

Léčba Friedreichovy ataxie – SKYCLARYS (omaveloxolon)

Podněty, otázky a odpovědi k úhradě léčby FA

Schvalování LP FDA

1. Léčba je příliš drahá vzhledem k nedostatečně prokázané účinnosti

Účinnost léčivého přípravku je dostatečně prokázána schválením registrace LP FDA a následně EMA

Uznatelná měřitelnost účinnosti léčby: Mezi Reata Pharmaceuticals a FDA probíhala komunikace týkající se klíčových aspektů designu studie MOXle, zejména ohledně **primárního cílového ukazatele a struktury studie**. V srpnu 2017 FDA potvrdila, že použití modifikované škály Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) jako primárního endpointu ve druhé části studie MOXle může podpořit schválení omaveloxolonu pro léčbu Friedreichovy ataxie. Doporučení ohledně designu studie: FDA doporučila prodloužit dobu léčby ve druhé části studie MOXle a přidat jednoduchý pacientem hlášený nebo na výkonu založený výsledek do studie. Zdroj: [biospace.com](https://www.biospace.com)

V tiskové zprávě z 28. února 2023 se uvádí, že Reata a FDA spolupracovaly na schválení SKYCLARYS (omaveloxolon) pro léčbu Friedreichovy ataxie. Tato spolupráce zahrnovala potvrzení, že použití modifikované škály Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) jako primárního cílového ukazatele ve studii MOXle může podpořit schválení omaveloxolonu pro Friedreichovu ataxii i bez klasické fáze III.

Zdroj: [businesswire.com](https://www.businesswire.com)

- **Friedreichova ataxie je vzácné onemocnění**, a proto bylo nutné pečlivě stanovit metody hodnocení účinnosti.
- **mFARS (modified Friedreich's Ataxia Rating Scale)** byl vybrán jako hlavní ukazatel účinnosti **na základě konzultací s FDA**.
- **Schvalovací proces proběhl přes „Fast Track“ a „Orphan Drug Designation“**, což umožnilo intenzivnější komunikaci mezi firmou a regulačním úřadem a vynechání studie fáze 3

2. studie, pouze zatím II. fáze na malém počtu pacientů

Studie **MOXIe Part 2** je někdy označována jako **fáze 2/3**, což znamená, že kombinuje prvky **druhé i třetí fáze klinických studií**.

V případě **MOXIe Part 2**:

- Byla **randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná**, multicentrická, mezinárodní, což jsou typické rysy fáze III.
- Zkoumala **klinický přínos omaveloxolonu** na skóre mFARS, což bylo klíčové pro schválení.
- Počet pacientů (103) byl sice menší než v běžné fázi III, ale u **vzácných nemocí** se menší studie akceptují.

Proto se někdy označuje jako **fáze 2/3** – není to klasická fáze III, ale její výsledky byly dostatečně silné pro schválení léku a dle metodiky FDA se studie fáze 3 v režimu Fast Track neprovádí.

Z podpůrných dokumentů ke schválení FDA: [216718Orig1s000MedR.pdf](#)

Překlad:

Závěr:

*Celkově, vzhledem k **nenaplněné medicínské potřebě** u Friedreichovy ataxie (FA) a absenci dostupných terapií, považují **pozorované důkazy o účinnosti** z jedné adekvátní a dobře kontrolované studie (**Studie 1402**) u předem specifikované populace pacientů s FA bez pes cavus (vysoké klenby nohy), stejně jako pozorovaný účinek v celé randomizované populaci zahrnující pacienty s pes cavus i bez něj, spolu s **potvrzujícími důkazy** z přirozené historie onemocnění a s **farmakodynamickými údaji**, které podporují **biologickou věrohodnost účinku léčby**, za **dostatečné k prokázání podstatných důkazů o účinnosti omaveloxolonu při léčbě FA**.*

Obecně platí, že pokud se už během studie prokáže jednoznačný přínos pro pacienty, je zastaveno placebové rameno, neboť by bylo neetické neposkytnout pacientům léčbu.

