

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-301/V1/18072024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de omaveloxolone (Skyclarys®) en Ataxia de Friedreich

Fecha de publicación: 18 de julio de 2024

Índice

Introducción.....	1
Omaveloxolone (Skyclarys®).....	2
Farmacología.....	2
Eficacia.....	3
Seguridad.....	5
Discusión.....	7
Conclusión.....	9
Grupo de expertos.....	10
Anexo.....	11
Referencias.....	16

Introducción

La ataxia de Friedreich (AF) es una enfermedad rara, de origen genético que acorta la esperanza de vida y que produce síntomas incapacitantes multisistémicos. Está causada por una expansión de repeticiones GAA (guanina-adenosina-adenosina) en el gen *FXN*, que produce una disminución de la expresión de la proteína mitocondrial frataxina (1). La disminución de la producción de frataxina determina un aumento del hierro mitocondrial y de los radicales libres que provocan daño y muerte celular, principalmente en el músculo cardíaco, las células de los islotes pancreáticos y el sistema nervioso.

Es la ataxia hereditaria más frecuente a nivel mundial, con una prevalencia aproximada en la población caucásica que va desde 1/20.000 a 1/50.000. Sin embargo, la literatura publicada disponible sugiere que la prevalencia oscila entre 1/21.000 en el norte de España y 1/750.000 en Finlandia (2). La prevalencia en España según el último informe ReeR sobre la situación de las enfermedades raras en España, se sitúa en 1,34/100.000.(3)

Tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. El 95% de los pacientes son homocigotos para una expansión de GAA en el primer intrón del gen de la *frataxina* (*FXN*)(1). El otro 5% son heterocigotos compuestos con una expansión en un alelo y una mutación convencional en el otro (4)(5). Expansiones de menos de 10 trinucleótidos GAA se consideran alelos cortos, más de 11 normal-largos y >30 son susceptibles de producir expansiones patogénicas (6)(7). Las expansiones asociadas con AF varían desde 44 a 1700, con la mayoría en el rango de 600 a 900 GAAs. La longitud del alelo más corto se correlaciona con la edad de inicio y generalmente los alelos más largos producen un fenotipo más grave, un inicio más temprano y una progresión más rápida, así como una tasa más alta de problemas no-



neurológicos (8)(9). Además, la edad de inicio puede estar condicionada por otros genes modificadores, interrupciones estabilizadoras, mosaïcismo somático y la inestabilidad de la expansión durante la vida.

La edad de aparición suele ser dentro de las dos primeras décadas de la vida y la necesidad de silla de ruedas aparece entre 10 y 15 años tras el inicio de la enfermedad. La edad promedio al morir es de 37,5 años (10).

Clínicamente se caracteriza por una ataxia progresiva de la marcha y las extremidades, disartria, arreflexia, disminución de la sensibilidad vibratoria y debilidad muscular de miembros inferiores. También existen signos no neurológicos como escoliosis, pie cavo, miocardiopatía hipertrófica y diabetes mellitus. A menudo, la escoliosis y el pie cavo pueden anticipar los signos neurológicos (11). La edad de inicio, la progresión y la gravedad no se distribuyen uniformemente entre los pacientes, pero se correlacionan de forma variable con el tamaño de expansión del alelo corto (12)(13). La aparición de la enfermedad antes de los 20 años y la afectación cardíaca se asocian con una progresión más rápida de los síntomas neurológicos. La disfunción cardíaca como consecuencia de la miocardiopatía dilatada y las arritmias es ampliamente aceptada como la causa más común de mortalidad en pacientes con AF. El pie cavo severo está presente en hasta el 25% de la población con AF de inicio típico (14).

Actualmente, no hay terapias aprobadas para la AF y más de 15 ensayos clínicos no han logrado demostrar eficacia en los últimos años (15). Hasta la aprobación de Skyclarys® (omaveloxolona) (tabla A1 del Anexo), el estándar de atención ha sido similar a nivel mundial, incluyendo tratamientos paliativos y sintomáticos. Por lo tanto, la AF es una enfermedad discapacitante, de rápida progresión, que acorta la esperanza de vida y con una importante necesidad terapéutica no cubierta como es el disponer de terapias curativas o modificadoras de la progresión de la enfermedad.

Omaveloxolone (Skyclarys®)

Skyclarys está indicado para el tratamiento de la ataxia de Friedreich en adultos y adolescentes a partir de 16 años.

Omaveloxolone (Skyclarys®) se encuentra disponible como cápsulas duras de 50 mg. La dosis recomendada es de 150 mg de omaveloxolona (3 cápsulas duras de 50 mg cada una) una vez al día. El medicamento perdido por émesis no debe reemplazarse con una dosis adicional. En caso de pérdida de dosis por emésis u omisión no se debe tomar una dosis, ni duplicarla. La siguiente dosis se debe tomar como de costumbre al día siguiente. (16)

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con Skyclarys en la población pediátrica de 2 años a < 16 años en el tratamiento de la AF.

Farmacología

En situaciones fisiológicas, las proteínas de la vía Nrf2-Keap1 regulan la respuesta antioxidante para proteger las células del estrés oxidativo. En cambio, en la AF, la deficiencia de frataxina lleva a un aumento del estrés oxidativo que puede superar la capacidad de respuesta antioxidante regulada por la vía Nrf2-Keap1. La disfunción resultante en esta vía contribuye al daño celular debido al estrés oxidativo. Por tanto, la activación de Nrf2 ofrece una estrategia terapéutica para mitigar estos efectos.

Omaveloxolona es un compuesto químico triterpenoide con propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. La omaveloxolona (también conocida como RTA 408) es un activador del factor nuclear (derivado de eritroide 2) similar al factor 2 (Nrf2) biodisponible por vía oral. Se une selectiva y reversiblemente a Keap1, lo que resulta en la activación de Nrf2, un factor de transcripción que modula la expresión de genes que normalizan la función mitocondrial, restablecen el equilibrio redox y reducen la inflamación (17). La translocación defectuosa de Nrf2 al núcleo celular en el contexto de exceso de estrés oxidativo contribuye a deteriorar los mecanismos de defensa oxidativa en AF (18). La omaveloxolona limita la destrucción de Nrf2, lo que permite el rescate de modelos celulares de AF (19).

