

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Omaveloxolon (Skyclarys™)

Biogen GmbH

Modul 4A

*Behandlung der Friedreich-Ataxie (FA) bei
Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.03.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	16
4.2 Methodik	33
4.2.1 Fragestellung	33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	34
4.2.3 Informationsbeschaffung	38
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	38
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	38
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	39
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	40
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	41
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	41
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	44
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	44
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	44
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	45
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	46
4.2.5.2.2.1 Mortalität	48
4.2.5.2.2.2 Morbidität	48
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	57
4.2.5.2.2.4 Sicherheit	58
4.2.5.3 Meta-Analysen	58
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	59
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	60
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	62
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	67
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	67
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	69
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	70
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	71
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73

4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	73
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	106
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	107
4.3.1.3.1	Morbidität – RCT	109
4.3.1.3.1.1	Krankheitsschwere (mFARS) – RCT	109
4.3.1.3.1.2	Einschränkung in Alltagsaktivitäten (FA-ADL) – RCT.....	127
4.3.1.3.1.3	Patientenberichteter Gesundheitszustand (PGI-C) – RCT	135
4.3.1.3.1.4	Klinisch erhobener Gesundheitszustand (CGI-C) – RCT	140
4.3.1.3.1.5	Feinmotorik der oberen Gliedmaßen (9-Hole Peg Test) – RCT ...	146
4.3.1.3.1.6	Beinfunktion (25 Foot Timed Walk Test) – RCT	151
4.3.1.3.1.7	Häufigkeit von Stürzen – RCT	155
4.3.1.3.1.8	Maximale Belastbarkeit (Peak Work Maximal Exercise Test) – RCT	157
4.3.1.3.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) – RCT	160
4.3.1.3.3	Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT	166
4.3.1.3.4	Subgruppenanalysen – RCT.....	186
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	212
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	213
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	213
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	213
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	213
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	214
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	214
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	216
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	216
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	216
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	217
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	217
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	218
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	218
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	219
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	220
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	220
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	220
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	221
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	221
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	221
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	222
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	222
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	222
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	222
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	225

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	241
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	242
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	242
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	242
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	242
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	242
4.6	Referenzliste.....	244
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		249
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		252
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		254
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		255
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		256
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		302
Anhang 4-G : Weitere Verlaufswerte und Grafiken zu den dargestellten Endpunkten		339
Anhang 4-H : Korrigierte Daten der Verlaufswerte und Responderanalysen der mFARS.....		418
Anhang 4-I : Neuester Datenschnitt zur Erhebung von UE in der Safety-Population..		453

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien MOXIE Teil 2 und MOXIE OLE.....	19
Tabelle 4-2: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
Tabelle 4-3: Übersicht der eingeschlossenen Studienendpunkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-4: Baseline-Charakteristika der für die Propensity Matching Analyse verwendeten „Primary Pooled Population“.....	65
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-12: Charakterisierung der MOXIE Teil 2 Studienpopulationen – RCT mit Omaveloxolon	76
Tabelle 4-13: Begleitmedikationen in der Studie MOXIE Teil 2 (Safety Population).....	92
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunkts „Krankheitsschwere“, gemessen anhand mFARS.....	112
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitsschwere“, gemessen anhand mFARS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“ der ITT-Population, gemessen anhand der mFARS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“ der ITT-Population, gemessen anhand der mFARS aus RCT+OLE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“ der FAS-Population, gemessen anhand der mFARS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“ der FAS-Population, gemessen anhand der mFARS aus RCT+OLE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“, gemessen anhand der mFARS aus Propensity Matching Analyse mit RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“, gemessen anhand des Anteils an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	124
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“, gemessen anhand des Anteils an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) aus RCT+OLE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts „Einschränkung in Alltagsaktivitäten“, gemessen anhand FA-ADL	127
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Einschränkung in Alltagsaktivitäten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-27: Rücklaufquoten für die Erhebung des Endpunktes „Einschränkung in Alltagsaktivitäten“, gemessen anhand FA-ADL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Einschränkung in Alltagsaktivitäten“, gemessen anhand FA-ADL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Einschränkung in Alltagsaktivitäten“, gemessen anhand FA-ADL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anteil Patient*innen mit einer durchschnittlichen oder schnelleren Einschränkung in Alltagsaktivitäten ($\geq 0,4$ Punkte/ Jahr) im FA-ADL-Gesamtskalenwert.....	132
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Einschränkung in Alltagsaktivitäten“, gemessen anhand FA-ADL aus RCT+OLE mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anteil Patient*innen mit einer durchschnittlichen oder schnelleren Einschränkung in Alltagsaktivitäten ($\geq 0,4$ Punkte/ Jahr) im FA-ADL-Gesamtskalenwert.....	133
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts „Patientenberichteter Gesundheitszustand“, gemessen anhand des PGI-C	135
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Patientenberichteter Gesundheitszustand“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	136
Tabelle 4-33: Rücklaufquoten für die Erhebung des Endpunktes „Patientenberichteter Gesundheitszustand“, gemessen anhand des PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Patientenberichteter Gesundheitszustand“, gemessen anhand des PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Patientenberichteter Gesundheitszustand“, gemessen anhand des Anteils an Patient*innen mit einer Veränderung im PGI-C Skalenwert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anteil der Patient*innen mit klinisch	

relevanter Verbesserung im Gesundheitszustand/ unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand/ Verschlechterung im Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C	139
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts „Klinisch erhobener Gesundheitszustand“, gemessen anhand des CGI-C.....	140
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Klinisch erhobener Gesundheitszustand“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für die Erhebung des Endpunktes „Klinisch erhobener Gesundheitszustand“, gemessen anhand des CGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch erhobener Gesundheitszustand“, gemessen anhand des CGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Klinisch erhobener Gesundheitszustand“, gemessen anhand des Anteils an Patient*innen mit einer Veränderung im CGI-C Skalenwert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung im Gesundheitszustand/ unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand/ Verschlechterung im Gesundheitszustand gemessen anhand des CGI-C	145
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts „Feinmotorik der oberen Gliedmaßen“, gemessen anhand des 9-Hole Peg Tests	147
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Feinmotorik der oberen Gliedmaßen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Feinmotorik der oberen Gliedmaßen“, gemessen anhand des 9-Hole Peg Test (Dominante Hand) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Feinmotorik der oberen Gliedmaßen“, gemessen anhand des 9-Hole Peg Test (Nicht-Dominante Hand) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts „Beinfunktion“, gemessen anhand 25-Foot Timed Walk Test	151
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Beinfunktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Beinfunktion“, gemessen anhand 25-Foot Timed Walk Test aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Beinfunktion“, gemessen anhand 25-Foot Timed Walk Test aus RCT+OLE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts „Häufigkeit von Stürzen“	155
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Häufigkeit von Stürzen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit von Stürzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts „Maximale Belastbarkeit“, gemessen anhand Peak Work Maximal Exercise Test	157
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Maximale Belastbarkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Maximale Belastbarkeit“, gemessen anhand Peak Work im Maximal Exercise Test aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, gemessen anhand des SF-36.....	161
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, gemessen anhand des SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für die Erhebung des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, gemessen anhand des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, gemessen anhand des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, gemessen anhand des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 15 %-Verschlechterung im SF-36.....	165
Tabelle 4-60: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse (UE)“	166
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	168
Tabelle 4-62: Gesamtraten von unerwünschten Ereignissen (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population).....	169
Tabelle 4-63: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population)	171
Tabelle 4-64: Zeit bis Auftreten und Dauer der statistisch signifikanten unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (Safety-Population).....	177
Tabelle 4-65: Schwerwiegende UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm auftraten (Safety-Population).....	183
Tabelle 4-66: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die zum Abbruch der Studie MOXIE Teil 2 führten (Safety-Population).....	184
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“, gemessen anhand der mFARS für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“, gemessen anhand der mFARS für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“ der FAS-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“, für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“ gemessen anhand des Anteils an Patient*innen in der ITT-Population mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“, für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“ gemessen anhand des Anteils an Patient*innen in der FAS-Population mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Einschränkung in Alltagsaktivitäten“, für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“ gemessen anhand FA-ADL aus RCT bzw. RCT+OLE mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anteil Patient*innen mit einer durchschnittlichen oder schnelleren Einschränkung in Alltagsaktivitäten mit $\geq 0,4$ Punkten/ Jahr im FA-ADL-Gesamtskalenwert.....	195
Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Patientenberichteter Gesundheitszustand“, für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“ gemessen anhand des Anteils an Patient*innen mit einer Veränderung im PGI-C Skalenwert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung im Gesundheitszustand/ unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand/ Verschlechterung im Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C	197
Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Klinisch erhobener Gesundheitszustand“, für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“ gemessen anhand des Anteils an Patient*innen mit einer Veränderung im CGI-C Skalenwert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung im Gesundheitszustand/ unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand/ Verschlechterung im Gesundheitszustand gemessen anhand des CGI-C.....	200
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Beinfunktion“, gemessen anhand 25-Foot Timed Walk Test für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit von Stürzen“ für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205
Tabelle 4-76: Gesamtraten von unerwünschten Ereignissen (UE) für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel die in der Studie MOXIe Teil 2 auftraten.....	207
Tabelle 4-77: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten oder die bei mindestens 10 Patient*innen und bei mindestens 1 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind.....	209
Tabelle 4-78: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	214
Tabelle 4-79: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	214
Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	215
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	215
Tabelle 4-82: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	215
Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	218

Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	218
Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	219
Tabelle 4-86: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	219
Tabelle 4-87: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	221
Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	221
Tabelle 4-89: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien MOXie Teil 2 und MOXie OLE einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	227
Tabelle 4-90: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	241
Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MOXie Teil 2	256
Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MOXie OLE.....	285
Tabelle 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MOXie Teil 2.....	303
Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MOXie OLE	322

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Schematische Übersicht über das Studiendesign der MOXie-Studien (7).....	17
Abbildung 4-2: Verlaufskurve für die durchschnittliche absolute Veränderung in der mFARS im Vergleich zur Baseline der ITT-Population aus der OLE-Phase mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	24
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Abbildung 4-4: Übersicht über das Studiendesign der MOXie-Studien.....	83
Abbildung 4-5: Verlaufskurve für die durchschnittliche absolute Veränderung in der mFARS im Vergleich zur Baseline der ITT-Population aus der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	118
Abbildung 4-6: Verlaufskurve für die durchschnittliche absolute Veränderung in der mFARS im Vergleich zur Baseline der ITT-Population aus der OLE-Phase mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	119
Abbildung 4-7: Verlaufskurve für die durchschnittliche absolute Veränderung in der mFARS im Vergleich zur Baseline der ITT-Population aus der OLE-Phase mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	232
Abbildung 4-8: Flow-Chart zum Patientenfluss in Studie MOXie Teil 2	300
Abbildung 4-9: Flow-Chart zum Patientenfluss in Studie MOXie OLE.....	301

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
9-HPT	Nine Hole Peg Test
25-FTWT	25-Foot Timed Walk Test
ADL	Activities of Daily Living
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
ANCOVA	Kovarianzanalyse
ARP	All Randomized Population
ARR	Absolute Risikoreduktion
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
BSC	Best-Supportive-Care
CGI-C	Clinical Global Impression of Change
CK	Kreatinkinase
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom-P
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSMB	Data Safety Monitoring Board
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
FA	Friedreich-Ataxie
FAS	Full Analysis Set
FA-COMS	Friedreich Ataxia – Clinical Outcome Measures Study
FARS	Friedreich Ataxia Rating Scale
FARSn	Neurologische Friedreich Ataxia Rating Scale
FDA	Food and Drug Administration
GAA	Guanin-Adenin-Adenin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Hämoglobin A1c
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IQWiG	IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
IWRS	Interactive Web Response System
kg	Kilogramm
LS	Least Squares
LLN	Lower Limit of Normal
m	Meter
m ²	Quadratmeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MAA	Marketing Authorization Application
Max	Maximum
MAR	Missing at Random
MCS	Mental Component Summary
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mg	Milligramm
mFARS	Modified Friedreich Ataxia Rating Scale
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
min	Minute

Abkürzung	Bedeutung
ml	Milliliter
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt
N	Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation
Nrf2	Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2
NYHA	New York Heart Association
OLE	Open Label Extension
pg	Pikogramm
PCS	Physical Component Summary
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PRO	Patient Reported Outcome
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
RT 408	Omaveloxolon
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (Oberer Normbereich)

Abkürzung	Bedeutung
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
US	United States (Vereinigte Staaten)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Omaveloxolon (Skyclarys™) ist zugelassen für die Behandlung der Friedreich-Ataxie (FA) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren (1). Bei Omaveloxolon handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer Seltenen Erkrankung (Orphan Drug), ein Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt als belegt (2).