Dále: [216718Orig1s000SumR.pdf](#)

Benefit-Risk Integrated Assessment

Friedreich's Ataxia (FA) is a rare, genetic, cumulatively progressive neurodegenerative disorder caused by a defect in the Frataxin (FXN) gene, typically an expansion of the guanine-adenine-adenine (GAA) triplet repeat within the FXN gene, which impairs transcription, leading to deficiency of the frataxin protein. Frataxin is essential for proper functioning of the mitochondria, and deficiency leads to mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and neuroinflammation. Patients develop ataxia, balance issues, loss of motor skills, and speech impairment, among other neurological impairments including weakness, visual impairment, and sensory loss. Patients with FA also have diverse non-neurological features such as cardiomyopathy, kyphoscoliosis, and foot deformities, such as pes cavus. Patients typically have loss of ambulation and wheelchair dependence by their mid-20s, leading to significant disability, and a shortened life expectancy, with an average age of death around 37.5 years of age. There are currently no approved drugs for the treatment of FA.

Omaaveloxolone is proposed for the treatment of FA. The Applicant postulates that omaaveloxolone activates the transcription factor nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2), which regulates the cellular response to oxidative stress and restores mitochondrial function, thus restoring redox balance and reducing inflammation. The proposed dose is 150 mg by mouth daily on an empty stomach, one hour before eating.

The Applicant has provided data from a single, randomized, double-blind, placebo-controlled study (Study 1402 Part 2) and an open-label extension study (Study 1402 OLE). In Study 1402 Part 2, a total of 103 patients with FA with or without pes cavus received placebo (N = 52) or omaaveloxolone (N = 51) daily for 48 weeks (All Randomized population). A total of 82 FA patients without pes cavus (Full Analysis Population) were included in the Applicant's prespecified primary analysis population. There was a statistically significant improvement in the modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) at Week 48 in the omaaveloxolone arm compared to the placebo arm (-2.41 points, p = 0.0138) in the Full Analysis population. Patients randomized to omaaveloxolone (N = 42) had a mean improvement from baseline in mFARS with a change from baseline of -1.56 points, and patients randomized to placebo (N = 40) had a mean worsening from baseline of 0.85 points at Week 48. In the prespecified Full Analysis Population, the key secondary endpoints did not reach statistical significance; however, the secondary endpoint of Activities of Daily Living (ADL) scale was nominally significant (p = 0.04). In the All Randomized population, there was also a nominally significant improvement in mFARS of -1.94 compared to placebo (p = 0.0331) and the Patient Global Impression of Change (PGIC) showed nominally significant improvement compared to placebo (p = 0.0282).

Overall, Study 1402 Part 2 demonstrated a statistically significant treatment benefit of omaaveloxolone compared to placebo on an acceptable primary endpoint, the change from baseline in mFARS, in both the primary Full Analysis Population and the All-Randomized Population (ITT). There were trends favoring omaaveloxolone on the secondary endpoints, and nominally significant positive result on a scale of Activities of Daily Living in the full analysis population and on the PGIC in the all randomized population, supporting a treatment benefit of omaaveloxolone compared to placebo.