Eficacia

Los datos clínicos fundamentales de apoyo para la indicación propuesta de omaveloxolona para el tratamiento de la AF provienen de las tres partes del estudio MOXle: parte 1, parte 2 y estudio de extensión.

- Estudio MOXle Parte 1 (20) un estudio de rango de dosis por cohortes, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 69 pacientes (incluidos 9 adolescentes) con AF. Los pacientes fueron randomizados 3:1 a omaveloxolona en la dosis específica de la cohorte o placebo (52 a omaveloxolona y 17 a placebo). Se evaluaron ocho niveles de dosis: 2,5, 5, 10, 20, 40, 80, 160 y 300 mg durante un período de tratamiento de 12 semanas para permitir un rango de dosis adecuado para la selección de la dosis de omaveloxolona que se utilizaría en la Parte 2 del Estudio MOXle. Los pacientes elegibles tenían entre 16 y 40 años de edad y tenían puntuaciones mFARS iniciales ≥ 10 y ≤ 80 . Según los resultados de eficacia, seguridad y farmacodinámica de este estudio y la evaluación de los datos de los marcadores de activación de Nrf2, se seleccionó una dosis de 160 mg para el Estudio MOXle Parte 2. Las concentraciones de cápsulas disponibles de omaveloxolona (cápsulas de 2,5 mg, 10 mg y 50 mg) requieren 4 cápsulas diarias para una dosis de 160 mg, pero solo se requieren 3 cápsulas diarias para una dosis de 150 mg. Según las respuestas de eficacia y seguridad, así como la respuesta farmacológica, se seleccionó una dosis de omaveloxolona de 150 mg para el MOXle Parte 2 porque difiere en menos del 10 % de la dosis de 160 mg que se evaluó en la Parte 1. Por lo tanto, se espera que la dosis de 150 mg proporcione una respuesta farmacológica similar al tiempo que permite una reducción en la cantidad y la complejidad de las cápsulas que los pacientes deben tragar una vez al día. La mejora de mFARS en sujetos con pie cavo fue menor que aquellos sin pie cavo. Esto conllevó a un cambio de protocolo en la Parte 2 para limitar el análisis primario a los pacientes sin pie cavo.

- Estudio MOXle Parte 2 (21) ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de grupos paralelos para evaluar la eficacia y seguridad de omaveloxolona 150 mg en hombres y mujeres entre 16 y 40 años con AF confirmada genéticamente. Un total de 103 pacientes (incluidos 24 adolescentes) fueron aleatorizados (51 a omaveloxolona y 52 a placebo). Los pacientes elegibles tenían entre 16 y 40 años de edad y puntuaciones iniciales en la escala de valoración de AF modificada (mFARS) ≥ 20 y ≤ 80 . Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir 150 mg de omaveloxolona o placebo y fueron tratados durante un período de tratamiento de 48 semanas. La aleatorización también se estratificó según el estado del pie cavo (presencia o ausencia), y la inclusión de pacientes con pie cavo se limitó a no más del 20 % de la población del estudio según los hallazgos de eficacia del Estudio MOXle Parte 1.

Los criterios de inclusión del estudio incluían: tener AF confirmada genéticamente, tener una puntuación mFARS ≥ 20 y ≤ 80 , edad entre ≥ 16 años y ≤ 40 años, no realizar cambios en el régimen de ejercicio dentro de los 30 días anteriores al estudio (y permanecer con el mismo régimen durante el estudio), tener la capacidad de completar las pruebas de ejercicio máximo, tener función renal adecuada (TFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m²), tener una fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\geq 40\%$, ser capaz de tragar cápsulas, estar dispuesto a realizar y ser capaz de cooperar con todos los aspectos del protocolo, estar dispuesto a utilizar métodos anticonceptivos médicamente aceptables y proporcionar consentimiento informado.

Los criterio de exclusión incluían (entre otros): tener diabetes no controlada (HbA1c $> 11,0\%$), tener un nivel de BNP > 200 pg/mL, tener antecedentes de enfermedad cardíaca clínicamente significativa (con la excepción de miocardiopatía leve a moderada asociada con AF), tener anomalías clínicamente significativas de hematología o bioquímica, incluidas, entre otras, elevaciones superiores a 1,5 veces el límite superior de lo normal (LSN) de AST o ALT (aspartato y alanina aminotransferasa, respectivamente), tener algún valor anormal en una prueba de laboratorio o una condición médica preexistente clínicamente significativa que, en opinión del investigador, pondría al paciente en riesgo al incluirse en el estudio, haber tomado medicamentos prohibidos por el protocolo, tener antecedentes de enfermedad hepática clínicamente significativa o tener, en el momento de la selección, desviaciones clínicamente relevantes en las pruebas de laboratorio.

Objetivos: El objetivo principal de eficacia fue el cambio en la puntuación de la escala de valoración de AF modificada (mFARS) en comparación con el placebo en la semana 48 para pacientes sin pie cavo (es decir, el conjunto de análisis completo: full analysis set [FAS]; $n = 82$). La población de análisis de eficacia primaria (FAS) para el Estudio MOXIe Parte 2 se basó en todos los pacientes sin pie cavo que tuvieron al menos una medición posterior al inicio (recibieran o no el fármaco del estudio). El análisis principal utilizó todos los valores de mFARS recopilados hasta la semana 48, independientemente de si el paciente estaba recibiendo tratamiento o no. También se analizaron todos los criterios de valoración de eficacia para todos los pacientes aleatorizados (con y sin pie cavo; la población totalmente aleatorizada (all randomized population: ARP)). La mFARS es una herramienta de evaluación clínica para evaluar la función del paciente, que consta de 4 dominios para evaluar la función bulbar, la coordinación de las extremidades superiores, la coordinación de las extremidades inferiores y la estabilidad en bipedestación. La mFARS tiene una puntuación máxima de 93 y mínima de 0. Una puntuación más baja en el mFARS significa un menor deterioro físico.

Objetivos secundarios clave: Los criterios de valoración secundarios clave fueron la impresión global de cambio del paciente (PGIC) y la impresión clínica global de cambio (CGIC) en la semana 48. La PGIC y la CGIC son escalas de 7 puntos que requieren que el paciente y el médico, respectivamente, evalúen en qué medida la enfermedad ha mejorado o empeorado en relación con el estado inicial al comienzo de una intervención. Las puntuaciones inferiores a 4 representan alguna medida de mejora, las puntuaciones superiores a 4 representan alguna medida de empeoramiento y una puntuación de 4 representa ningún cambio.

