern | 0 (0) | 1 (2) |
| Tachykardie ventrikulär | 1 (2) | 0 (0) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 1 (2) | 1 (2) |
| Erythrose | 0 (0) | 1 (2) |
| Rosazea | 1 (2) | 0 (0) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | 1 (2) | 0 (0) |
| Muskelspasmen | 1 (2) | 0 (0) |
| Untersuchungen | 1 (2) | 0 (0) |
| Alaninaminotransferase erhöht | 1 (2) | 0 (0) |
| Aspartataminotransferase erhöht | 1 (2) | 0 (0) |
| a. MedDRA-Version 14.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis | | |

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

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

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

Dosisanpassungen bei Begleittherapie

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

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

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

Ältere Patienten

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

Leberfunktionsstörung

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

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

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

Nierenfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist zum Einnehmen.

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

Die Skyclarys-Kapseln sollten im Ganzen geschluckt werden.

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aminotransferasenanstieg

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

Die ALT-, AST- und Bilirubinwerte sollen vor Beginn der Behandlung mit Omaveloxolon kontrolliert werden, in den ersten 3 Monaten der Behandlung monatlich und danach in regelmäßigen Abständen, wie es klinisch erforderlich ist. Wenn die ALT- oder AST-Werte auf $> 5 \times$ ULN ansteigen, muss Omaveloxolon sofort abgesetzt und die Leberfunktionstests baldmöglichst wiederholt werden. Wenn sich die auffälligen Laborwerte stabilisieren oder

normalisieren, kann die Behandlung mit Omaveloxolon wieder aufgenommen werden. Wenn die ALT- oder AST-Werte auf $> 3 \times$ ULN ansteigen und der Bilirubin-Wert auf $> 2 \times$ ULN, muss Omaveloxolon sofort abgesetzt und die Leberfunktionstest wiederholt werden. Die Untersuchungen sind nach Bedarf fortzusetzen. Wenn sich die auffälligen Laborwerte stabilisieren oder normalisieren, kann die Behandlung mit Skyclarys wieder aufgenommen werden, wobei die Leberfunktion in angemessener Häufigkeit kontrolliert werden muss.

Arzneimittelwechselwirkungen

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

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

Lipidwertanomalien

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

Anstieg des B-Typ natriuretischen Peptids (BNP)

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

1 mit Skyclarys zusammenhängen oder mit einer Herzerkrankung im Zusammenhang mit der Friedreich-Ataxie ist noch unklar.

In einer Studie mit einer verwandten Substanz bei diabetischen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD) wurden bei den Patienten mit einer CKD in Stadium IV vermehrt Fälle von Herzinsuffizienz infolge Flüssigkeitsüberladung beobachtet. Ein BNP-Ausgangswert von > 200 pg/ml und eine vorausgegangene Hospitalisierung wegen kongestiver Herzinsuffizienz wurden bei Patienten mit einer CKD in Stadium IV als Risikofaktoren für Herzinsuffizienz identifiziert, jedoch nicht bei Patienten mit einer CKD in Stadium 3b.

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

Gewichtsabnahme

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 51 Patienten, die 48 Wochen lang mit Skyclarys 150 mg/Tag behandelt wurden, traten Überempfindlichkeitsreaktionen sehr häufig auf ($\geq 1/10$). Alle Ereignisse waren nicht schwerwiegend und alle berichteten Ereignisse bei mit Omaveloxolon behandelten

Patienten waren von leichter Ausprägung. Die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten betrug in der Omaveloxolon-Gruppe 135 Tage (Minimum: 3 Tage, Maximum: 360 Tage, Median: 95 Tage). Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Ausschlag wurden auch nach der Markteinführung und in anderen klinischen Studien berichtet. Nach der Markteinführung wurde ein schwerwiegender Fall von Arzneimittelüberempfindlichkeit berichtet. Alle Ereignisse, die in den anderen klinischen Studien berichtet wurden, waren hinsichtlich des Schweregrades leicht bis moderat. Wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, müssen gegebenenfalls geeignete Behandlungsmaßnahmen eingeleitet werden. Die Patienten müssen über die Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeit informiert werden.

Skyclarys enthält Natrium

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Omaveloxolon

Starke oder moderate CYP3A4-Inhibitoren

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

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

Starke oder moderate CYP3A4-Induktoren

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

Einfluss von Omaveloxolon auf andere Arzneimittel

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

Substrate von CYP3A4

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

Substrate von CYP2C8

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

Substrate von BCRP

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Skyclarys kann die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva herabsetzen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Patientinnen sind anzuweisen, die gleichzeitige Anwendung mit kombinierten hormonellen Kontrazeptiva (wie z. B. Pille, Verhütungspflaster, Vaginalring) zu vermeiden. Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, ist zu raten, während der gleichzeitigen Anwendung von Skyclarys und für 28 Tage nach dessen Absetzen eine alternative Verhütungsmethode (wie z. B. ein nicht-hormonelles Intrauterinsystem) oder zusätzlich eine nicht-hormonelle Verhütungsmethode (z. B. Kondome) anzuwenden.