2

ence ID: 5133711

Summary Memorandum

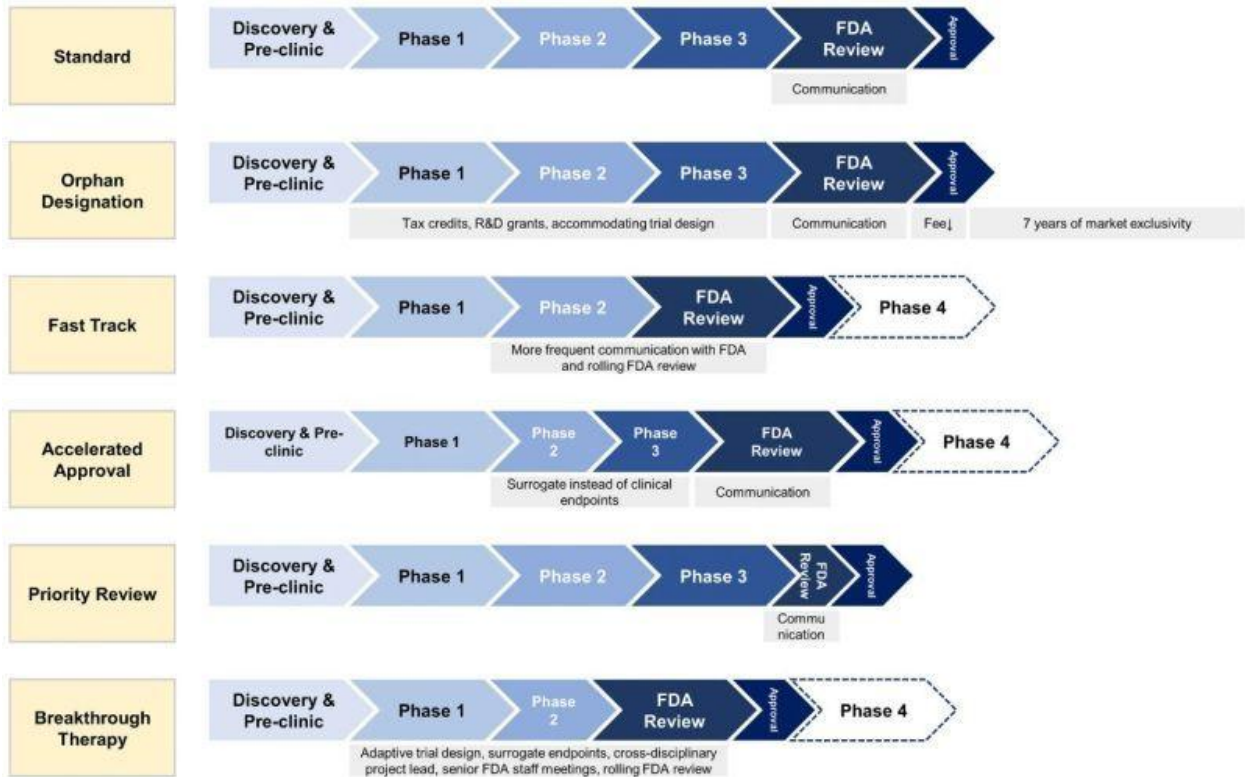
A post hoc exploratory analysis compared patients who enrolled in Study 1402 OLE for up to 3 years to a propensity-matched cohort of patients from the natural history study, Clinical Outcome Measures in Friedreich's Ataxia (FA-COMS). This analysis showed a statistically significant difference in mFARS change from baseline in patients treated with omaaveloxolone in Study 1402 OLE compared to matched FA-COMS patients. In the total pooled population of patients in Study 1402 OLE, there was a mean difference in mFARS change from baseline of -3.354 points compared to placebo (p = 0.0002).

Additionally, ferritin is proposed to be pharmacodynamic marker of Nrf2 activation. Omaaveloxolone has shown dose-dependent increase in ferritin observed in Part 1 of Study 1402 (dose range finding study 5 mg to 300 mg) and increases in ferritin in patients receiving omaaveloxolone compared to placebo in Study 1402 Part 2.

Omaaveloxolone was generally well tolerated. In Study 1402 Part 2, there were no deaths or differences in serious adverse events between omaaveloxolone and placebo. Many of the serious adverse events were related to progression of the underlying disease. The most common treatment-emergent adverse events (TEAEs) occurring in more than 20% of patients treated with omaaveloxolone and greater than placebo include elevated liver enzymes, headache, nausea, abdominal pain, fatigue, diarrhea, and musculoskeletal pain. Increases in liver enzymes (AST, ALT, and GGT), B-natriuretic peptide (BNP) and lipids were observed in patients taking omaaveloxolone, which can be monitored in the postmarketing setting. The Applicant postulates that the laboratory abnormalities are related to Nrf2 activation; however, mild drug-induced liver injury and increased risk for cardiac failure cannot be ruled out given the small sample size.