Das vorliegende Dossier zur Nutzenbewertung beantwortet die Fragestellung nach dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Omaveloxolon (Skyclarys™).

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

Datenquellen

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

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

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

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Selektion relevanter Studien zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung von Omaveloxolon wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die Patientenpopulation, die Prüflintervention, die Vergleichsintervention, die patientenrelevanten Endpunkte, den

Studientyp, die Studiendauer sowie den Publikationstyp definiert und in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

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

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene und für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Dabei basieren die jeweiligen Angaben auf den klinischen Studienberichten (3). Die Ergebnisse dieser Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-F dokumentiert.

Zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials wurden die in der VerFO des G-BA genannten Kriterien zur Beurteilung von RCT berücksichtigt (4):

Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Für die Nutzenbewertung von Omaveloxolon wird die RCT MOXIE Teil 2 als bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen. Dabei entsprechen RCT gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV der Evidenzstufe Ib. Zusätzlich wird die MOXIE OLE Studie inklusive der Auswertungen als Propensity Matching Analyse gegenüber der Friedreich Ataxia – Clinical Outcome Measures Study (FA-COMS) Population und als Delayed-Start vs. Early-Start Analyse herangezogen (5, 6).

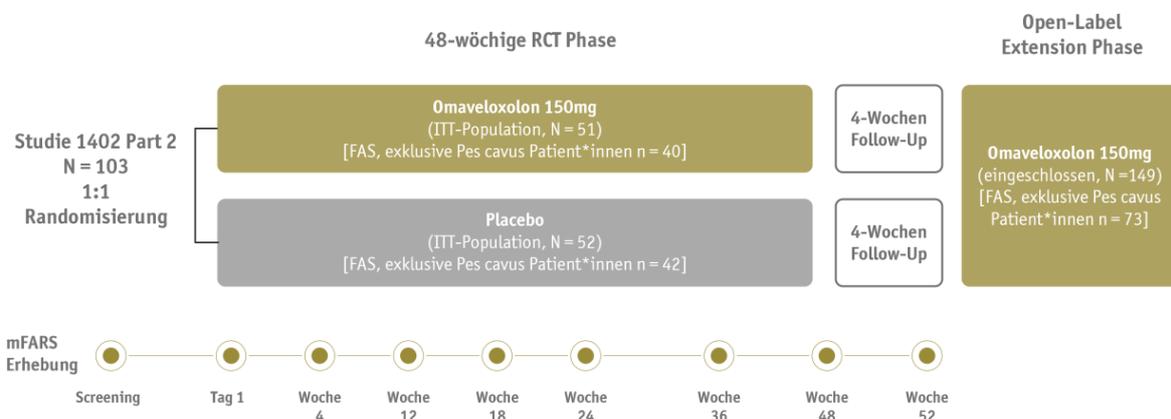


Abbildung 4-1: Schematische Übersicht über das Studiendesign der MOXIE-Studien (7)

Die Beurteilung der für die Nutzenbewertung relevanten Studien erfolgte anhand des CONSORT-Statements in Anhang 4-E. Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie im Rahmen des CONSORT-Statements und in Abschnitt 4.3.1 wurden jeweils das Studienprotokoll, der statistische Analyseplan sowie der Studienbericht herangezogen (3, 7-10).

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß 5. Kapitel § 3 Abs. 1 VerFO des G-BA-Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen

Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen. Die hierzu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-3 dargestellt. Eine genaue Beschreibung des Studiendesigns und der Patientencharakteristika ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Omaveloxolon (Skyclarys™) ist zugelassen zur Behandlung der FA bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren. Durch die EU-Zulassung am 09.02.2024 konnte bereits die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität von Omaveloxolon belegt werden (1, 2, 11).

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

Als Arzneimittel zur Behandlung einer Seltenen Erkrankung gilt der medizinische Zusatznutzen von Omaveloxolon nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Dessen ungeachtet erlaubt die vorliegende klinische Evidenz der Studien MOXIE Teil 2 und MOXIE OLE inklusive der Auswertungen als Delayed-Start vs. Early-Start Analyse sowie als Propensity Score Matching Analyse die Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens gegenüber dem derzeitigen Versorgungsstandard Best-Supportive-Care (BSC).

Die relevanten Ergebnisse aus den Studien MOXIE Teil 2 und MOXIE OLE für die Ableitung des Zusatznutzens von Omaveloxolon gegenüber BSC sind in Tabelle 4-1 tabellarisch zusammengefasst. Die dargestellten Ergebnisse sind zudem im Anschluss textlich zusammengefasst und durch weitere Ergebnisse aus Abschnitt 4.3.1.3 ergänzt.

Tabelle 4-1: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien MOXie Teil 2 und MOXie OLE

Endpunktdimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Mortalität		
<i>Todesfälle</i>		
MOXie Teil 2 RCT Woche 48	Während der gesamten Studiendauer traten keine Todesfälle auf.	
+ MOXie OLE (Delayed-Start vs. Early-Start) Woche 144		
Morbidität		
<i>Krankheitsschwere (mFARS)</i>		
Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS		
MOXie Teil 2 RCT Woche 48	ITT: n _{Placebo} = 50/52; n _{Omaveloxolon} = 42/51 LS-Mean Differenz (SE) = -1,93 (0,895) 95 %-KI = -3,70; -0,15, p-Wert = 0,0342 Hedges' g = -0,44, 95 %-KI = -0,86; -0,03	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
	FAS: n _{Placebo} = 41/42; n _{Omaveloxolon} = 34/40 LS-Mean Differenz (SE) = -2,40 (0,956) 95 %-KI = -4,31; -0,50, p-Wert = 0,0141 Hedges' g = -0,57, 95 %-KI = -1,03; -0,10	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
	SG GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 (ITT): n _{Placebo} = 21/21; n _{Omaveloxolon} = 22/26 LS-Mean Differenz (SE) = -2,70 (1,283) 95 %-KI = -5,26; -0,14, p-Wert = 0,0392 Hedges' g = -0,62, 95 %-KI = -1,23; -0,01	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Endpunktdimension Endpunkt Operationalisierung	Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
	SG GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 (FAS): n _{Placebo} = 18/18; n _{Omareloxolon} = 19/21 LS-Mean Differenz (SE) = -4,27 (1,342) 95 %-KI = -6,96; -1,57, p-Wert = 0,0025 Hedges' g = -1,00, 95 %-KI = -1,68; -0,32	Beträchtlicher Zusatznutzen
Propensity Score Matching Analyse	Primary Pooled Population: n _{MOXie Extension} = 77/136; n _{Matched FA-COMS} = 83/136 LS-Mean Differenz (SE) in Jahr 3 = -3,607 (0,9263) 55 % Verlangsamung der Progression p-Wert = 0,0001	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr)		
MOXie Teil 2 RCT Woche 48	FAS: n/N _{Placebo} = 18/41 (43,9 %); n/N _{Omareloxolon} = 7/34 (20,6 %) RR = 0,47 95 %-KI = 0,22; 0,99, p-Wert = 0,0464	Geringer Zusatznutzen
	SG GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 (FAS): n/N _{Placebo} = 11/18 (61,1 %); n/N _{Omareloxolon} = 3/19 (15,8 %) RR = 0,26 95 %-KI = 0,09; 0,78, p-Wert = 0,0161	Beträchtlicher Zusatznutzen
<i>Patientenberichteter Gesundheitszustand (PGI-C)</i>		
Patientenberichteter Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C		
MOXie Teil 2 RCT Woche 48	ITT: n/N _{Placebo} = 51/52; n/N _{Omareloxolon} = 44/51 LS-Mean Differenz (SE) = -0,56 (0,254) 95 %-KI = -1,06; -0,06, p-Wert = 0,0282 Hedges' g = -0,45, 95 %-KI = -0,86; -0,04	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Anteil der Patient*innen mit Verbesserung im Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C		
MOXie Teil 2 RCT Woche 48	SG GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 (ITT): n/N _{Placebo} = 4/21 (19,0); n/N _{Omareloxolon} = 12/22 (54,5) RR = 2,86 95 %-KI = 1,09; 7,49, p-Wert = 0,0330	Geringer Zusatznutzen

Endpunktdimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Sicherheit		
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE)</i>		
Übersicht zu unerwünschten Ereignissen (MOXIe Teil 2 RCT Woche 48; Safety Population)		
Mindestens 1 UE	n/N _{Placebo} = 52/52 (100,0 %); n/N _{Omaaveloxolon} = 51/51 (100,0 %) RR = 1,00 95 %-KI = 0,963; 1,038, p-Wert = 0,9924	Zusatznutzen nicht belegt
Mindestens 1 schweres UE	n/N _{Placebo} = 0/52 (0,0 %); n/N _{Omaaveloxolon} = 5/51 (9,8 %) RR = 11,21 95 %-KI = 0,636; 197,67, p-Wert = 0,0988	Zusatznutzen nicht belegt
Mindestens 1 schwerwiegendes UE	n/N _{Placebo} = 3/52 (5,8 %); n/N _{Omaaveloxolon} = 5/51 (9,8 %) RR = 1,70 95 %-KI = 0,428; 6,743, p-Wert = 0,4508	Zusatznutzen nicht belegt
Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (MOXIe Teil 2 RCT; Safety Population)		
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (mild/ moderat)</i>	n/N _{Placebo} = 21/52 (40,4 %); n/N _{Omaaveloxolon} = 34/51 (66,7 %) RR = 1,65 95 %-KI = 1,125; 2,421, p-Wert = 0,0103	Zuungunsten von Omaaveloxolon
Übelkeit	n/N _{Placebo} = 7/52 (13,5 %); n/N _{Omaaveloxolon} = 17/51 (33,3 %) RR = 2,48 95 %-KI = 1,123; 5,461, p-Wert = 0,0246	Zuungunsten von Omaaveloxolon
Abdominalschmerz	n/N _{Placebo} = 3/52 (5,8 %); n/N _{Omaaveloxolon} = 11/51 (21,6 %) RR = 3,74 95 %-KI = 1,107; 12,62, p-Wert = 0,0337	Zuungunsten von Omaaveloxolon
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (mild/ moderat)</i>	n/N _{Placebo} = 7/52 (13,5 %); n/N _{Omaaveloxolon} = 16/51 (31,4 %) RR = 2,33 95 %-KI = 1,047; 5,186, p-Wert = 0,0381	Zuungunsten von Omaaveloxolon
<i>Untersuchungen (mild/ moderat)</i>	n/N _{Placebo} = 8/52 (15,4 %); n/N _{Omaaveloxolon} = 27/51 (52,9 %) RR = 3,44 95 %-KI = 1,730; 6,847, p-Wert = 0,0004	Zuungunsten von Omaaveloxolon