Otros objetivos secundarios de eficacia secundarios: rendimiento en la prueba "9 hole peg test" (9-HPT), test de los 25 pies (T25FW), frecuencia de caídas, cambio en el trabajo máximo (peak-work) durante la prueba de esfuerzo, escala FA-ADL, (Actividades de la vida diaria de la AF), valoraciones de los de videos de la marcha y el Cuestionario de salud de formato corto de 36 ítems (SF-36).

Población: En la FAS, el 53,7% eran hombres. La edad media fue de 23,9 años al inicio del estudio y la edad media de aparición de la AF fue de 15,5 años. Las puntuaciones iniciales de mFARS y FA-ADL fueron 39,83 y 10,29 puntos, respectivamente. La longitud media de repeticiones de GAA1 fue 714,8. Al iniciar el estudio, el 92,7% de los pacientes eran podían caminar, el 37,8% tenía antecedentes de miocardiopatía y el 2,4% tenía antecedentes de diabetes mellitus (ver Tabla A2 del Anexo).

Resultados: El tratamiento con omaveloxolona mejoró significativamente las puntuaciones de mFARS, con una diferencia media de mínimos cuadrados de -2,40 (error estándar 0,956) en relación con el placebo ($p=0,0141$). Todos los componentes de la evaluación mFARS, incluida la capacidad para tragar (bulbar), la coordinación de las extremidades superiores, la coordinación de las extremidades inferiores y la estabilidad erguida, favorecieron a omaveloxolona sobre el placebo (Tabla A3 del Anexo).

En el total de la población aleatorizada ($N=103$), que incluyó a todos los pacientes independientemente del estado (presencia o ausencia) de pie cavo, Omaveloxolona mejoró las puntuaciones de mFARS en relación con el placebo, con una diferencia media de mínimos cuadrados de -1,93 (error estándar 0,895) ($p = 0,0342$).

En los análisis exploratorios de subgrupos, las estimaciones puntuales de los cambios en mFARS favorecieron a omaveloxolona en relación con el placebo en los subgrupos según la edad inicial, el estado ambulatorio y la duración de las repeticiones GAA1. Los resultados sugerían menor eficacia en las mujeres y en pacientes con longitudes de repeticiones GAA1a menores de 675.

Aunque el Estudio 1 no estaba diseñado para tener potencia estadística para detectar diferencias en los objetivos secundarios, las puntuaciones de PGIC y CGIC en la Semana 48 mejoraron numéricamente (sin alcanzar significación estadística) en pacientes tratados con omaveloxolona en relación con placebo en la población de análisis primario (diferencia de medias de mínimos cuadrados [MC] en PGIC = -0,43, diferencia de medias de MC en CGIC = -0,13).

Además, el tratamiento de los pacientes con omaveloxolona dio lugar a puntuaciones de FA-ADL mejoradas en relación con el placebo, con una diferencia de medias MC de -1,30 puntos (error estándar = 0,629).

• Extensión del Estudio MOXle (22) estudio abierto y en curso para evaluar la seguridad a largo plazo de 150 mg de omaveloxolona en pacientes con AF que previamente completaron el Estudio MOXle Parte 1 o el Estudio MOXle Parte 2. Los pacientes elegibles tenían entre 16 y 40 años de edad y puntuaciones mFARS iniciales ≥ 20 y ≤ 80 . En el momento del bloqueo provisional de la base de datos (24 de marzo de 2022), se inscribieron 149 pacientes (incluidos 11 adolescentes), con una duración media del tratamiento con omaveloxolona en la Extensión de aproximadamente 2,7 años (1006 días; rango de 18 a 1239 días). Se realizaron análisis post hoc adicionales:

- Análisis de propensión (propensity matched)(23) para evaluar la eficacia a largo plazo (hasta 3 años) de omaveloxolona utilizando datos externos de historia natural como comparador. El emparejamiento se realizó en las covariables: edad, edad de inicio de la AF, sexo, puntuación de la marcha al inicio y puntuación mFARS al inicio mediante regresión logística. El estado (presencia o ausencia) de pie cavo se omitió como criterio de coincidencia o subgrupo de análisis, ya que no estaba disponible para todos los pacientes en el estudio de historia natural FA-COMS y no se evaluó sistemáticamente de la misma manera que en el Estudio MOXle Parte 2 y la Extensión del Estudio MOXle. El análisis del criterio de valoración principal, la puntuación mFARS, se realizó utilizando un modelo MMRM (Modelo Mixto para Medidas Repetidas). Resultados: a los 3 años los pacientes emparejados con FA-COMS habían progresado 6,611 puntos mFARS, mientras que los pacientes tratados con omaveloxolona en la extensión del estudio MOXle progresaron solo 3,004 puntos (diferencia = -3,607, p nominal = 0,0001).
- Análisis de inicio diferido o de no inferioridad (22), para evaluar si el beneficio observado en la semana 48 en el grupo de omaveloxolona del MOXle Parte 2 es un efecto persistente y no puede ser recuperado por los pacientes que comienzan con el fármaco 1 año más tarde en el tiempo. Este análisis comparó el efecto del tratamiento en la semana 48 con el efecto del tratamiento en la semana 72 de extensión, donde ambos grupos de tratamiento fueron tratados con omaveloxolona como parte de la extensión en abierto. El análisis de no inferioridad respalda que el efecto del tratamiento, en pacientes con AF sin pie cavo, en la semana de extensión 72 (donde ambos grupos fueron tratados con omaveloxolona) conservó más del 50% del efecto del tratamiento de la semana 48 (donde los controles todavía fueron tratados con placebo). Esto proporciona evidencia de un efecto persistente de la omaveloxolona que no puede recuperarse retrasando el tratamiento.
- Análisis controlado de referencia para investigar la tasa de cambio anualizada antes y después del tratamiento en las pendientes de mFARS dentro de cada paciente sin tratamiento previo (grupo de placebo Estudio 1402 Parte 1 y 2) antes del estudio de Extensión. Se excluyeron a los pacientes con pie cavo. Cada paciente sin tratamiento previo actúa como su propio control. Se utilizó la prueba t pareada (bilateral) para evaluar la diferencia entre las pendientes previas y posteriores al tratamiento, cuyo resultado apoya los obtenidos en el estudio pivotal.(23)