Given the serious and life-threatening nature of FA and the substantial unmet need with no approved treatments, some level of uncertainty is acceptable in this instance and consideration of these results in the context of regulatory flexibility is appropriate. The single adequate and well-controlled study with positive results on a clinically meaningful primary outcome, accompanied by confirmatory evidence from the natural history comparison, in addition to the pharmacodynamic data supporting the biologic plausibility of the treatment effect, are adequate to provide substantial evidence of effectiveness. There are no safety issues that would preclude approval. Additional pharmacovigilance and adequate monitoring for risks of liver injury and cardiac events are warranted in the postmarketing setting.

Registrační postupy FDA



3. Úmrtí pacientů s FA ve většině případů nastává selháním srdce

- účinnost léčby na oddálení progresse onemocnění
- prodloužení života

[Abstract 15376: Nrf2 Agonist Omaveloxolone Improves Cardiac Function in Mice With Friedreich's Ataxia | Circulation](#)

Abstract 15376: Nrf2 agonista Omaveloxolon zlepšuje srdeční funkci u myší s Friedreichovou ataxií

Závěry: Toto je první studie, která prokazuje sexuální dimorfismus v srdcích pacientů s FA a ukazuje, že OMAV může zlepšit srdeční funkci u myší s FA a těžkou kardiomyopatií.

[Omaveloxolone ameliorates isoproterenol-induced pathological cardiac hypertrophy in mice – PubMed](#)

Abstract: Omaveloxolon zmírňuje isoproterenolem indukovanou patologickou srdeční hypertrofii u myší – PubMed

Závěry: Omaveloxolon zmírňuje isoproterenolem indukovanou patologickou srdeční hypertrofii u myší. Naše studie identifikovala omaveloxolon jako slibného terapeutického agenta ke zmírnění patologické srdeční hypertrofie..



[Understanding FA](#) [Research](#) [Get Involved](#) [Events & News](#) [Why We Exist](#)

[Donate](#)

WHAT IS THE STATUS OF DEVELOPMENT?

History of Development for SKYCLARYS

The [drug development process](#) can be thought of as a series of stages, and successful drugs must pass through each stage to become available to patients.

[Link to SKYCLARYS](#)

Discovery ▼

Clinical Development: Completed ▼

Working with FARA and several FA Investigators in our Collaborative Clinical Research Network (CCRN), Reata conducted a two-part, randomized, placebo-controlled Phase 2/3 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of omav. Part 1 of the study was a randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-escalation study. Part 2 of the study was conducted to establish the longer-term effectiveness of omav. Finally, Reata also conducted an open label extension study. People who participated in MOXIe part 1 or 2 were able to take omav and continue to be followed for assessment of both efficacy and safety.

Clinical Development: Ongoing for Pediatrics ▼

Regulatory Approvals ▼

Post-Approval Studies ▼

[SKYCLARYS \(omaveloxolone\) - Friedreich's Ataxia Research Alliance](#)

4. Nelze snadno definovat parametry pro sledování účinnosti léčby

Potvrzení primárního cílového ukazatele: V srpnu 2017 FDA potvrdila, že použití modifikované škály Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) jako primárního endpointu ve druhé části studie MOXIe může podpořit schválení omaveloxolonu pro léčbu Friedreichovy ataxie.

mFARS (modified Friedreich's Ataxia Rating Scale) byl vybrán jako hlavní ukazatel účinnosti **na základě konzultací s FDA.**

biospace.com

Schvalování LP EMA

5. Zdravotní pojišťovna se staví do pozice, kdy zpochybňuje rozhodnutí EMA ohledně studie a účinnosti léku pro všechny nad 16 let.

EMA:

Bylo prokázáno na základě řady studií, že přípravek Skyclarlys je pro pacienty s Friedreichovou ataxií přínosný. Přestože v souvislosti s hlavní studií panovaly určité pochybnosti, jako je malý počet pacientů, vyloučení pacientů s těžkými formami onemocnění (pacientů s pokročilým srdečním onemocněním a diabetem) a komplikacemi, jako je pes cavus (definované ve studii), agentura dospěla k závěru, že pozorované přínosy se vztahují i na tyto pacienty.