Endpunktdimension Endpunkt Operationalisierung	Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Alanin-Amino- transferase erhöht	n/N _{Placebo} = 1/52 (1,9 %); n/N _{Omaveloxolon} = 19/51 (37,3 %) RR = 19,37 95 %-KI = 2,69; 139,39, p-Wert = 0,0032	Zuungunsten von Omaveloxolon
Aspartat-Amino- transferase erhöht	n/N _{Placebo} = 1/52 (1,9 %); n/N _{Omaveloxolon} = 11/51 (21,6 %) RR = 11,22 95 %-KI = 1,502; 83,74, p-Wert = 0,0184	Zuungunsten von Omaveloxolon
Abkürzungen: 9-HPT: 9 Hole Peg Test; 25-FTWT: 25 Foot Timed Walk Test; CGI-C: Clinical Global Impression of Change; FA-ADL: Friedreich Ataxia-Activities of Daily Living; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mFARS: Modified Friedreich Ataxia Rating Scale; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SG: Subgruppe.		

Morbidität

Krankheitsschwere (mFARS)

Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS

Die Modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS) zur Erhebung der Krankheitsschwere und entsprechend dem Krankheitsfortschritt der FA ist der zentrale Endpunkt zur Einschätzung des Behandlungseffekts von Omaveloxolon. Sie misst die körperliche Funktion von Patient*innen mittels verschiedener Funktionstests in den vier Domänen: Bulbäre Funktion, Koordination der oberen Extremitäten, Koordination der unteren Extremitäten und aufrechte Stabilität. Auf der validierten Skala von 99 Punkten schreiten Betroffene im natürlichen Verlauf der FA jährlich durchschnittlich um 1,9 Punkte voran (mittlerer Progress über 5 Jahre und über alle Altersgruppen hinweg, erhoben in der FA-COMS, siehe Modul 3.2.1) (12). Bereits 1 Punkt Verschlechterung auf der mFARS kann für die Patient*innen z. B. den Verlust der Sprachfähigkeit oder Verlust der Geh- und Stehfähigkeit bedeuten. Beispielsweise werden stark betroffene FA-Patient*innen im Durchschnitt 11 Jahre nach der Diagnose rollstuhlpflichtig, was bereits durch eine Verschlechterung um einen Punkt im Subscore „Gang“ (E7) der Subdomäne „aufrechte Stabilität“ des mFARS sichtbar ist (13). Jegliche Verlangsamung der Progression, die zu einem längeren Rollstuhl-unabhängigen Leben führt, stellt somit auch einen klinisch relevanten Nutzen dar (14).

In der ITT-Population der dargestellten Studien sind auch Patient*innen eingeschlossen, welche an der Fußdeformität Pes cavus leiden (19,4 %). Diese Fußdeformität kann insbesondere in den Subskalen „Lower Limb Coordination“ und „Upright Stability“ zu methodischen Schwierigkeiten bei der Erhebung der mFARS führen, welche das Ergebnis verzerren können. Für eine unverzerrte Einschätzung des Behandlungseffekts werden daher für den mFARS zusätzlich die Ergebnisse des Full Analysis Sets (FAS) unter Ausschluss der Patient*innen mit

Pes cavus dargestellt. Dieses Vorgehen wurde a priori definiert und geschieht rein auf Basis der methodisch eingeschränkten Aussagekraft der dargestellten Analysen. Es bleibt festzuhalten, dass die Verzerrung der mFARS-Ergebnisse bei Patient*innen mit Pes cavus allein der Testung geschuldet sind, da sich aus medizinischer und pathophysiologischer Sicht der Wirkungsgrad der Omaveloxolon-Therapie nicht nennenswert in den beiden Patient*innen-Gruppen (mit/ohne Pes cavus-Ausprägung) unterscheiden sollte. In der ITT-Population verringerte sich der mFARS-Wert zu Woche 48 unter der Behandlung mit Omaveloxolon um durchschnittlich 1,08 Punkte (SE = 0,647; 95 %-KI = [-2,37; 0,20]), das entspricht einer klinischen Verbesserung. Unter der Behandlung mit Placebo erhöhte sich der mFARS-Wert im Mittel um 0,84 Punkte (SE = 0,605; 95 %-KI = [-0,36; 2,05]), was wiederum einer Verschlechterung entspricht. Patient*innen, die eine Behandlung mit Omaveloxolon erhalten haben, zeigten somit nach 48 Wochen im Vergleich zur Baseline mit einer LS-Mean Differenz von -1,93 Punkten in der mFARS (SE = 0,895; 95 %-KI = [-3,70; -0,15]; p = 0,0342) einen statistisch signifikant langsameren Krankheitsprogress im Vergleich zum Kontrollarm.

In der FAS-Population verringerte sich zu Woche 48 der mFARS-Wert unter der Behandlung mit Omaveloxolon um durchschnittlich 1,55 Punkte (SE = 0,689; 95 %-KI = -2,93; -0,18]), was einer klinischen Verbesserung entspricht. Unter der Behandlung mit Placebo erhöhte sich der mFARS-Wert im Mittel um 0,85 Punkte (SE = 0,640; 95 %-KI = [0,43; 2,13]), was einer klinischen Verschlechterung entspricht. Damit zeigten die mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen nach 48 Wochen im Vergleich zur Baseline mit einer LS-Mean Differenz von -2,40 Punkten (SE = 0,956; 95 %-KI = [-4,31; -0,50]; p = 0,0141) ebenfalls einen statistisch signifikant langsameren Krankheitsprogress im Vergleich zum Kontrollarm.

In diesem ersten Therapiejahr verbessern sich die FA-Patient*innen unter der Omaveloxolon-Behandlung somit auf der mFARS und es kommt, entgegen des natürlichen Krankheitsverlaufes zu einer Stabilisierung des Krankheitsbildes. Im weiteren Verlauf (nach 144 Wochen OLE) zeigte in der ITT-Population die frühe Omaveloxolon-Therapiestartgruppe in der Delayed-Start vs. Early-Start Analyse eine numerisch langsamere Krankheitsprogression gegenüber der späten Omaveloxolon-Therapiestartgruppe (ehemalige Placebo-Gruppe), LS-Mean Differenz von 2,21 Punkten, (SE = 1,367; 95 %-KI = [-4,90; 0,48]; p = 0,1069). In der FAS-Population zeigte sich mit einer LS-Mean Differenz von 2,58 Punkten (SE = 1,468; 95 %-KI = [-5,47; 0,31]; p = 0,0796) ein noch deutlicherer Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen. Der positive Behandlungseffekt durch den frühen Therapiebeginn mit Omaveloxolon bleibt entsprechend erhalten und wird von der 1 Jahr später beginnenden Omaveloxolon Therapiegruppe nicht mehr aufgeholt.

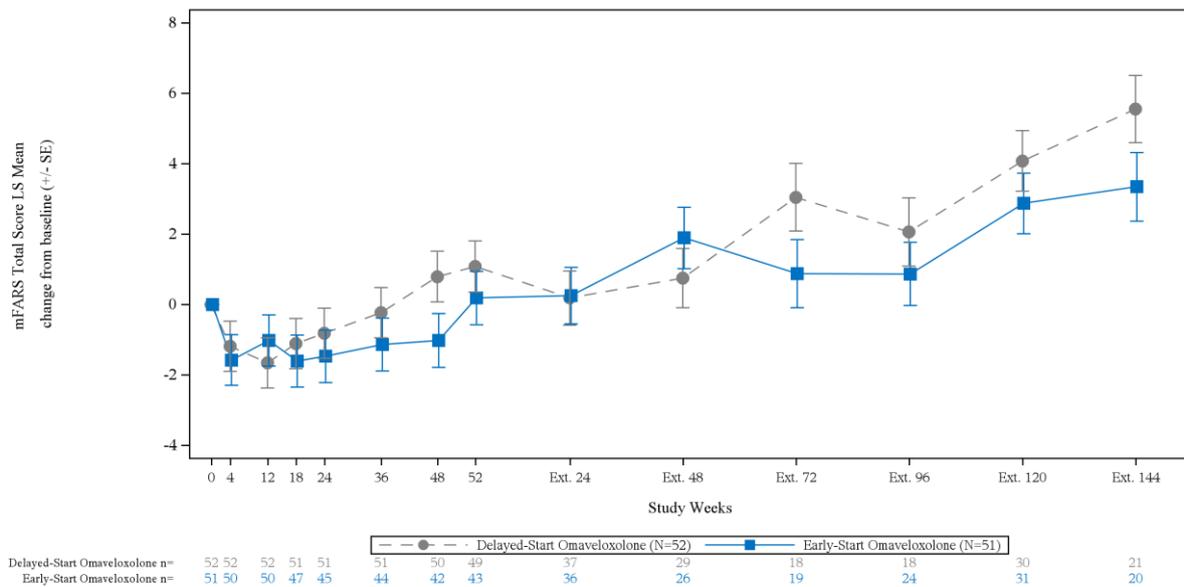


Abbildung 4-2: Verlaufskurve für die durchschnittliche absolute Veränderung in der mFARS im Vergleich zur Baseline der ITT-Population aus der OLE-Phase mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Diese Ergebnisse werden zusätzlich gestützt durch eine Propensity Score Matching Analyse, bei der der Verlauf der Krankheitsschwere in der MOXIE Extension Population in einem indirekten Vergleich mit einer natürlichen Verlaufskohorte aus der FA-COM Studie (Matched FA-COMS Population) gegenübergestellt wurde. Vor dem Hintergrund des durchschnittlichen natürlichen jährlichen Progresses von 1,9 Punkten in der mFARS, zeigte sich mit einer LS-Mean Differenz von -3,61 Punkten (SE = 0,9263; p = 0,0001) nach 3 Jahren unter Behandlung mit Omaveloxolon eine um 55 % verlangsamte Progression im Vergleich zu der natürlichen Verlaufskohorte. Demnach kommt es nach der beobachteten Stabilisierung des Krankheitsbildes im ersten Therapiejahr zu einer signifikanten Verlangsamung der Krankheitsprogression im Vergleich zum natürlichen Verlauf der mFARS-Entwicklung in der FA-COMS.