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Tabelle 1-15: Nebenwirkungen

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Aminotransferaseanstiege

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

Bei den mit Skyclarys behandelten Patienten lag die Inzidenz von ALT- oder AST-Anstiegen $\geq 3 \times \text{ULN}$ während der Behandlung bei 29,4 %, wobei 15,7 % der Patienten Anstiege $\geq 5 \times \text{ULN}$ zeigten. Anstiege von $\geq 3 \times \text{ULN}$ waren im Allgemeinen vorübergehend und reversibel, wobei 80 % dieser Patienten innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen maximale Werte erreichten. Beim Abbruchbesuch zeigte keiner dieser Patienten ALT- oder AST-Anstiege $\geq 3 \times \text{ULN}$. Die Mittelwerte bildeten sich im Allgemeinen bei fortgesetzter Behandlung oder nach einer Unterbrechung der Behandlung in Richtung Ausgangswert zurück. Kein Patient hatte einen gleichzeitigen Anstieg des Gesamtbilirubins von $> 1,5 \times \text{ULN}$.

BNP-Anstieg

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

Lipidwertanomalien

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

Gewichtsabnahme

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

Eine Gewichtsabnahme wurde nach Woche 24 beobachtet. Nach 48 Wochen Behandlung betrug die mittlere Gewichtsabnahme im Vergleich zum Ausgangsgewicht 1,35 kg (SD 3,585 kg) in der Skylarys-Gruppe und die mittlere Gewichtszunahme im Vergleich zum Ausgangsgewicht betrug 1,17 kg (SD 4,108 kg) in der Placebo-Gruppe. Unter allen Patienten mit einem BMI-Ausgangswert < 25 kg/m² in beiden Behandlungsgruppen (Skylarys, n = 37; Placebo, n = 37) wurde eine Gewichtsabnahme um mindestens 5 % gegenüber dem Ausgangsgewicht bei 32,4 % der mit Skylarys behandelten Patienten im Vergleich zu 2,7 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet.

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Überdosierung

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| II Tabellenverzeichnis | II.3 |
| II Abkürzungsverzeichnis | II.4 |
| II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und B, Abschnitt 3.2) | II.5 |
| II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation | II.5 |
| II 1.2 Therapeutischer Bedarf..... | II.5 |
| II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | II.5 |
| II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU | II.5 |
| II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU | II.7 |
| II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | II.8 |
| II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten..... | II.8 |
| II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung | II.8 |
| II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A und B, Abschnitt 3.3)..... | II.9 |
| II 2.1 Behandlungsdauer | II.9 |
| II 2.2 Verbrauch..... | II.9 |
| II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | II.9 |
| II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | II.10 |
| II 2.5 Jahrestherapiekosten..... | II.10 |
| II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung | II.11 |
| II 2.7 Versorgungsanteile | II.12 |
| II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A und B, Abschnitt 3.6) | II.12 |
| II 4 Literatur | II.13 |

II Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | II.5 |
| Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | II.8 |
| Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr | II.11 |

II Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| BSC | Best supportive Care |
| DHAG | Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft e. V. |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A und B (jeweils inhaltlich identischer Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Friedreich-Ataxie stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird Omaveloxolon zur Behandlung der Friedreich-Ataxie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren angewendet.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht für Patientinnen und Patienten mit Friedreich-Ataxie ein hoher Bedarf an einer spezifischen Therapie, da die bisherigen supportiven Behandlungsoptionen ausschließlich die Symptome, nicht jedoch die zugrundeliegenden Ursachen der Erkrankung adressieren.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Schritt | Vorgehen des pU | Anteil [%] | Ergebnis (Personenzahl) ^a |
|---------------|--|----------------------|--------------------------------------|
| Ausgangsbasis | Gesamtbevölkerung in Deutschland zum Stichtag 31.12.2024 | – | 84 639 300 |
| 1 | Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit Friedreich-Ataxie | 0,00156 ^b | 1322 |
| 2 | Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren | 84,8 | 1121 |
| 3 | GKV-Anteil | 88,0 | 987 |

a. Abweichungen der Patientenzahlen sind rundungsbedingt.
b. eigene Berechnung, gerundete Angabe
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Ausgangsbasis: Gesamtbevölkerung in Deutschland zum Stichtag 31.12.2024

Der pU stützt sich als Ausgangsbasis auf den vorausberechneten Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes zum Stichtag 31.12.2024. Dieser beträgt in Deutschland 84 639 300 Personen und basiert auf den Ergebnissen der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021) in der Variante 2 mit einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos (G2-L2-W2) [2].