EMA [Skyclarlys, INN-omaveloxolone](#)

6. Jaké přínosy Skyclarlys prokázaly studie?

V hlavní studii, která zahrnovala 103 pacienty s Friedreichovou ataxií ve věku mezi 16 a 40 lety, byl Skyclarlys účinnější než placebo (neúčinná léčba) při snižování fyzického postižení po 48 týdnech léčby.

Byla použita modifikovaná škála hodnocení Friedreichovy ataxie (mFARS), která zahrnuje řadu fyzických vyšetření k hodnocení závažnosti neurologických příznaků Friedreichovy ataxie. Pokles skóre mFARS znamená snížení fyzického postižení.

Pes cavus je deformita nohy, která je často pozorována jako komplikace Friedreichovy ataxie. Vzhledem k tomu, že neexistuje standardizovaná metoda pro klasifikaci závažnosti pes cavus a k možnému vlivu tohoto stavu na skóre mFARS, pacienti s pes cavus nebyli zahrnuti do primárních analýz.

U 82 pacientů bez pes cavus, kteří užívali Skyclarys, došlo k poklesu skóre mFARS přibližně o 1,6, zatímco u pacientů užívajících placebo došlo k nárůstu o přibližně 0,9.

Studie také hodnotila vliv léčby na skóre FA-ADL pacientů, což je měřítko používané k hodnocení schopnosti pacientů s Friedreichovou ataxií vykonávat každodenní činnosti, jako je oblékání, koupání a jídlo, přičemž vyšší skóre znamená vyšší úroveň postižení. U 82 pacientů bez pes cavus, kteří užívali Skyclarys, došlo k poklesu skóre FA-ADL o přibližně 0,2, zatímco u pacientů užívajících placebo došlo k nárůstu o přibližně 1,1.

7. Jaká rizika jsou spojena s použitím Skyclarys?

Nejčastější vedlejší účinky Skyclarys (které mohou postihnout více než 1 osobu z 10) zahrnují zvýšení hladin jaterních enzymů (alaninaminotransferáza a aspartátaminotransferáza), bolesti hlavy, úbytek hmotnosti, nevolnost, zvracení, průjem, únava, bolest v ústech a krku, bolesti zad, svalové křeče, chřipku a ztrátu chuti k jídlu.

Pro úplný seznam vedlejších účinků a omezení spojených se Skyclarys si přečtěte příbalový leták.

8. Proč je Skyclarys schválen v EU?

V době schválení existovala významná nevyřízená lékařská potřeba pro pacienty s Friedreichovou ataxií, protože pro léčbu této nemoci nebyly k dispozici žádné jiné schválené léky. Skyclarys prokázal přínos pro pacienty s Friedreichovou ataxií. Ačkoli byly s hlavní studií spojeny některé nejistoty, jako malý počet pacientů, vyloučení pacientů se závažnými formami nemoci (pacientů s pokročilým srdečním onemocněním a cukrovkou) a komplikacemi, jako je pes cavus (jak bylo definováno ve studii), Agentura dospěla k závěru, že přínosy zaznamenané u těchto pacientů také platí.

Celkově byl bezpečnostní profil Skyclarys považován za zvládnutelný, protože vedlejší účinky v hlavní studii byly většinou mírné až střední a většinou se vyřešily do dvou měsíců. Evropská léková agentura tedy rozhodla, že přínosy Skyclarys převyšují jeho rizika a že může být schválen pro použití v EU.

9. Jaká opatření jsou přijímána pro zajištění bezpečného a účinného používání Skyclarys

Doporučení a opatření, která musí zdravotníci a pacienti dodržovat pro bezpečné a účinné používání Skyclarys, jsou uvedena v souhrnu údajů o výrobku a příbalovém letáku.

Jako u všech léků je používání Skyclarys neustále sledováno. Podezření na vedlejší účinky, které byly hlášeny u Skyclarys, jsou pečlivě hodnocena a přijímají se nezbytná opatření k ochraně pacientů.

Zdroj k bodům 6., 7., 8., 9.: [Skyclarys, INN-omaveloxolone](#)