Für Patient*innen die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, stellt sich diese Verlangsamung der Krankheitsprogression durch Omaveloxolon noch deutlicher dar: Mit einer LS-Mean Differenz von 2,70 Punkten (SE = 1,283; 95 %-KI = [-5,26; -0,14]; p = 0,0392) zeigte sich in dieser Patientenpopulation nach 48 Wochen im Vergleich zur Baseline ein statistisch signifikant geringerer Krankheitsprogression der Omaveloxolon-Gruppe im Vergleich zum Kontrollarm (vgl. -1,93 Punkte in der Gesamtpopulation).

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

Der durchschnittliche jährliche Progress von FA-Patient*innen beträgt 1,9 Punkte auf der mFARS (mittlerer Progress über 5 Jahre und über alle Altersgruppen hinweg, erhoben in der FA-COMS, siehe Modul 3.2.1) (12). Dieser evidenzbasierte Wert wurde a priori als Schwellenwert definiert, um die klinische Relevanz des Behandlungseffekts in der FA einschätzen zu können (3). Als Responder gelten entsprechend jene Patient*innen, welche den mittleren natürlichen Progress von 1,9 Punkten auf der Skala des mFARS unterschreiten (Verschlechterung um $\geq +1,9$ Punkte).

Im Jahr 2020 schlug das IQWiG eine generische Minimal Important Difference (MID) von 15 % der Gesamtskala für alle derartigen skalen-basierten Fragebögen vor (15). Die Anwendung und Praxistauglichkeit dieser generischen MID ist allerdings zum Nachweis eines Zusatznutzens bei sehr langsam progredienten Erkrankungen wie der FA ungeeignet, da der Krankheitsfortschritt neurodegenerativer Erkrankungen im Regelfall nicht mehr rückgängig gemacht werden kann. Vielmehr liegt der Gewinn der entsprechenden Therapeutika darin, den Krankheitsprogress zu stoppen bzw. zu verlangsamen. Eine Extrapolation der durchschnittlichen Verschlechterung von 1,9 Punkten in der mFARS pro Jahr führt insgesamt erst bei einer Beobachtungsdauer von fast 8 Jahren zu einem klinisch relevanten Progress von über 15 % des Gesamtscores der mFARS (15 Punkte). Ein derartiger Zeitraum bis zur erstmaligen Anerkennung eines tatsächlich klinisch relevanten (therapeutischen) Effekts bei einer schwerwiegenden Seltenen Erkrankung ist medizinisch nicht nachvollziehbar und im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie ethisch nicht vertretbar, weshalb die Biogen GmbH für die Responderanalyse im mFARS den Literatur-gestützten Wert von 1,9 Punkten der Skala heranzieht.

In der ITT-Population betrug der Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) zu Woche 48 28,6 % im Omaveloxolon-Arm und 42 % im Kontrollarm. Der mittlere natürliche Progress der FA ($= +1,9$ Punkte in der mFARS) wird somit in der ITT-Population bei 71,4 % der Patient*innen unter Omaveloxolon-Behandlung unterschritten, d. h. das Fortschreiten der Erkrankung wird klinisch relevant verlangsamt. Hier ergibt sich ein numerischer Vorteil gegenüber dem Kontrollarm (RR = 0,68 (95 %-KI = [0,37; 1,22], p = 0,1943)). Dieser zeigt sich innerhalb des Studienrahmens in deutlicherer Ausprägung auch für die Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind (RR = 0,48 (95 %-KI = [0,21; 1,08], p = 0,0767)).

Der Anteil an Patient*innen in der FAS-Population mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) zu Woche 48 betrug im Omaveloxolon-Arm 20,6 % und im Kontrollarm 43,9 %. Der durchschnittliche natürliche Progress von FA-Patient*innen wird somit bei 79,4 % der Betroffenen unter Omaveloxolon-Behandlung nicht erreicht, d. h. das natürliche Fortschreiten der Erkrankung wird klinisch relevant verlangsamt. Das relative Risiko liegt hier bei 0,47 (95 %-KI = [0,22; 0,99], p = 0,0464) und ist statistisch signifikant. Für Patient*innen in der FAS-Population die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge

≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, zeigt sich dieser signifikant positive Behandlungseffekt von Omaveloxolon noch deutlicher (RR = 0,26 (95 %-KI = [0,09; 0,78], p = 0,0161)).

Im weiteren Verlauf der Behandlung zu Woche 144 betrug für die ITT-Population der Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) in der Gruppe, die durchgehend mit Omaveloxolon therapiert wurde, 20,0 %, während diese in der zuerst mit Placebo behandelten Gruppe bei 42,9 % lag. Hier liegt ein numerischer Vorteil für die früher beginnende Omaveloxolon-Therapiegruppe vor (RR = 0,47 (95 %-KI = [0,18; 1,26], p = 0,1344)). In der FAS-Population betrug der Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) zu Woche 144 der Early-Start Omaveloxolon-Gruppe 17,6 % und 46,7 % in der Delayed-Start Omaveloxolon-Gruppe. Das relative Risiko lag hier bei 0,38 (95 %-KI = [0,12; 1,21], p = 0,1006). Sowohl für die ITT-Population als auch in der FAS-Population konnte somit bestätigt werden, dass Patient*innen, welche die Studie MOXIe Teil 2 in der Placebo-Gruppe durchliefen (Delayed-Start), trotz anschließender Umstellung auf Omaveloxolon den erreichten Behandlungseffekt der kontinuierlich mit Omaveloxolon therapierten Patient*innen (Early-Start) über den gesamten Studienzeitraum der MOXIe OLE (144 Wochen) nicht aufholen konnten, während der initial beobachtete Behandlungseffekt erhalten blieb.

In der Gesamtschau zeigt sich für die Erhebung der Krankheitsschwere, dass eine Behandlung mit Omaveloxolon den natürlichen Progress der Erkrankung signifikant und klinisch relevant verlangsamen kann. Dies bedeutet für die Patient*innen einen längeren Erhalt von entscheidenden Körperfunktionen wie der Sprachfähigkeit, manueller Koordinationsfähigkeit oder der Fähigkeit zu gehen und zu stehen. Die Wirksamkeit von Omaveloxolon ist für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einer höheren Progressionsrate betroffen sind, im Zeitrahmen einer klinischen Studie besser darstellbar. Der Effekt der Verlangsamung der FA-Krankheitsprogression ist daher in dieser Subgruppe besonders ausgeprägt.

Für die Gesamtpopulation ergibt sich auf Grundlage der dargestellten Ergebnisse im Endpunkt Krankheitsschwere (mFARS) ein Hinweis für einen mindestens geringen Zusatznutzen. Auf Basis der nochmals stärker ausgeprägten Behandlungseffekte für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, ergibt sich ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen (16).

Einschränkung in Alltagsaktivitäten (FA-ADL)

Einschränkung in Alltagsaktivitäten gemessen anhand FA-ADL

Der durchschnittliche jährliche Progress von FA-Patient*innen im FA-ADL, einem krankheitsspezifischen Fragebogen, der die Fähigkeit von FA-Patient*innen zur Ausführung von Alltagsaktivitäten erfasst, beträgt 0,4 Punkte. Dieser evidenzbasierte Wert kann

entsprechend als Anhaltspunkt gesehen werden, um das Ausmaß des Behandlungseffekts in der FA einschätzen zu können (3, 12). Unter der Behandlung mit Omaveloxolon im Vergleich zum Kontrollarm zeigte sich für die ITT-Population nach 48 Wochen mit einer LS-Mean Differenz im FA-ADL Fragebogen von -0,78 Punkten (SE = 0,582; 95 %-KI = [-1,93; 0,38]; p = 0,1865) eine numerisch geringere Verschlechterung der Einschränkung in Alltagsaktivitäten als im Kontrollarm. Dies entspricht einer Krankheitsverlangsamung, die über das Ausmaß der zu erwartenden, natürlich fortschreitenden Einschränkungen des ADL von etwa 0,4 Punkten pro Jahr hinausgeht.

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

*Anteil der Patient*innen mit einer durchschnittlichen oder schnelleren Einschränkung in Alltagsaktivitäten ($\geq 0,4$ Punkte/ Jahr)*

Zum Ende der kontrollierten Phase in Woche 48 wurde in der ITT-Population eine durchschnittliche oder schnellere Einschränkung in Alltagsaktivitäten mit $\geq 0,4$ Punkten im FA-ADL-Gesamtskalenwert bei 23 Patient*innen (52,3 %) der Omaveloxolon-Gruppe und 33 Patient*innen (64,7 %) der Kontrollgruppe nachgewiesen, mit einem adjustierten relativen Risiko von 0,81 (95 %-KI = [0,57; 1,15]; p = 0,2348). Für Patient*innen die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, bestätigt sich dieser positive Behandlungseffekt von Omaveloxolon (RR = 0,77 (95 %-KI = [0,49; 1,20]; p = 0,2437)). Zu Woche 144 lag der Anteil Patient*innen mit einer durchschnittlichen oder schnelleren Einschränkung in Alltagsaktivitäten ($\geq 0,4$ Punkte/ Jahr) im FA-ADL-Gesamtskalenwert in der ITT-Population für die durchgehend mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen bei 17 (60,7 %) und für die später mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen bei 20 (74,1 %). Das daraus resultierende relative Risiko lag bei 0,83 (95 %-KI = [0,57; 1,20]; p = 0,3257). Der positive Behandlungseffekt von Omaveloxolon bleibt somit erhalten und kann durch eine später begonnene Therapie nicht mehr aufgeholt werden.

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

Patientenberichteter Gesundheitszustand (PGI-C)

Patientenberichteter Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C

In der ITT-Population zeigte sich unter der Behandlung mit Omaveloxolon nach 48 Wochen im Vergleich zum Kontrollarm mit einer LS-Mean Differenz im Patient Global Impression of Change (PGI-C) von -0,56 (SE = 0,254; 95 %-KI = [-1,06; -0,06]; p = 0,0282) eine statistisch signifikant geringere Verschlechterung im patientenberichteten Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C als im Kontrollarm. Das bedeutet, die Patient*innen schätzten ihren Gesundheitszustand nach 48 Wochen kontrollierter Studienphase in der mit Omaveloxolon behandelten Gruppe insgesamt signifikant besser ein als in der Kontrollgruppe.

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

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

19 Patient*innen (43,2 %) zeigten eine klinisch relevante Verbesserung im PGI-C-Wert unter der Behandlung mit Omaveloxolon zur Woche 48. Die entsprechende Anzahl der Patient*innen innerhalb des Kontrollarms lag bei 13 (25,5 %) (RR = 1,69 (95 %-KI = [0,95; 3,01]; p = 0,0754)). Für Patient*innen die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, war der Anteil an Patient*innen mit Verbesserung im PGI-C signifikant erhöht (RR = 2,86 (95 %-KI = [1,09; 7,49]; p = 0,0330)).