Schritt 1: Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit Friedreich-Ataxie

Zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Friedreich-Ataxie legt der pU eine Übersichtsarbeit von Vankan zugrunde, die die Prävalenz der Friedreich-Ataxie sowie die Verbreitung in Europa beschreibt [3]. Dort zeichnet sich für Europa ein durch Deutschland verlaufender Prävalenzgradient ab, mit höheren Prävalenzen im Süden (1 Fall pro 40 000 Personen) und niedrigeren Werten im Osten und Nordosten (1 Fall pro 365 000 Personen). Der Quelle können u. a. die Prävalenzspannen der einzelnen deutschen Bundesländer entnommen werden, welche auf einer anonymisierten Liste von Friedreich-Ataxie-Patientinnen und -Patienten mit regionaler Verteilung beruhen, die von der Selbsthilfeorganisation Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft e. V. (DHAG) stammt. Der Übersichtsarbeit zufolge wurde die Liste zwischen den Jahren 2007 und 2009 übermittelt.

Zur Bestimmung der Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Friedreich-Ataxie bildet der pU Mittelwerte für die angegebenen Prävalenzspannen je Bundesland und wendet diese auf den Bevölkerungsstand des entsprechenden Bundeslands zum Stichtag 31.12.2024 aus der Publikation der Ausgangsbasis [2] an. Für Bundesländer mit einer sehr geringen Prävalenzrate von 1 Fall pro > 150 000 Personen setzt der pU zur Berechnung vereinfachend eine Prävalenzrate von 1 zu 150 000 Personen an. Der pU summiert die ermittelten Patientenzahlen der einzelnen Bundesländer (Aufrundung je Bundesland auf ganze Zahl) und weist eine Gesamtzahl von 1322 Patientinnen und Patienten mit Friedreich-Ataxie und somit eine Prävalenzrate von 1 Fall pro 64 024 Personen (entspricht gerundet einem Anteilswert von 0,00156 %, eigene Berechnung) aus.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren

In diesem Schritt grenzt der pU die Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 auf diejenigen ein, die mindestens 16 Jahre alt sind. Hierfür zieht er die nach Altersjahren differenzierte Vorausberechnung des Bevölkerungsstands (Variante G2-L2-W2) vom Statistischen Bundesamt zum Stichtag 31.12.2024 [4] heran. Auf Basis dieser Quelle berechnet der pU als Anteil derjenigen, die in Deutschland 16 Jahre oder älter sind, 84,8 %. Unter Berücksichtigung dieses Anteilswertes ermittelt der pU eine Anzahl von 1121 Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 16 Jahren.

Schritt 3: GKV-Anteil

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,0 % [2,5] ermittelt der pU eine Anzahl von 987 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist jedoch mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit Friedreich-Ataxie

Die Datenlage für Deutschland ist, wie der pU selbst anmerkt, begrenzt. Die angegebene Prävalenz der Friedreich-Ataxie basiert lediglich auf 1 Übersichtsarbeit von Vankan [3], der für Deutschland eine Patientenliste der DHAG zugrunde liegt. Dabei ist unklar, wie dafür die Patientinnen und Patienten identifiziert wurden. Somit ist auch fraglich, wie hoch der Anteil an Patientinnen und Patienten in Deutschland ist, die nicht in der Patientenliste erfasst sind.

Auch ist wegen des unbekanntes Datenstands der Patientenliste der DHAG die Übertragbarkeit der Prävalenzraten auf den heutigen Bevölkerungsstand unklar. Darüber hinaus wäre bei der Ermittlung der Patientenzahlen je Prävalenzrate eine Spanne geeigneter gewesen, um den Unsicherheiten besser Rechnung tragen zu können. Dabei ist zu beachten, dass die jeweilige Spanne auch breiter sein könnte als in der Übersichtsarbeit von Vankan [3] angegeben, sofern die jeweilige Spanne dort lediglich die Punktschätzung umfasst und ein Konfidenzintervall in Anbetracht kleiner Fallzahlen deutlich breiter sein könnte. Zudem ist für diejenigen Fälle, in denen der pU vereinfachend eine Prävalenzrate von 1 zu 150 000 Personen veranschlagt, der Quelle eine niedrigere Prävalenzrate zu entnehmen (1 Fall pro > 150 000 Personen [3]), weshalb die vom pU ermittelten Fallzahlen mit Unsicherheit behaftet sind.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren

Wie vom pU selbst adressiert, liegt das mittlere Alter bei Krankheitsbeginn der Friedreich-Ataxie etwa zwischen 10 und 15 Jahren [6-9]. Mit einem durchschnittlichen Sterbealter von 36,5 Jahren [10] ist die Lebenserwartung der Betroffenen zudem deutlich verkürzt. Es ist daher davon auszugehen, dass der Anteil der lebenden Personen im Alter ≥ 16 Jahren bei Erkrankung an Friedreich-Ataxie niedriger ist als in der Gesamtbevölkerung. Demnach ergibt sich ein niedrigerer Anteilswert als der vom pU auf Basis der Gesamtbevölkerung herangezogene Anteilswert von 84,8 %.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Im 1. Verfahren zu Omaveloxolon aus dem Jahr 2024 [11,12] im gleichen Anwendungsgebiet wurde eine Anzahl von ca. 970 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschlossen [13]. Die nun vom pU angegebene Anzahl von 987 Patientinnen und Patienten in

der GKV-Zielpopulation basiert – bei gleicher Methodik – auf etwas aktuelleren Daten und Rundungsabweichungen. Ohne das Aufrunden in Schritt 1 läge die Patientenzahl bei ca. 980 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Darüber hinaus liegen jedoch sowohl im damaligen als auch im aktuellen Verfahren zu Omaveloxolon dieselben Unsicherheitsfaktoren vor.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass keine nennenswerten, indikationsspezifischen Veränderungen der Entwicklung des Bevölkerungsstandes oder der Diagnoseprävalenz innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Er erwartet daher keine relevanten Änderungen für die Inzidenz und Prävalenz der Friedreich-Ataxie.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie | Bezeichnung der Patientengruppe | Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a | Kommentar |
|--|---|--|---|
| Omaveloxolon | Patientinnen und Patienten ≥ 16 Jahre mit Friedreich-Ataxie | 987 | Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe hierfür sind <ul style="list-style-type: none"> ▪ fehlende Informationen zur Herleitung von Prävalenzraten in der zugrunde liegenden Quelle und eingeschränkte Aktualität, ▪ die fehlende Berücksichtigung einer Spanne und ▪ die Veranschlagung eines Anteils von Personen im Alter ≥ 16 Jahren auf Basis der Gesamtbevölkerung, der für die Indikation Friedreich-Ataxie eine Überschätzung darstellt. |
| a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer | | | |

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A und B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A und B (jeweils inhaltlich identischer Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Best supportive Care (BSC)

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Laut G-BA können die symptomatische Behandlung im Rahmen der BSC auch eine pharmakologische Therapie umfassen und Maßnahmen gemäß Heilmittel-Katalog (z. B. Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie, Krankengymnastik) zur Linderung der Symptome beitragen.

Der pU gibt an, dass für BSC die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu BSC in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

Es wird davon ausgegangen, dass auch Patientinnen und Patienten der Zielpopulation, die mit Omaveloxolon behandelt werden, zusätzlich BSC erhalten und dementsprechend zusätzliche Kosten für BSC anfallen.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Omaveloxolon entsprechen der Fachinformation [1]. Omaveloxolon wird 1-mal täglich verabreicht. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [1]. Demnach wird Omaveloxolon 1-mal täglich in einer Dosierung von 150 mg (3 Hartkapseln à 50 mg) verabreicht.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Omaveloxolon geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2025 wieder. Der pU veranschlagt Kosten für 2 Packungsgrößen: 270 Hartkapseln (als untere Grenze der Kosten) bzw. 90 Hartkapseln (als obere Grenze der Kosten). Laut Dossievorlage sollen „die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und

wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n)“ gewählt werden. Bei ausschließlicher Berücksichtigung der wirtschaftlicheren Packungsgröße (270 Hartkapseln) ergibt sich für die kontinuierliche Behandlung mit Omaveloxolon keine Spanne der Arzneimittelkosten, sondern die Arzneimittelkosten entsprechen der vom pU angegebenen unteren Grenze.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die sich aus der Fachinformation [1] ergeben, sind grundsätzlich nachvollziehbar, können in ihrer Häufigkeit jedoch abweichen. Dabei setzt der pU regelmäßige Leistungen, deren Häufigkeit in der Fachinformation nicht genauer quantifiziert ist, 1-mal pro Quartal an.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Omaveloxolon im 1. Behandlungsjahr Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 326 512,00 € (270 Hartkapseln) bis 326 965,33 € (90 Hartkapseln). Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, die plausibel sind, wenn ausschließlich die vom pU angegebene untere Grenze herangezogen wird. Eine obere Grenze ist nicht zu veranschlagen, da sie auf einer weniger wirtschaftlichen Packungsgröße basiert. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen.