Seguridad

La tasa de eventos adversos durante el estudio MOXle parte 2 fue similar con omaveloxolona (100% de los pacientes) y placebo (100%). La mayoría de los eventos adversos fueron de leves a moderados en intensidad. Los eventos adversos más comunes en pacientes del grupo de omaveloxolona fueron dolor de cabeza, náuseas, aumento de ALT y AST, cansancio, diarrea, excoriación y vómitos. Los aumentos en los niveles de aminotransferasas en pacientes con omaveloxolona fueron máximos dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento con una tendencia a normalizarse mientras continuaba la terapia. Dichos aumentos fueron reversibles, y las concentraciones séricas medias de ALT y AST disminuyeron a los valores iniciales dentro de las 4 semanas posteriores a la retirada del fármaco. Quince (29%)

pacientes con omaveloxolona, pero ningún paciente con placebo, tuvieron elevaciones máximas de ALT ≥ 3 veces el LSN. Los aumentos en las aminotransferasas no se asociaron con aumentos en la bilirrubina total ni con síntomas ni hallazgos sugestivos de daño hepático. (21,24,25)

Los pacientes en ambas cohortes tuvieron disminuciones medias en la presión arterial sistólica y diastólica.

No se observaron cambios en los ecocardiogramas en ninguno de los grupos.

Los pacientes que recibieron omaveloxolona tuvieron disminuciones medias en el peso en relación con los pacientes que recibieron placebo. Dichas disminuciones se limitaron a adultos y fueron más pronunciados en pacientes con sobrepeso.

Se informaron de eventos adversos graves en 3 pacientes con omaveloxolona y 2 con placebo mientras estaban recibiendo el fármaco del estudio. Dos pacientes adicionales informaron de eventos adversos graves dos semanas después de la dosis final. Cuatro pacientes con omaveloxolona y 2 con placebo interrumpieron el tratamiento por eventos adversos. Tres pacientes con omaveloxolona retiraron el consentimiento por motivos personales.

Se observaron pequeños aumentos medios en el BNP con el tratamiento con omaveloxolona en comparación con el placebo y 2 pacientes tuvieron valores de BNP que excedieron los 200 pg/ml.

Los pacientes tratados con omaveloxolona tuvieron una mayor incidencia de valores de colesterol total (33,3% frente a 6,8%) y LDL (19,0% frente a 9,1%) por encima del LSN y una mayor incidencia de valores bajos de HDL (6,0% frente a 4,3%) por debajo del LSN comparado con placebo.

Durante el estudio la omaveloxolona aumentó los niveles de ferritina y eGFR y disminuyó los de bilirrubina total. Estos datos podrían corresponder a una restauración de las anomalías bioquímicas propias de la AF.

Las reacciones adversas observadas en el estudio MOXle Parte 2 (exposición media de 0,92 años-paciente) se enumeran en la Tabla A4 del Anexo.

Recomendaciones en poblaciones especiales(24):

- Ancianos: No es necesario ajustar la dosis en función de la edad.
- Insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh).
- La dosis debe reducirse a 100 mg una vez al día con una estrecha vigilancia para detectar reacciones adversas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh). Se debe considerar reducir a 50 mg una vez al día si surgen reacciones adversas.
- Se debe evitar el uso del medicamento en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh).
- Insuficiencia renal: No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal moderada y grave sobre la farmacocinética de omaveloxolona.
- Población pediátrica: Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de omaveloxolona en niños y adolescentes menores de 16 años. No hay datos disponibles.
- Embarazo y lactancia: Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El efecto de omaveloxolona no ha sido estudiado en mujeres embarazadas ni lactantes. Debido a los hallazgos de la experimentación con animales, se ha añadido como un riesgo potencial importante en este contexto. Por ello, no debe utilizarse durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos ni durante la lactancia.

Discusión

El estudio MOXle parte 1 documentó la seguridad del fármaco, identificó la dosis de 150 mg como la elección más adecuada y confirmó la elección de la escala mFARS como instrumento de medida adecuado para ser el objetivo primario del estudio pivotal. En la parte 2 (el estudio pivotal), un estudio controlado con placebo, se aleatorizaron a 103 pacientes a omaveloxolona y placebo durante 48 semanas. Al final de las 48 semanas, había una diferencia significativa de 2,40 puntos en la escala mFARS entre ambos grupos, con el grupo de tratamiento presentando una puntuación de 1,55 por debajo de la basal (reflejando mejoría) y el grupo placebo una puntuación de 0,55 por encima de la puntuación basal. La escala más utilizada y de elección para evaluar la ataxia de Friedreich es la escala mFARS, que es una versión abreviada de la escala original FARS, que ha sido validada. Sin embargo, esta escala tiene algunas limitaciones porque al ser una escala semicuantitativa, pueden tener cierta subjetividad en la evaluación. Adicionalmente, se realizaron análisis que incluyeron los datos del estudio en fase abierta (que continúa) incluyendo comparaciones de los pacientes que iniciaron en diferido el tratamiento y comparaciones pareadas con cohortes históricas, que también continuaron apoyando la respuesta favorable de este tratamiento. Los eventos adversos fueron leves o moderados e incluyeron elevación de las transaminasas y síntomas gastrointestinales, pero la mayoría de los pacientes (98%) continuaron al estudio en fase abierta. Cada componente del mFARS favoreció a la omaveloxolona. El análisis de sensibilidad mostró que la distribución de los cambios desde el inicio en mFARS fue significativamente diferente entre omaveloxolona y placebo ($p = 0,028$) en la semana 48. El mantenimiento de la eficacia está respaldado por el estudio de extensión en curso y su comparación con una cohorte de historia natural externa al año y a los 3 años.

El criterio de valoración principal se considera aceptable ya que se utiliza comúnmente en ensayos clínicos recientes, y los datos de una cohorte longitudinal de hasta 5 años respaldan su correlación con medidas de progresión de la enfermedad (incluida la duración de la enfermedad, la estadificación de la ataxia, la pérdida de deambulación y FA-ADL), y parece ser una buena opción con un período de estudio pivotal (corto) de 48 semanas.