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

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

Für die ITT-Population lag innerhalb des Omaveloxolon-Arms die Anzahl der Patient*innen mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Gesundheitszustands im PGI-C oder einem unveränderten Gesundheitszustand im PGI-C zu Woche 48 bei 31 (70,5 %), während die entsprechende Anzahl unter der Behandlung mit Placebo bei 28 Patient*innen (54,9 %) (RR = 1,28 (95 %-KI = [0,94; 1,75]; p = 0,1223). Für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, zeigte sich der positive Behandlungseffekt von Omaveloxolon in stärkerer Ausprägung (RR = 1,52 (95 %-KI = [0,91; 2,53]; p = 0,1067)).

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

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

Eine klinisch relevante Verschlechterung im PGI-C-Wert zeigten unter der Behandlung mit Omaveloxolon zur Woche 48 insgesamt 13 Patient*innen (29,5 %), während dieser Wert innerhalb des Kontrollarms bei 23 (45,1 %) Patient*innen lag (RR = 0,66 (95 %-KI = [0,38; 1,14]; p = 0,1345)). Für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, zeigte sich der positive Behandlungseffekt von Omaveloxolon in stärkerer Ausprägung (RR = 0,52 (95 %-KI = [0,24; 1,15]; p = 0,1073)).

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

Für die Gesamtpopulation ergibt sich auf Grundlage der dargestellten Ergebnisse im Endpunkt Patientenberichteter Gesundheitszustand (PGI-C) ein Hinweis für einen mindestens geringen Zusatznutzen. Auf Basis der nochmals stärker ausgeprägten Behandlungseffekte für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, ergibt sich ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

Klinisch erhobener Gesundheitszustand (CGI-C)*Klinisch erhobener Gesundheitszustand gemessen anhand des CGI-C*

Bei der Erhebung des Clinical Global Impression of Change (CGI-C) bewerten die Prüffärzte den Gesundheitszustand der Patient*innen zu Beginn und zum Ende der Studie. Unter der Behandlung mit Omaveloxolon zeigte sich nach 48 Wochen im Vergleich zum Kontrollarm mit einer LS-Mean Differenz im CGI-C von -0,28 (SE = 0,187; 95 %-KI = [-0,65; 0,09]; $p = 0,1328$) eine numerisch geringere Verschlechterung im Gesundheitszustand gemessen anhand des CGI-C als im Kontrollarm.

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

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

Insgesamt 18 Patient*innen (40,9 %) der Omaveloxolon-Gruppe wurde eine klinisch relevante Verbesserung des Gesundheitszustands gemessen anhand des CGI-C zur Woche 48 attestiert, die entsprechende Anzahl der Patient*innen innerhalb des Kontrollarms lag bei 15 (30,0 %) (RR = 1,36 (95 %-KI = [0,79; 2,36]; $p = 0,2709$)). Für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, bestätigte sich der positive Behandlungseffekt von Omaveloxolon (RR = 1,37 (95 %-KI = [0,64; 2,91]; $p = 0,4196$)).

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

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

Innerhalb des Omaveloxolon-Arms lag die Anzahl der Patient*innen mit einer als klinisch relevant eingestuften Verbesserung oder einem unveränderten Gesundheitszustand im CGI-C zu Woche 48 bei 34 (77,3 %), während die entsprechende Anzahl unter der Behandlung mit Placebo bei 33 Patient*innen (66,0 %) lag (RR = 1,17 (95 %-KI = [0,91; 1,51]; $p = 0,2241$)). Für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, bestätigte sich der positive Behandlungseffekt von Omaveloxolon (RR = 1,35 (95 %-KI = [0,88; 2,07]; $p = 0,1716$)).

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

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

Eine klinisch relevante Verschlechterung im CGI-C-Wert unter der Behandlung mit Omaveloxolon wurde insgesamt 10 Patient*innen (22,7 %) attestiert. Innerhalb des Kontrollarms lag der Wert bei 17 (34,0 %) Patient*innen (RR = 0,67 (95 %-KI = [0,34; 1,30]; $p = 0,2348$)). Für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675

durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, bestätigte sich der positive Behandlungseffekt von Omaveloxolon (RR = 0,53 (95 %-KI = [0,21; 1,32]; p = 0,1732)).

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

Weitere sekundäre Endpunkte

Im Rahmen der MOXIE-Studien wurden zusätzlich zur mFARS der 9-Hole Peg Test, der 25-Foot Timed Walk Test, die Häufigkeit von Stürzen, der Peak Work Maximal Exercise Test und der SF-36 als weitere sekundäre Endpunkte erhoben.

Dabei zeigte sich in der ITT-Population nach 48 Wochen im 9-Hole Peg Test, im 25-Foot Timed Walk Test und Peak Work Maximal Exercise Test kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, während bei der Häufigkeit von Stürzen ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Omaveloxolon vorliegt. Für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, zeigten sich innerhalb von 48 Wochen keine wesentlichen Unterschiede zur ITT-Population. Im SF-36 Fragebogen zur Lebensqualität zeigten sich keine signifikanten Nachteile für die mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen im Vergleich zum Kontrollarm.

Da die FA eine kontinuierlich, allerdings langsam voranschreitende Erkrankung ist, ist insbesondere im Rahmen vertretbarer kontrollierter klinischer Studien ein hoch spezifisches Erhebungsinstrument zum Nachweis des Behandlungseffekts notwendig. Mit weniger spezifischen Endpunkten kann entsprechend über den Studienzeitraum kein signifikanter Behandlungseffekt abgebildet werden. Die mFARS ist eine spezifisch für das Krankheitsbild der FA entwickelte und validierte Skala zur präzisen und verlässlichen Erhebung der Krankheitsschwere und stellt somit im vorliegenden Anwendungsgebiet von Omaveloxolon den maßgeblichen Endpunkt zur Feststellung eines Behandlungseffektes dar.

Sicherheit

Im klinischen Entwicklungsprogramm von Omaveloxolon wurde ein günstiges Sicherheits- und Tolerabilitätsprofil beobachtet. Sowohl beim Auftreten schwerer, schwerwiegender UE und jener UE, die zum Therapieabbruch führten, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Omaveloxolon-Arm und dem Kontrollarm. Bei vier Patient*innen (7,8 %) im Omaveloxolon-Arm führte ein TEAE zum Abbruch der Studienmedikation (ventrikuläre Tachykardie, Rosazea, ALT/AST-Erhöhung und Muskelspasmen) im Vergleich zu zwei Patient*innen (3,8 %) im Placebo-Arm (Vorhofflimmern and Erythrose).

Signifikante Unterschiede zuungunsten von Omaveloxolon zeigten sich in vereinzelt UEs innerhalb drei verschiedener Systemorganklasse (SOC):

SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (40,4 % Placebo vs. 66,7 % Omaveloxolon; RR = 1,65 (95 %-KI = [1,125; 2,421]; p = 0,0103)): Keine der berichteten UEs in der SOC

„Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ führte zu einem Abbruch der Studienmedikation. Für die Mehrheit der Patient*innen (29/34) waren die berichteten UEs innerhalb dieser SOC nach erstmaligem Auftreten transient und sind innerhalb weniger Tage abgeklungen (Median = 4 Tage). Die dieser SOC zugehörigen Preferred Terms (PT) waren „Übelkeit“ (13,5 % Placebo vs. 33,3 % Omaveloxolon; RR = 2,48 (95 %-KI = [1,123; 5,461]; p = 0,0246)) und „Abdominalschmerz“ (5,8 % Placebo vs. 21,6 % Omaveloxolon; RR = 3,74 (95 %-KI = [1,107; 12,622]; p = 0,0337)). Das UE „Übelkeit“ dauerte bei der Mehrheit der betroffenen Patient*innen (15 von 17) nach erstmaligem Auftreten im Median 11 Tage an. Das UE „Abdominalschmerz“ ist bei 9 der 11 betroffenen Patient*innen nach erstmaligem Auftreten im Median nach 2 Tagen abgeklungen. Die UEs innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ waren nicht schwerwiegend und können als gut handhabbare, transient auftretende unerwünschte Ereignisse angesehen werden, die keine nachhaltigen Auswirkungen auf die Fortsetzung der Omaveloxolon-Therapie haben.

Signifikante Unterschiede zeigten sich auch in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (13,5 % Placebo vs. 31,4 % Omaveloxolon; RR = 2,33 (95 %-KI = [1,047; 5,186]; p = 0,0381). In beiden Studienarmen gab es jeweils einen Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines UEs innerhalb dieser SOC. Sowohl in der Placebo- als auch in der Omaveloxolon-Gruppe lag die durchschnittliche Zeit bis zum Abklingen dieser Nebenwirkungen nach Erstauftreten bei der Mehrheit der betroffenen Patienten bei ca. 6-7 Wochen. Die UEs innerhalb der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ waren nicht schwerwiegend und sind als transient auftretende unerwünschte Ereignisse anzusehen, die keine nachhaltigen Auswirkungen auf die Fortsetzung der Omaveloxolon-Therapie haben.

Außerdem war der Anteil an Patient*innen mit UEs der SOC „Untersuchungen“ signifikant erhöht (15,4 % Placebo vs. 37,3 % Omaveloxolon; RR = 3,44 (95 %-KI = [1,730; 6,847]; p = 0,0004)), basierend auf den beiden PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ (1,9 % Placebo vs. 37,3 % Omaveloxolon; RR = 19,37 (95 %-KI = [2,692; 139,392]; p = 0,0032)) und „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ (1,9 % Placebo vs. 21,6 % Omaveloxolon; RR = 11,22 (95 %-KI = [1,502; 83,735]; p = 0,0184)). Die Behandlung mit dem Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2)-Aktivator Omaveloxolon kann hier aufgrund der pharmakologischen Wirkung zu einer vorübergehenden asymptomatischen Erhöhung von ALT und AST führen, die nicht mit einer zugrundeliegenden Leberschädigung assoziiert ist (siehe Modul 2.1.2). Entsprechend stehen diese Ergebnisse wahrscheinlich mit der Nrf2-bezogenen Wirkung in Zusammenhang. Von den Patient*innen mit einer beobachteten Erhöhung von AST/ALT-Werten (n=19) führte dieses UE in einem Fall zu einem Abbruch der Studienmedikation. Die Erhöhungen in ALT/AST waren asymptomatisch und stand nicht in Verbindung mit einer Erhöhung des Gesamt-Bilirubins. Keine der Studienpatient*innen entsprach den Hy's law-Kriterien, die als grundsätzliche Risikoeinschätzung einer schweren Medikamenten-induzierten Leberschädigung dienen (17). Die Überwachung der ALT/AST-Werte wird in der Fachinformation entsprechend festgelegt. Durch eine engmaschige Überwachung der ALT/AST-Werte ist dieses unerwünschte Ereignis gut handhabbar und ermöglicht eine Weiterführung der Omaveloxolon-Therapie unter Einhaltung der zu beachtenden Grenzwerte.

Für die Subgruppen GAA-Repeat-Länge ≥ 675 und < 675 wird keine separate Betrachtung der Sicherheitsendpunkte herangezogen.