Für BSC gibt der pU korrekt an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell sind.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € | Jahrestherapiekosten in € | Kommentar |
|---|---|---------------------------------------|--|---|--|--|
| Zu bewertende Therapie | | | | | | |
| Omaveloxolon ^a | Patientinnen und Patienten ≥ 16 Jahre mit Friedreich-Ataxie | 326 442,25–326 895,58 ^{b, c} | 1. Behandlungsjahr: 69,75 ^b je Folgejahr: 54,60 ^b | 0 ^b | 1. Behandlungsjahr: 326 512,00–326 965,33 ^{b, c} je Folgejahr: 326 496,85–326 950,18 ^{c, d} | Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten sind plausibel, wenn ausschließlich die vom pU angegebene untere Grenze herangezogen wird. Eine obere Grenze ist nicht zu veranschlagen, da sie auf einer weniger wirtschaftlichen Packungsgröße basiert. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | | |
| BSC ^e | Patientinnen und Patienten ≥ 16 Jahre mit Friedreich-Ataxie | patientenindividuell | | | | Die Angabe des pU ist plausibel. |
| <p>a. Bei einem Vergleich von Omaveloxolon gegenüber BSC allein sind Kosten von BSC auch für Omaveloxolon zusätzlich zu berücksichtigen.</p> <p>b. Angaben des pU</p> <p>c. Die untere Grenze basiert auf wirtschaftlicheren Packungen zu je 270 Kapseln. Die obere Grenze basiert auf weniger wirtschaftlichen Packungen zu je 90 Kapseln.</p> <p>d. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU</p> <p>e. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Laut G-BA können die symptomatische Behandlung im Rahmen der BSC auch eine pharmakologische Therapie umfassen und Maßnahmen gemäß Heilmittel-Katalog (z. B. Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie, Krankengymnastik) zur Linderung der Symptome beitragen.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | | | | | |

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU äußert sich zu verschiedenen Faktoren, wie Kontraindikationen, Diagnosestellung und Therapieabbrüchen, die die Versorgungsanteile von Omaveloxolon beeinflussen können. Der pU gibt ebenfalls an, dass Behandlungen sowohl im ambulanten als auch stationären Bereich zu erwarten seien. Eine Bestimmung der Versorgungsanteile sei laut pU auf Basis dieser Angaben allerdings nicht möglich, weshalb er keine Quantifizierung vornimmt.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A und B, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Biogen Netherlands. Fachinformation: Omaaveloxolon (Skyclarys). 02.2025.
2. Statistisches Bundesamt. Code: 12421-0003; Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Bundesländer, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung. 2025.
3. Vankan P. Prevalence gradients of Friedreich's Ataxia and R1b haplotype in Europe co-localize, suggesting a common Palaeolithic origin in the Franco-Cantabrian ice age refuge. *J Neurochem* 2013; 126: 11-20.
4. Statistisches Bundesamt. Code: 12421-0002; Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. 2025.
5. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2024. 2025.
6. Bidichandani SI, Delatycki MB. Friedreich Ataxia. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA et al (Ed). *GeneReviews*. Seattle: University of Washington; 1993.
7. Lynch DR, Chin MP, Boesch S et al. Efficacy of Omaaveloxolone in Friedreich's Ataxia: Delayed-Start Analysis of the MOXle Extension. *Mov Disord* 2023; 38(2): 313-320.
8. Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB et al. Safety and Efficacy of Omaaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXle Study). *Ann Neurol* 2021; 89(2): 212-225. <https://doi.org/10.1002/ana.25934>.
9. Parkinson MH, Boesch S, Nachbauer W et al. Clinical features of Friedreich's ataxia: classical and atypical phenotypes. *J Neurochem* 2013; 126: 103-117.
10. Tsou AY, Paulsen EK, Lagedrost SJ et al. Mortality in Friedreich ataxia. *J Neurol Sci* 2011; 307(1-2): 46-49. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.05.023>.
11. Biogen. Omaaveloxolon (Skyclarys); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 26.06.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1067/#dossier>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Omaaveloxolon (Friedreich-Ataxie); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 17.06.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-06>.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Omaveloxolon (Friedreich-Ataxie, ≥ 16 Jahre) [online]. 2024 [Zugriff: 28.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6796/2024-09-19_AM-RL-XII_Omaveloxolon_D-1049_BAnz.pdf.