

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 ≥ 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.