A favor de considerar la magnitud de la respuesta clínicamente relevante estaría el argumento de que equivaldría a aproximadamente entre 1 y 2 años de progresión de enfermedad en la AF, según informan cohortes similares de historia natural (26). Además, la mejoría en los ítems de estabilidad postural puede ser indicativa de una mejoría en hitos clínicos tales como la pérdida de capacidad de deambulación. Por otro lado, aunque la diferencia de 2,40 puntos en la escala mFARS entre los grupos tratados con omaveloxolona y placebo indica una mejora estadísticamente significativa, la interpretación de su relevancia clínica es limitada debido al amplio rango de valores de la escala (de 0 a 93), la naturaleza de los datos como medios globales que dificultan interpretar el porcentaje de pacientes que se benefician y la ausencia de información en la literatura sobre qué magnitud de la diferencia sería clínicamente relevante. Además, sí se dispone de información del cambio mínimo detectable en la escala mFARS, que es 5,51. Esto valida la posibilidad de no admitir una diferencia de 2,40 puntos como clínicamente significativa.

Como criterio de valoración secundario, las mejoras con omaveloxolona en FA-ADL, en relación con el valor inicial, alcanzaron una significación nominal en relación con el placebo (diferencia media $\pm$ SE de $-1,30 \pm 0,629$; $p = 0,0420$). Esto respalda el análisis primario con mejora funcional de todos los ítems de la escala FA-ADL.

El subgrupo de pacientes adolescentes (>16) del FAS pareció haberse beneficiado significativamente. Los pacientes adolescentes tratados con placebo empeoraron en +2,17 puntos en la semana 48, mientras que los pacientes adolescentes tratados con omaveloxolona mejoraron en -3,42 puntos en la semana 48, lo que resultó en una mejora corregida con placebo de -4,16 puntos ($n = 20$; $p = 0,0565$). Esto puede ser debido a que los pacientes más jóvenes muestran cambios medios anuales más altos en la puntuación mFARS que los pacientes de más edad. Los resultados del análisis de subgrupos deben interpretarse con precaución ya que los datos obtenidos son exploratorios.

Los hallazgos positivos sobre los criterios de valoración primarios de eficacia solo están respaldados por tendencias favorables en objetivos secundarios clave preespecificados. Los criterios de valoración secundarios clave, las puntuaciones PGIC y CGIC, solo respaldaron direccionalmente a la omaveloxolona en comparación con el placebo en la FAS. Las puntuaciones de PGIC y CGIC mejoraron numéricamente en los pacientes tratados con omaveloxolona (diferencia de medias de -0,43, $p = 0,1251$; y -0,13, $p = 0,5199$; respectivamente).

En general, el estudio pivotal es un ensayo en un área de tratamiento sin terapias aprobadas y con muchos fracasos previos. Tiene un tamaño de muestra pequeño que se limita aún más durante los análisis a FAS, que solo incluye pacientes sin pie cavo. La representatividad de la población de pacientes que se espera que sean tratados con el producto (validez externa) es limitada debido al pequeño número y a la exclusión de la población grave, los pacientes con AF con enfermedades concomitantes comunes, por ejemplo, enfermedad cardíaca avanzada, diabetes mellitus mal controlada ($HbA1c >11,0\%$) y la población pediátrica menor de 16 años.

El tratamiento con omaveloxolona también mejoró mFARS en relación con placebo (diferencia de medias de -1,93, $p = 0,0342$) en todos los pacientes con AF aleatorizados (ARP; $n = 103$) como un análisis exploratorio predefinido y fue respaldado por un análisis de propensión emparejado a más largo plazo (1 y 3 años).

En el subconjunto exclusivamente de pacientes con pie cavo grave (PCP; $n = 20$), la mejora con omaveloxolona en mFARS en relación con el placebo no fue estadísticamente significativa (-1,19 puntos; $p = 0,5379$). En el estudio fundamental se han incluido diversas gravedades del pie cavo. La población de pie cavo se clasifica o detecta de forma variable en la literatura. No se pudo establecer ningún perfil fenotípico o clínico distinto a partir de la literatura para la población con pie cavo grave. Las características iniciales o los datos de seguridad no mostraron diferencias importantes según la gravedad del pie cavo. En consecuencia, no se puede pensar en ninguna razón para un efecto farmacodinámico diferente en la población con pie cavo grave. Se consideran diferencias insignificantes en el tamaño del efecto en el subgrupo de pie cavo grave debido al pequeño tamaño de la muestra, aunque no se puede excluir un impacto de la estructura del pie en el rendimiento o que los pacientes con pie cavo representen un grupo de individuos más gravemente afectados. También es posible que los sustratos neuronales que producen pies cavos (ej. raíz dorsal, sistemas sensoriales, tractos corticoespinales...) sean menos susceptibles de tratamiento con omaveloxolona.

La variabilidad de los hallazgos en subgrupos importantes (por ejemplo, edad, sexo, región, características de la enfermedad) se consideró principalmente relacionada con el tamaño pequeño de la muestra y todos los subgrupos favorecían direccionalmente el tratamiento con omaveloxolona sobre el placebo.

En general, los datos de seguridad disponibles del programa de desarrollo clínico muestran que la omaveloxolona fue bien tolerada, aunque las bases de datos de seguridad analizados son pequeñas.(25)

Hay que tener en cuenta que el estudio pivotal no incluyó pacientes con diabetes no controlada ($HbA1c >11,0\%$) y enfermedad cardíaca clínicamente significativa, siendo trastornos prevalentes en la población con AF. Además, tampoco se incluyeron pacientes con enfermedad hepática clínicamente significativa, lo que tiene relevancia dados los hallazgos de seguridad. Esto no justifica la contraindicación del uso en estas poblaciones, sino incluir advertencias de seguridad sobre hiperlipidemia y niveles elevados de BNP.

El estudio pivotal MOXIe Parte 2 es un estudio de duración corta (48 semanas) para una enfermedad crónica y un tratamiento que se presupone indefinido. Los análisis adicionales se realizaron en el estudio abierto de la fase de extensión incluyendo comparaciones de los pacientes que iniciaron en diferido el tratamiento y comparaciones apareadas con cohortes históricas están sometidos a importantes sesgos propios de la naturaleza del diseño de los mismos.