In der Gesamtschau der sicherheitsbezogenen Endpunkte zeigten sich in den zentralen Erhebungen zu Therapieabbrüchen und schwerwiegenden Nebenwirkungen keine signifikanten Nachteile durch die Behandlung mit Omaveloxolon. Die vereinzelt vermehrt aufgetretenen UEs im Omaveloxolon-Arm waren vorübergehend, gut behandelbar und wurden in keinem Fall als schwer oder schwerwiegend eingestuft. Zudem erfuhren die behandelten Patient*innen durch diese UEs keine Verschlechterung der Lebensqualität, was anhand der in beiden Studienarmen stabil bleibenden Werte im SF-36 deutlich wird. Der Anteil der UE-bedingten Therapieabbrüche war gering. Vor dem Hintergrund dieser Datenlage zur Sicherheit sowie der Schwere der Erkrankung besitzt Omaveloxolon ein günstiges Nebenwirkungsprofil.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Der symptomatische Krankheitsfortschritt ist im Vergleich zu vielen anderen neurodegenerativen Erkrankungen zwar langsamer, jedoch unabwendbar. Um die Krankheitsschwere und den kontinuierlichen Progress der Betroffenen präzise und verlässlich zu bestimmen, wurde die mFARS als spezifische Skala für das Krankheitsbild der FA entwickelt. Auf dieser validierten Skala wurde der durchschnittliche natürliche jährliche Progress quantifiziert (12). Eine entsprechende Responderanalyse im Bezug zur durchschnittlichen natürlichen jährlichen Progression zeigte bereits nach 48 Wochen in der ITT-Population einen numerischen und in der FAS-Population einen signifikanten Vorteil für Omaveloxolon: Das natürliche jährliche Fortschreiten der Erkrankung wird signifikant und klinisch relevant verlangsamt. Bei Betrachtung der kontinuierlichen Veränderung des mFARS-Scores zeigte sich ebenfalls trotz des langsamen natürlichen Progresses bereits in der kontrollierten Studienphase ein signifikanter Vorteil. Die Ergebnisse der Delayed-Start vs. Early-Start Analyse aus der offenen Extensionsphase bestätigten, dass dieser positive Behandlungseffekt auch langfristig erhalten bleibt und von Patient*innen, die erst später mit Omaveloxolon behandelt werden, nicht mehr aufzuholen ist. Für Patient*innen bedeutet eine Behandlung mit Omaveloxolon somit einen längeren Erhalt von entscheidenden Körperfunktionen wie der Sprachfähigkeit, manueller Koordinationsfähigkeit oder der Fähigkeit zu gehen und zu stehen. Dieser Effekt ist für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, nochmals ausgeprägter.

Diese Ergebnisse werden durch den von den Patient*innen selbstbeurteilten Gesundheitszustand unterstrichen. Hier ergab sich ein signifikanter Vorteil für die Behandlung

mit Omaveloxolon, welcher durch die gleichgerichteten Ergebnisse der dargestellten Responderanalysen gestützt wird. Hier zeigte sich zudem bereits nach 48 Wochen ein signifikanter Behandlungseffekt in der entsprechenden Responderanalyse für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind. In Bezug auf die weiteren sekundären Endpunkte wird davon ausgegangen, dass aufgrund des langsamen Krankheitsfortschritts innerhalb der 48 Wochen kontrollierter Studienphase, einige nicht FA-spezifische Erhebungen bisher lediglich numerische Vorteile aufweisen. Entsprechend wird in Bezug auf die Wirksamkeit der tatsächliche therapeutische Effekt auf Basis der aktuellen Datenlage als mindestens gering für die Gesamtpopulation eingestuft. Auf Basis der nochmals stärker ausgeprägten Behandlungseffekte für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, ergibt sich hier entsprechend ein beträchtlicher therapeutischer Effekt. In der Gesamtschau der sicherheitsbezogenen Endpunkte zeigten sich in den zentralen Erhebungen zu Therapieabbrüchen und schwerwiegenden Nebenwirkungen keine signifikanten Nachteile durch die Behandlung mit Omaveloxolon. Die vereinzelt vermehrt aufgetretenen UEs im Omaveloxolon-Arm waren vorübergehend und gut behandelbar.

Der Markteintritt von Skyclarys™ bietet Betroffenen mit FA ab 16 Jahren erstmals eine effektive, sichere und spezifisch für die Erkrankung zugelassene Therapieoption. Auf Basis der o.g. Datenlage, der Schwere der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs sieht die Biogen GmbH für die Gesamtpopulation **einen Hinweis für einen mindestens geringen Zusatznutzen**. Auf Basis der nochmals stärker ausgeprägten Behandlungseffekte für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, ergibt sich ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
 - Intervention
 - Vergleichstherapie
 - Endpunkte
 - Studientypen

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

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

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

Omaveloxolon (Skyclarys™) ist zugelassen für die Behandlung der Friedreich-Ataxie (FA) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren (1). Bei Omaveloxolon handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer Seltenen Erkrankung (Orphan Drug), ein Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt als belegt (2).

Das vorliegende Dossier zur Nutzenbewertung beantwortet die Fragestellung nach dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Omaveloxolon (Skyclarys™).

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Patientenpopulation

Gemäß der Fachinformation von Omaveloxolon handelt es sich bei der Patientenpopulation um Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 16 Jahren (1).

Intervention

Omaveloxolon wird zur Behandlung der FA gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 150 mg täglich peroral verabreicht. Skyclarys™ ist erhältlich in Kapseln á 50 mg Omaveloxolon (18).

Vergleichstherapie

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

Endpunkte

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

Mortalität

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

Morbidität

- Veränderung der Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS
- Einschränkung in Alltagsaktivitäten gemessen anhand des FA-ADL
- Patientenberichteter Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C
- Klinisch erhobener Gesundheitszustand gemessen anhand des CGI-C
- Feinmotorik der oberen Gliedmaßen gemessen anhand des 9-Hole Peg Test
- Beinfunktion gemessen anhand des 25-Foot Timed Walk Test
- Häufigkeit von Stürzen
- Maximale Belastbarkeit gemessen anhand des Peak Work Maximal Exercise Test

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Sicherheit

- Auftreten von UE, differenziert nach Schweregrad
- Auftreten von SUE
- Auftreten von UE, die zum Tod führen
- Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führen

Studientypen

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

Ein- und Ausschlusskriterien

Die nachfolgende Tabelle fasst die Ein- und Ausschlusskriterien zusammen:

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

Kürzel	Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A1	Patientenpopulation	Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie (FA)	Abweichende Patientenpopulation
A2	Prüfintervention	Omaveloxolon gemäß Fachinformation	Abweichende Prüfintervention
A3	Vergleichsintervention	Keine Einschränkungen	Abweichende Vergleichsintervention
A4	Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und/oder Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte
A5	Studientyp	Für Abschnitt 4.3.1.2 RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen
		Für Abschnitt 4.3.2.1.2: Klinische Studien, Interventionsstudien, Extensionsstudien	RCT-Studien, die schon in Abschnitt 4.3.1.2 identifiziert wurden, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, retrospektive Beobachtungsstudien, systematische Reviews, Meta-Analysen Studien, die in einer Extensionsstudie zusammenlaufen, werden nicht separat erfasst
A6	Studiendauer	≥ 24 Wochen	Abweichende Studiendauer
A7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).
A8	Sprache	Deutsch oder Englisch	Nicht Deutsch oder Englisch

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Am 12.02.2024 erfolgte eine systematische bibliografische Literaturrecherche nach Studien zu der genannten Fragestellung in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library. Die Suchstrategie war darauf ausgerichtet, RCTs sowie die dazugehörigen Extensionsdaten zu identifizieren, die das zu bewertende Arzneimittel gemäß Abschnitt 4.3.1.1 untersuchen. Die ermittelten Treffer wurden im Anschluss anhand der für die Fragestellung relevanten Selektionskriterien bewertet.

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

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B.

krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

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

Die Suche nach Studien zu der genannten Fragestellung wurde entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) der WHO, Clinical Data Search Portal der European Medicines Agency (EMA) sowie im Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) durchgeführt. Die vollständige Suche wurde am 16.01.2024 in den genannten Datenbanken anhand separater Suchstrategien durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die detaillierten Suchstrategien für die Studienregister sind im Anhang 4-B dokumentiert. Die Suchstrategien für das Clinical Data Search Portal der EMA sowie für AMIce wurden nicht dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.1.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Internetseite des G-BA wurde am 13.02.2024 nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden, durchsucht. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie erfolgte nicht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die Treffer aus der Suche in bibliografischen Datenbanken wurden zunächst mithilfe der Literaturverwaltungs-Software (Endnote X8) um mögliche Duplikate bereinigt. Die Auswahl relevanter Treffer erfolgte auf Grundlage ihrer Titel und, falls vorhanden, ihrer Abstracts, unter Verwendung der in Abschnitt 4.2.2 festgelegten Kriterien. Zwei unabhängige Personen führten die Bewertung durch; eventuelle Meinungsverschiedenheiten wurden durch Diskussion zwischen diesen Personen gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende

endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-E):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene und für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Dabei basieren die jeweiligen Angaben auf den klinischen Studienberichten (3). Die Ergebnisse dieser Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-F dokumentiert.

Zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials wurden die in der Verfo des G-BA genannten Kriterien zur Beurteilung von RCT berücksichtigt (4):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „niedrig“ erfolgte und die unter B genannten Punkte ebenfalls eine Einstufung mit „niedrig“ ergab, wurde das Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt auch mit „niedrig“ bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt auch als „hoch“

bewertet. Die Feststellung eines hohen Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt führt nicht zum Ausschluss dieses Endpunktes aus dem Nutzendossier.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beurteilung der für die Nutzenbewertung relevanten Studien erfolgte anhand des CONSORT-Statements in Anhang 4-E. Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie im Rahmen des CONSORT-Statements und in Abschnitt 4.3.1 wurden jeweils das Studienprotokoll, der statistische Analyseplan sowie der Studienbericht herangezogen (3, 7-10).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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

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

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Omaveloxolon erfolgt anhand der randomisierten, kontrollierten klinischen Phase 2-Zulassungsstudie MOXIe Teil 2 und der zugehörigen offenen Extensionsstudie MOXIe OLE. Die Ergebnisse der Studie werden in Abschnitt 4.3.1.2 beschrieben. Für diese Studie war Reata Pharmaceuticals, Inc. Sponsor. Die Reata Ireland Limited ist Inhaberin der Zulassung. Die Reata Ireland Limited ist auch verantwortlich für das Inverkehrbringen von Omaveloxolon.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

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

Demografische Charakteristika der Studienpopulation

- Alter;
- Altersgruppen;
- Geschlecht;
- Ethnischer Hintergrund;
- Ethnizität;
- Größe;
- Gewicht;
- BMI;
- Blutdruck und Herzfrequenz.

Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation

- Modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS), Activities of Daily Living (FA-ADL) sowie Peak Work;
- Vorliegen eines Pes cavus;

- Alter bei Erkrankungsbeginn;
- Jahre seit Erkrankungsbeginn;
- Durchschnittliche Anzahl an Stunden pro Woche, an denen ein Trainingsprogramm (Exercise Regimen) durchgeführt wurde;
- Länge der Guanin-Adenin-Adenin (GAA)-Trinukleotid-Repeat Expansionen;
- Röntgenbilder;
- Status der Gehfähigkeit, Verwendung von Mobilitätshilfen;
- Krankheitsgeschichte mit Kardiomyopathie, Areflexie, Fußoperationen, sensorischer Neuropathie, Schluckbeschwerden, Skoliose oder Skoliose Operationen.