La evidencia de eficacia está apoyada en un único estudio pivotal doble ciego controlado con placebo con un tamaño muestral limitado. El desarrollo clínico tiene limitaciones metodológicas y los resultados dejan margen a dudas sobre

la relevancia clínica de los beneficios observados. Los datos sobre otras complicaciones no neurológicas de la AF son limitados y no hay datos sobre el efecto en la mortalidad asociada a la AF.

Conclusión

El tratamiento con omaveloxolona 150 mg/día mejora significativamente las puntuaciones de la escala mFARS, con una diferencia media de mínimos cuadrados de -2,40 (error estándar 0,956) en relación con el placebo ($p=0,0141$) en la población con AF. Esta eficacia se ha demostrado en población con AF con y sin pie cavo en un único estudio pivotal (estudio MOXle). El mantenimiento de la eficacia está respaldado por el estudio de extensión en curso y su comparación con una cohorte de historia natural externa. Cuando se considera la progresión natural de la enfermedad, el efecto del tratamiento parece haberse mantenido durante un período de 3 años.

En general, el tratamiento con omaveloxolona fue bien tolerado, con eventos adversos que fueron de gravedad leve o moderada y en su mayoría se resolvieron en 2 meses. Los riesgos potenciales importantes son la lesión hepática inducida por fármacos, la insuficiencia cardíaca congestiva y la toxicidad reproductiva.

En conclusión, Omaveloxolona ha demostrado ser más eficaz que placebo en pacientes ≥ 16 años con Ataxia de Friedreich y actualmente es la única terapia aprobada para esta indicación.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Jose Luis Lopez-Sendon Moreno. Servicio de Neurología. Hospital Ramón y Cajal.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Asociación Española de Genética Humana (AEGH), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Federación de ataxias de España (FEDEAS), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), la Fundación Almar contra la Ataxia de Friedreich (ALMAR), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características principales de omaveloxolona.

Nombre	Omaveloxolona
Presentación	Skyclaris 50 mg capsulas duras
Posología	Omaveloxolona 150 mg (3 cápsulas duras de 50 mg) una vez al día
Indicación aprobada	Skyclaris está indicado para el tratamiento de la Ataxia de Friedreich en mayores de 16 años.
Efectos adversos	Muy frecuentes: Cefalea, dolor oro-faríngeo, pérdida de apetito, náuseas, diarrea, vómitos, aumento de ALT, aumento de AST, dolor de espalda, gripe, fatiga, contracturas musculares, fatiga, pérdida de peso.^a Frecuentes: Infecciones del tracto urinario, hipertrigliceridemia, aumento de vLDL, dolor abdominal alto, dolor abdominal, aumento de GGT, dismenorrea, aumento de BNP.^b

^a Basado en pérdidas de peso durante el tratamiento $\geq 5\%$.

^b Basado en valores de laboratorio >200 pg/mL.

Tabla A2. Estudio 1 Parte 2: Resumen de las características basales.

Parámetro	Sin pies cavos (FAS)		Todos los pacientes (Población de seguridad)	
	Omaveloxolona	Placebo	Omaveloxolona	Placebo
	150 mg (N=40)	Placebo (N=42)	150 mg (N=51)	Placebo (N=52)
Mujeres, n (%)	24 (60)	14 (33)	31 (61)	17 (33)
Edad media al screening (DS)	24,2 (6,5)	23,6 (7,8)	23,4 (6,1)	24,1 (7,8)
IMC (kg/m2[Media (DS)])	23,649 (5,4282)	22,890 (5,1006)	23,151 (5,1240)	22,838 (4,7544)
mFARS [Media (DS)]	40,94 (10,393)	38,77 (11,026)	40,84 (10,149)	37,94 (10,767)
Peak work (W/Kg) [Media (DS)]	1,0776 (0,53564)	1,1822 (0,61151)	1,0905 (0,57617)	1,2281 (0,62207)
FA-ADL [Media (DS)]	10,74 (4,766)	9,87 (4,834)	11,03 (4,486)	9,85 (4,716)
Edad de inicio AF (años) [Media (DS)]	15,9 (5,74)	15,1 (5,34)	14,8 (5,67)	15,3 (5,31)
Años desde inicio (años) [Media (DS)]	4,8 (3,98)	4,7 (4,70)	4,7 (3,78)	4,4 (4,42)
Longitud de repeticiones GAA1a	739,2 (214,88)	693,8 (277,19)	736,8 (206,80)	676,2 (267,88)
Con capacidad de caminar [n (%)]	37 (92,5%)	39 (92,9%)	46 (90,2%)	49 (94,2%)
Cardiomiopatía [n (%)]	19 (47,5%)	12 (28,6%)	25 (49,0%)	15 (28,8%)
Escoliosis [n (%)]	29 (72,5%)	32 (76,2%)	39 (76,5%)	37 (71,2%)
Arreflexia [n (%)]	36 (90%)	41 (97,6%)	47 (92,2%)	51 (98,1%)
IMC: índice de masa corporal. FA-ADL: Friedreich Ataxia Actividades de la Vida Diaria. FAS: full analysis set. mFARS: modified Friedreich's ataxia rating scale. a No todos los pacientes tenían el número de repeticiones GAA1. Para la población sin pie cavo, omaveloxolona n=31 y placebo n=36. Para todos los pacientes, omaveloxolona n=41 y placebo n=43				

Tabla A3. Estudio 1 Parte 2: Resultados mFARS (FAS). Análisis del objetivo principal.

Variable evaluada en el estudio	Omaveloxolona (N 40)	Placebo (N 42)
Basal		
n	(40)	(42)
Media (DE)	40,94 (10,393)	38,77 (11,026)
Semana 48		
n	(34)	(41)
Media (DE)	39,17 (10,019)	39,54 (11,568)
Semana 48 Cambio desde basal		
Medias de mínimos cuadrados (EE)	-1,55 (0,689)	0,85 (0,640)
Diferencia de Medias de mínimos cuadrados (EE)	-2,40 (0,956)	-
p-value vs. placebo	0,0141	-

N: tamaño muestral. FAS=Full Analysis Set; mFARS=modified Friedreich's ataxia rating scale. DE: Desviación Estándar. ES: error estándar.

La puntuación de la escala mFARS varía de 0 a 99 puntos. Dentro de cada sección de la mFARS, la puntuación mínima es 0.

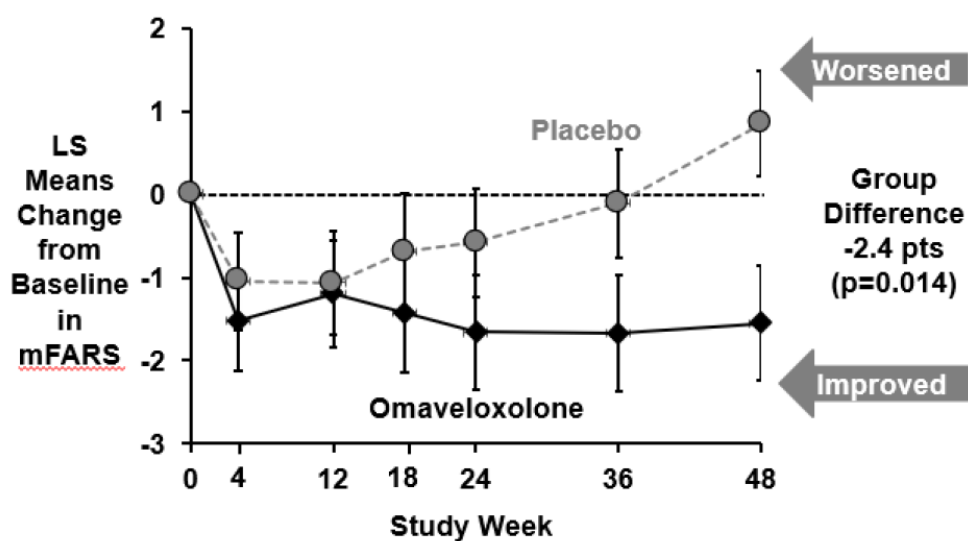
	Placebo, n=52, n(%)	Omaveloxolona, n=53, n(%)
Cualquier evento adverso	52 (100%)	52 (100%)
Cualquier evento adverso grave	3 (6%)	5 (10%)
Abandono por evento adverso	2 (4%)	4 (8%)
Eventos adversos que ocurrieron en >20%		
Contusión	19 (37%)	17 (33%)
Cefalea	13 (25%)	19 (37%)
Infección respiratoria vías altas	15 (29%)	14 (28%)
Excoriación	12 (23%)	13 (26%)
Náuseas	7 (14%)	17 (33%)
Elevación de ALT	1 (2%)	19 (37%)
Cansancio	7 (14%)	11 (22%)
Diarrea	5 (10%)	10 (20%)
Dolor abdominal	3 (6%)	11 (22%)
Elevación de AST	1 (2%)	11 (22%)
Eventos adversos graves		
Fibrilación auricular	1 (2%)	1 (2%)
Anemia	0	1 (2%)
Fractura de tobillo	1 (2%)	0
Traumatismo craneal ^a	0	1 (2%)
Alteración vesícula biliar	1 (2%)	0
Laringitis ^b	0	1 (2%)
Dolor torácico no cardiológico ^b	0	1 (2%)
Palpitaciones ^b	0	1 (2%)
Taquicardia sinusal ^b	0	1 (2%)
Taquicardia ventricular ^a	0	1 (2%)
Infección respiratoria viral de vías altas ^b	0	1 (2%)

^a Eventos adversos graves comunicados en pacientes unas 2 semanas después de la administración de la última dosis del estudio

^b Múltiples eventos adversos graves en un único paciente.

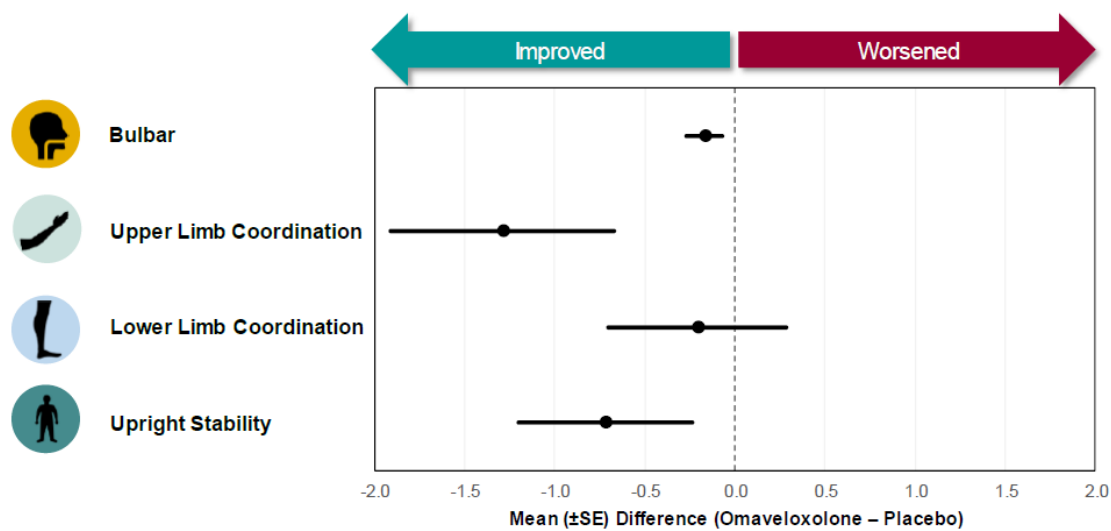
ALT=alanina aminotransferasa; AST=aspartato aminotransferasa

Figura A1. Estudio MOXIe Parte 2: Análisis del objetivo principal: cambio en la mFARS en la semana 48 (Full Analysis Set).



Abbreviations: mFARS=modified Friedreich's ataxia rating scale; MMRM=mixed model repeated measures;
Omav=omaveloxolone; pts=points
Note: Data plotted were the changes from baseline in mFARS and p-value estimated from MMRM analysis.