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

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

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

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	MOXIe Teil 2
Mortalität	-	-	-
Morbidität	Krankheitsschwere (mFARS)	Veränderung der Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS	X ¹
		Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr)	X ¹
	Einschränkung in Alltagsaktivitäten (FA-ADL)	Veränderung der Einschränkung in Alltagsaktivitäten im Vergleich zur Baseline gemessen anhand des FA-ADL	X ²
		Anteil der Patient*innen mit einer durchschnittlichen oder schnelleren Einschränkung in Alltagsaktivitäten ($\geq 0,4$ Punkte/ Jahr)	X ²
	Patientenberichteter Gesundheitszustand (PGI-C)	Patientenberichteter Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C	X ²
		Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung im Gesundheitszustand/ unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand/ Verschlechterung im Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C	X ²

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	MOXIe Teil 2
	Klinisch erhobener Gesundheitszustand (CGI-C)	Klinisch erhobener Gesundheitszustand gemessen anhand des CGI-C	X ²
		Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung im Gesundheitszustand/ unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand/ Verschlechterung im Gesundheitszustand gemessen anhand des CGI-C	X ²
	Feinmotorik der oberen Gliedmaßen (9-Hole Peg Test)	Feinmotorik der oberen Gliedmaßen gemessen anhand des 9-Hole Peg Test	X ²
	Beinfunktion (25-Foot Timed Walk Test)	Veränderung der Beinfunktion gemessen anhand des 25-Foot Timed Walk Test	X ²
	Häufigkeit von Stürzen	Häufigkeit von Stürzen	X ²
	Maximale Belastbarkeit (Peak Work Maximal Exercise Test)	Veränderung der maximalen Belastbarkeit zur Baseline nach 48 Wochen anhand des Peak Work Maximal Exercise Test	X ²
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36	X ²
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse (UE)	Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE (UE, schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führen)	X ^S
		Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE nach Schweregrad	X ^S
		Sämtliche UE, die zum Tod führen	X ^S
		Sämtliche UE, analysiert nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patient*innen in mindestens einem Arm oder bei ≥ 10 Patient*innen insgesamt und bei ≥ 1 % der Patient*innen in mindestens einem Arm auftreten)	X ^S
		Auftreten von schweren UE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patient*innen in mindestens einem Arm auftreten)	X ^S
		Auftreten von SUE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patient*innen in mindestens einem Arm auftreten)	X ^S
<p>X: Endpunkt wurde erhoben; X¹: primärer Endpunkt; X²: sekundärer Endpunkt; X^S: Sicherheitsendpunkt Abkürzungen: CGI-C: Clinical Global Impression of Change; FA-ADL: Friedreich Ataxia-Activities of Daily Living; mFARS: Modified Friedreich Ataxia Rating Scale; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis.</p>			

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Operationalisierung

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

Validität

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

Patientenrelevanz

Die Mortalität ist entsprechend § 3 Abs 3 AM-Nutzen V und aus Sicht der Biogen GmbH ein patientenrelevanter Endpunkt (4, 16).

4.2.5.2.2.2 Morbidität

Veränderung der Krankheitsschwere (mFARS)

Operationalisierung

Die Modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS) ist ein Instrument, welches die zentralen Symptome der FA erhebt und entsprechend ihrer Schwere einem Score zuordnet. Ein höherer Score indiziert eine stärker ausgeprägte Symptomatik und somit eine stärkere körperliche Beeinträchtigung der Patient*innen (19, 20). Die mFARS entstand als Weiterentwicklung der neurologischen FARS (FARSn). Mithilfe der mFARS werden im Gegensatz zur FARSn nur die wesentlichen Symptome der FA fokussiert erfasst. Der mFARS-Score wird aus vier der fünf in der FARSn bewerteten Subscores, „Bulbar Function“, „Upper Limb Coordination“, „Lower Limb Coordination“ und „Upright Stability“ berechnet. Die maximal zu erreichende Gesamtpunktzahl beträgt 99 Punkte. Die mFARS schließt somit die Komponente zur Funktionsfähigkeit des peripheren Nervensystems der FARSn aus, da in einer psychometrische Analyse der Skala eine ineffiziente Korrelation der Subskala „Peripheral Nervous System“ (26 zu erreichenden Punkten) und somit eine schwache Konstruktvalidität festgestellt wurde. Die Gesamtpunktzahl des FARSn wurde entsprechend von 125 auf 99 Punkte (mFARS) reduziert. (21). Durch Streichen der Items „Facial Atrophy“ und „Tongue Atrophy“ aus dem Subscore „Bulbar Function“ wurde noch eine weitere Version der mFARS mit einer Gesamtpunktzahl von 93 entwickelt (21). Sämtliche im Dossier dargestellten mFARS-Daten basieren auf der Skala von 99 Punkten.

Die mFARS wurde operationalisiert als

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

Validität

Die mFARS erhebt die zentralen Symptome der betroffenen FA-Patient*innen. Diese Bewertung der funktionellen Einschränkungen in den Kategorien „Bulbar Function“, „Upper Limb Coordination“, „Lower Limb Coordination“ sowie „Upright Stability“ wurden als patientenrelevante Schlüsselparameter für die Progressionsbewertung in der FA identifiziert (22). Die inhaltliche Validierung der mFARS und der jeweiligen einzelnen Komponenten als bedeutsamste funktionelle Fähigkeiten erfolgte anhand einer prospektiven Kohortenstudie (FA-COMS) mit ca. 1.000 Patient*innen (12, 21). Anhand der FA-COMS konnte die Konstruktvalidität der FARSn Untersuchung nachgewiesen werden, wobei zwei Item-Gruppen als potenzielle Schwachstellen identifiziert wurden. Diese wurden durch die Modifikation der FARSn zur mFARS, welche von der Friedreich's Ataxia Research Alliance mithilfe der Division of Neurology Products der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) durchgeführt wurde, erfolgreich adressiert. Außerdem wurde anhand der FA-COMS dargelegt, dass die interne Konsistenz des Instruments durch Reduktion von Items wie z. B. des „Peripheral Nervous System“, verbessert wurde(21). Zusätzlich konnte sowohl für die FARSn als auch für die mFARS in einer Studie exzellente Test-Retest Reliabilität bewiesen werden (22).

Insgesamt handelt es sich bei der mFARS um ein validiertes und geeignetes Instrument zur Erhebung der Symptomatik und des Krankheitsfortschritts bei der FA. Daher hat sich der mFARS-Score in klinischen Studien und in der klinischen Praxis als eine Standardmethode etabliert (23-25).

Patientenrelevanz

Friedreich-Ataxie ist eine komplexe neuropathologische Erkrankung, die durch einen kontinuierlichen progredienten Verlust des Koordinationsvermögens und des Gleichgewichts gekennzeichnet ist, wodurch es für die betroffenen Patient*innen zu zunehmend starken Einschränkungen und bedeutsamen Behinderungen kommt (26-31).

Da die Ausprägung der Symptome zwischen verschiedenen, aber auch innerhalb desselben Individuums stark variieren kann, ist ein breites und gleichzeitig individuell empfindliches Instrument zur Erfassung der bedeutsamsten Auswirkungen der neuroanatomischen Dysfunktion auf den klinischen Verlauf der betroffenen Patient*innen notwendig (21, 32). Während der Phänotyp der FA durchaus variieren kann, sind Gang- und Gliederataxie, Dysarthrie und Reflexverlust der unteren Gliedmaßen mit tiefem Sensibilitätsverlust immer nachweisbar und von enormer Bedeutung für die Betroffenen (32). Mit zunehmendem Fortschreiten bis u. a. hin zum letztlichen Verlust des Gehvermögens wird die Lebensqualität der Betroffenen erheblich eingeschränkt – sie leiden an diesem kontinuierlichen Verlust der Unabhängigkeit (33). Die in der mFARS Untersuchung bewerteten Symptome „Bulbar Function“, „Upper Limb Coordination“, „Lower Limb Coordination“ und „Upright Stability“ stellen daher die wichtigsten und am häufigsten vorkommenden Aspekte der progredienten Erkrankung dar und bilden die bedeutsamsten Symptome/funktionellen Einschränkungen ab (13, 29).

Insbesondere die Erhebung der Subskalen „Lower Limb Coordination“ und „Upright Stability“ der mFARS erfordert eine gewisse grundlegende Balance und Standfestigkeit. Somit kann die Fußdeformität Pes cavus, welche als ein übermäßig stark ausgeprägtes hohes Längsgewölbe des Fußes charakterisiert ist, ein potenzielles Hindernis für die Patient*innen bei der Durchführung des Tests darstellen. Wenngleich aus medizinischer und pathophysiologischer Sicht alle Patient*innen mit FA von Omaveloxolon gleichermaßen profitieren, könnte demnach ein bereits vorliegender Pes cavus die Aussagekraft der Ergebnisse der mFARS insgesamt beeinträchtigen. Aus diesem Grund werden für den Endpunkt zusätzlich zur ITT-Population auch die Ergebnisse für das die FAS-Population, d. h. Patient*innen ohne Pes cavus, dargestellt (Details zu den Analysepopulationen sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 und in 4.2.5.2 dargestellt).

Bestimmung der klinisch relevanten Veränderung pro Jahr (MID)

Die FA ist eine unaufhaltsam progressive Erkrankung. Dieser Progress wird über die mFARS sichtbar. Eine Erhöhung um bereits einen Punkt auf der mFARS (=Verschlechterung der Symptome) kann zu einer bedeutsamen Verschlechterung der Funktionalität der Patient*innen führen. Die Verschlechterung der „Bulbar Function“ um einen Punkt kann beispielsweise den Verlust der Sprachfähigkeit bedeuten, was eine erhebliche Einschränkung für die Betroffenen darstellt. Die Verschlechterung im Bereich „Lower Limb Coordination“ oder „Upright Stability“ um einen Punkt der Skala, kann z. B. den Verlust der Fähigkeit zu gehen oder zu stehen bedeuten, was letztlich dazu führt, dass Patient*innen sich ohne Rollstuhl nicht mehr fortbewegen können (14). Eine aussagekräftige, klinisch relevante MID für die durchschnittliche jährliche Verschlechterung von FA-Patient*innen wurde für die mFARS spezifisch ermittelt und validiert. Im Rahmen der internationalen Beobachtungsstudie FA-COMS wurden über 1.000 Patient*innen (2003-2020) beobachtet (14). Es wurde dabei eine durchschnittliche jährliche Verschlechterung um 1,9 Punkte auf der mFARS über alle Altersgruppen hinweg nachgewiesen (12). Eine therapeutische Verhinderung oder Verlangsamung dieses durchschnittlichen jährlichen Krankheitsprogresses von etwa 1,9 Punkten im mFARS-Score entspricht daher einem klinisch relevanten Therapieziel und kann insbesondere in klinischen Studien als adäquate jährliche Messgröße zur Überprüfung der Wirksamkeit herangezogen werden. Die Veränderungen des mFARS-Scores in der FA-COMS korrelierten signifikant mit einer Reihe von weiteren Messgrößen für das Fortschreiten der Krankheit, einschließlich der Krankheitsdauer, dem Stadium der Erkrankung und dem Activities of Daily Living-Scores ($p < 0,0001$) (12).