Figura A2. Estudio MOXIe Parte 2: análisis de los cambios en las sub-escalas de la mFARS en la semana 48 (Full Analysis Set)



Abbreviation: mFARS=modified Friedreich's ataxia rating scale

Referencias

1. Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, Pianese L, Cossée M, Cavalcanti F, et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science*. 1996 Mar 8;271(5254):1423–7.
2. 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 Aug 17;126(s1):11–20.
3. Informe ReeR 2023: Situación de las enfermedades raras en España [Internet]. [cited 2024 Jun 12]. Available from: <https://cpage.mpr.gob.es/producto/informe-reer-situacion-de-las-enfermedades-raras-en-espana-2/>
4. Willis JH, Isaya G, Gakh O, Capaldi RA, Marusich MF. Lateral-flow immunoassay for the frataxin protein in Friedreich's ataxia patients and carriers. *Mol Genet Metab*. 2008 Aug;94(4):491–7.
5. Saccà F, Puorro G, Antenora A, Marsili A, Denaro A, Piro R, et al. A Combined Nucleic Acid and Protein Analysis in Friedreich Ataxia: Implications for Diagnosis, Pathogenesis and Clinical Trial Design. *PLoS One*. 2011 Mar 11;6(3):e17627.
6. Cossée M, Schmitt M, Campuzano V, Reutenauer L, Moutou C, Mandel JL, et al. Evolution of the Friedreich's ataxia trinucleotide repeat expansion: Founder effect and premutations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997 Jul 8;94(14):7452–7.
7. Montermini L, Richeter A, Morgan K, Justice CM, Julien D, Castellotti B, et al. Phenotypic variability in friedreich ataxia: Role of the associated GAA triplet repeat expansion. *Ann Neurol*. 1997 May 8;41(5):675–82.
8. Schols L. Friedreich's ataxia. Revision of the phenotype according to molecular genetics. *Brain*. 1997 Dec 1;120(12):2131–40.
9. Parkinson MH, Boesch S, Nachbauer W, Mariotti C, Giunti P. Clinical features of Friedreich's ataxia: classical and atypical phenotypes. *J Neurochem*. 2013 Aug 17;126(s1):103–17.
10. Pousset F, Legrand L, Monin ML, Ewencyk C, Charles P, Komajda M, et al. A 22-Year Follow-up Study of Long-term Cardiac Outcome and Predictors of Survival in Friedreich Ataxia. *JAMA Neurol*. 2015 Nov 1;72(11):1334.
11. Schulz JB, Boesch S, Bürk K, Dürr A, Giunti P, Mariotti C, et al. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. *Nat Rev Neurol*. 2009 Apr;5(4):222–34.
12. Schols L. Friedreich's ataxia. Revision of the phenotype according to molecular genetics. *Brain*. 1997 Dec 1;120(12):2131–40.
13. Dürr A, Cossee M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med*. 1996 Oct 17;335(16):1169–75.
14. Reetz K, Dogan I, Hohenfeld C, Didszun C, Giunti P, Mariotti C, et al. Nonataxia symptoms in Friedreich Ataxia: Report from the Registry of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS). *Neurology*. 2018 Sep 4;91(10):e917–30.
15. Strawser C, Schadt K, Hauser L, McCormick A, Wells M, Larkindale J, et al. Pharmacological therapeutics in Friedreich ataxia: the present state. *Expert Rev Neurother*. 2017 Sep 2;17(9):895–907.
16. Opinion of the Paediatric Committee on the agreement of a Paediatric Investigation Plan and a deferral and a waiver [Internet]. [cited 2024 Jun 12]. European Medicine Agency Decision P/0204/2022. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p02042022-ema-decision-10-june-2022-agreement->

paediatric-investigation-plan-and-granting-deferral-and-granting-waiver-omaveloxolone-emea-002487-pip01-18_en.pdf

17. Paupe V, Dassa EP, Goncalves S, Auchère F, Lönn M, Holmgren A, et al. Impaired Nuclear Nrf2 Translocation Undermines the Oxidative Stress Response in Friedreich Ataxia. *PLoS One*. 2009 Jan 22;4(1):e4253.
18. Anzovino A, Chiang S, Brown BE, Hawkins CL, Richardson DR, Huang MLH. Molecular Alterations in a Mouse Cardiac Model of Friedreich Ataxia. *Am J Pathol*. 2017 Dec;187(12):2858–75.
19. Abeti R, Baccaro A, Esteras N, Giunti P. Novel Nrf2-Inducer Prevents Mitochondrial Defects and Oxidative Stress in Friedreich's Ataxia Models. *Front Cell Neurosci*. 2018 Jul 17;12.
20. Lynch DR, Farmer J, Hauser L, Blair IA, Wang QQ, Mesaros C, et al. Safety, pharmacodynamics, and potential benefit of omaveloxolone in Friedreich ataxia. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019 Jan 10;6(1):15–26.
21. Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB, Subramony SH, Corti M, Hoyle JC, et al. Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (<scp>MOXle</scp> Study). *Ann Neurol*. 2021 Feb 5;89(2):212–25.
22. Lynch DR, Chin MP, Boesch S, Delatycki MB, Giunti P, Goldsberry A, et al. Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's Ataxia: <scp>Delayed-Start</scp> Analysis of the <scp>MOXle</scp> Extension. *Movement Disorders*. 2023 Feb 29;38(2):313–20.
23. Lynch DR, Goldsberry A, Rummey C, Farmer J, Boesch S, Delatycki MB, et al. Propensity matched comparison of omaveloxolone treatment to Friedreich ataxia natural history data. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024 Jan 10;11(1):4–16.
24. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/skyclarys-epar-public-assessment-> [Internet]. Skyclarys: EPAR - Product information. Available from:
[https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyclarys#:~:text=Skyclarys%20is%20a%20medicine%20used,of%20cardiomyopathy%20\(damage%20to%20the](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyclarys#:~:text=Skyclarys%20is%20a%20medicine%20used,of%20cardiomyopathy%20(damage%20to%20the)
25. CHMP assessment report [Internet]. [cited 2024 Apr 7]. Available from:
<https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/skyclarys-epar-public-assessment->
26. Patel M, Isaacs CJ, Seyer L, Brigatti K, Gelbard S, Strawser C, et al. Progression of Friedreich ataxia: quantitative characterization over 5 years. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016;3(9).
27. Rummey C, Zesiewicz TA, Perez-Lloret S, Farmer JM, Pandolfo M, Lynch DR. Test–retest reliability of the Friedreich's ataxia rating scale. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Sep 11;7(9):1708–12.