Im Jahr 2020 schlug das IQWiG eine generische MID von 15 % der Gesamtskala für alle derartigen skalen-basierten Fragebögen vor (15). Die Anwendung und Praxistauglichkeit dieser generischen MID ist allerdings zum Nachweis eines Zusatznutzens bei sehr langsam progredienten Erkrankungen wie der FA ungeeignet, da das Fortschreiten bei neurodegenerativen Erkrankungen im Regelfall nicht mehr rückgängig gemacht werden kann, vielmehr stoppen bzw. verlangsamen entsprechende Therapeutika den Progress. Eine Extrapolation der durchschnittlichen Verschlechterung von 1,9 Punkten in der mFARS pro Jahr führt insgesamt erst bei einer Beobachtungsdauer von fast 8 Jahren zu einem klinisch relevanten Progress von über 15 % des Gesamtscores der mFARS. Bei einer Krankheitsprogression von einem Punkt in der mFARS pro Jahr, wie sie für die MOXIE relevante Altersgruppen (16-40)

beobachtet wurde, läge der notwendige Zeitaufwand einer klinischen Studie zur Erreichung der 15 %-Schwelle sogar bei ca. 15 Jahren. Ein derartiger Zeitraum bis zur erstmaligen Anerkennung eines tatsächlich klinisch relevanten (therapeutischen) Effekts bei einer schwerwiegenden Seltenen Erkrankung ist medizinisch nicht nachvollziehbar und im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie ethisch nicht vertretbar.

Bei der mFARS handelt es sich insgesamt um ein validiertes, von internationalen Behörden mitentwickeltes und in der Indikation etabliertes Instrument zur Erhebung des Krankheitszustands bzw. -fortschrittes von Patient*innen mit FA. Der mFARS-Score bildet die bedeutsamsten Symptome/funktionellen Einschränkungen der Betroffenen adäquat ab. Als probates Maß für die motorische Funktion, die Ausprägung von Gleichgewichtsstörungen und Störungen der Sensibilität von FA- Patient*innen hat auch der G-BA im Beratungsgespräch vom 26. Dezember 2022 (2022-B-214) nach § 8 AM-NutzenV die mFARS als patientenrelevant bestätigt (34).

Daher stellt aus Sicht der Biogen GmbH eine Veränderung der Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS einen validen und patientenrelevanten Endpunkt zur Bewertung der Morbidität und Progression der FA dar.

Einschränkung in Alltagsaktivitäten (FA-ADL)

Operationalisierung

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

Der Endpunkt wurde operationalisiert als

- Einschränkung in Alltagsaktivitäten zur Baseline anhand FA-ADL sowie als
- Anteil der Patient*innen mit einer durchschnittlichen oder schnelleren Einschränkung in Alltagsaktivitäten ($\geq 0,4$ Punkte/ Jahr)

Validität

Der FA-ADL ist ein etabliertes Instrument zur Erhebung der Symptomatik und des Krankheitsverlaufs bei Patient*innen mit FA. Er wurde bereits in mehreren Studien zur FA als Instrument verwendet und korreliert Krankheitscharakteristika wie Alter oder Krankheitsprogression und mit den Ergebnissen weiterer validierter Instrumente, wie der mFARS (12, 28, 35, 36).

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

Patientenrelevanz

Bei FA handelt es sich um eine genetisch bedingte, progrediente Erkrankung des zentralen Nervensystems, die sich vorwiegend in neurologischen Symptomen wie Gangunsicherheit, Koordinationsverlust der Arme und Beine, Dysarthrie sowie auch Hör- oder Sehverlust äußert

(37). Letztlich führt die progredient fortschreitende Erkrankung zum Verlust des Gehvermögens und zu einer verkürzten Lebenserwartung der Patient*innen (28, 31, 38, 39). Die Ausprägung der Symptome kann bei Patient*innen sowohl intra- als auch interindividuell stark variieren (32). Ein wichtiges Symptom der FA ist dabei der Koordinationsverlust in den oberen Gliedmaßen, was im Verlauf der Erkrankung zu immer erheblicheren Einschränkungen der Patient*innen im täglichen Leben führt. Für die tägliche Routine der Betroffenen wichtige Aktivitäten wie z. B. Essen schneiden, Ankleiden oder persönliche Hygiene können immer weniger selbstständig ausgeführt werden. Dies führt zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität der Patient*innen. Ein weiteres wichtiges Symptom der Erkrankung FA ist der Koordinationsverlust in den unteren Gliedmaßen. Dieser Koordinationsverlust wirkt sich unter anderem auf die Fähigkeit zu stehen und zu gehen aus. Durch die Bewertung von Fähigkeiten wie z. B. selbstständig gehen zu können oder sich ohne Hilfsmittel duschen zu können, wird das Stadium und die Einschränkung der Patient*innen aufgrund der Krankheit deutlich und ist daher als patientenrelevant anzusehen. Zudem zählen auch die Dysarthrie und Dysphagie zu den wichtigen Symptomen der FA. Das Item Sprache misst die Ausprägung dieser Symptome und ist daher ebenfalls als patientenrelevant zu erachten (19, 21).

Bestimmung der klinisch relevanten Veränderung pro Jahr (MID)

Die FA ist eine neurodegenerative Erkrankung, die zu einer fortschreitenden, unaufhaltsamen Verschlechterung der Symptome der Patient*innen führt. Die Anwendung und Praxistauglichkeit der generischen MID von 15 % ist allerdings, wie zuvor bei der mFARS beschrieben, zum Nachweis eines Zusatznutzens bei sehr langsam progredienten Erkrankungen wie der FA ungeeignet, da das Fortschreiten bei neurodegenerativen Erkrankungen im Regelfall nicht mehr rückgängig gemacht werden kann, sondern vielmehr das Aufhalten oder Verlangsamen dieses Progresses ein wesentliches Therapieziel der FA darstellt.

Eine aussagekräftige und klinisch relevante MID wurde daher ebenfalls spezifisch für Patient*innen mit FA für die durchschnittliche jährliche Verschlechterung der Symptome für den FA-ADL-Fragebogen auf Basis von Daten der internationalen Beobachtungsstudie FA-COMS ermittelt (12).

Die ermittelte durchschnittliche jährliche Verschlechterung beträgt 0,4 Punkte auf der FA-ADL-Skala (7, 12). Daher stellt die therapeutische Verhinderung oder Verlangsamung dieses Progresses von etwa 0,4 Punkten ein klinisch relevantes Therapieziel dar und ist eine adäquate Messgröße zur Überprüfung des jährlichen Krankheitsprogresses.

Zusammenfassend bildet der durch die Patient*innen selbst ausgefüllte FA-ADL-Fragebogen die wichtigsten physischen Symptome, funktionellen Einschränkungen und Einschränkungen auf die Lebensqualität ab. Daher lässt sich mittels des FA-ADL die Progression der Erkrankung und der patientenrelevante, therapeutische Effekt einer Behandlung adäquat nachweisen. Im Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV vom 26. Dezember 2022 (2022-B-214) hat der G-BA zudem die Erhebung der Einschränkung in Alltagsaktivitäten anhand des FA-ADL als patientenrelevant bestätigt (34).

Aus Sicht der Biogen GmbH handelt es sich entsprechend um einen patientenrelevanten Endpunkt.

Patientenberichteter Gesundheitszustand (PGI-C)

Operationalisierung

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

Der PGI-C wird operationalisiert als

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

Validität

Der PGI-C wurde für eine Reihe anderer Erkrankungen auf Grundlage etablierter Messungen der Schmerzintensität, der Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch Schmerzen und der Wirksamkeit der Behandlung validiert (40-43). Dabei konnte sowohl Konstruktvalidität als auch klinische Relevanz belegt werden.

Patientenrelevanz

Die FA ist eine Multisystemerkrankung geprägt von Gang- und Gliederataxie, Dysarthrie und Reflexverlust der unteren Gliedmaßen mit tiefem Sensibilitätsverlust (29). Der von den Patient*innen selbst berichtete Endpunkt PGI-C bewertet die Veränderung dieser Symptome und ist daher per se als patientenrelevant anzusehen. Der G-BA hat diesen Endpunkt bereits häufig zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen (44, 45) und ihn darüber hinaus im Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV vom 26. Dezember 2022 (2022-B-214) als patientenrelevant bestätigt (34).

Klinisch erhobener Gesundheitszustand (CGI-C)

Operationalisierung

Der Clinical Global Impression of Change (CGI-C) ist eine Beurteilungsskala zur Bewertung durch den Studienarzt, die die globale Veränderung des klinischen Gesamteindrucks des Studienteilnehmers misst.

Der CGI-C wird operationalisiert als

- Klinisches Therapieansprechen anhand des CGI-C.

- Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung im Gesundheitszustand/ unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand/ Verschlechterung im Gesundheitszustand gemessen anhand des CGI-C

Validität

Die CGI-Skala ist ein einfaches, international validiertes und zuverlässiges Instrument (46, 47). Der CGI-C hat sich in vielen klinischen Studien als robustes Maß zur Messung des klinischen Gesamteindrucks erwiesen und ist einfach und schnell zu handhaben (46). Die Skala hat in mehreren Untersuchungen eine gute Interrater-Reliabilität unter Klinikern gezeigt (46, 48, 49).

Patientenrelevanz

Die Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß VerfO des G-BA ein Aspekt zur Beurteilung des patientenrelevanten therapeutischen Effektes. Der CGI-C ist ein Instrument zur Erfassung der globalen Veränderung der Erkrankung, bildet somit den Gesundheitszustand der Patient*innen ab und ist daher aus Sicht der Biogen GmbH als patientenrelevant zu betrachten.

Feinmotorik der oberen Gliedmaßen (9-Hole Peg Test)

Operationalisierung

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

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

Bei dem 9-HPT handelt es sich um eine quantitative Messung der feinmotorischen Funktion der oberen Extremitäten (Arme und Hände), bei dem sowohl die dominante als auch die nicht-dominante Hand in 2 aufeinander folgenden Versuchen zweimal getestet werden.

Validität

Der 9-HPT ist als etabliertes und standardisiertes Instrument zur Beurteilung der Feinmotorik der oberen Gliedmaßen in neurodegenerativen Erkrankungen weit verbreitet (50). Es liegt aufgrund der Seltenheit der Erkrankung bisher keine Validierung des Instruments bei FA vor, allerdings wurde der 9-HPT in anderen neurologischen Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik, wie beispielsweise Multiple Sklerose und Parkinson validiert, wobei Test-Retest Reliabilität, Konstruktvalidität, Präzision und Empfindlichkeit des Tests gezeigt werden konnte (51-53). Zudem konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem 9-HPT und dem für die FA validierten mFARS gezeigt werden (54). Daher stellt aus Sicht der Biogen GmbH die Veränderung der Krankheitsschwere gemessen anhand des 9-HPT einen validen Endpunkt zur Bewertung der Morbidität bei Patient*innen mit FA dar.

Patientenrelevanz

FA führt bei Betroffenen zunächst zu einer charakteristischen fortschreitenden sensorischen Neuropathie sowie einer zerebellären Degeneration. Diese äußern sich in typischen ataktischen Symptomen wie Gleichgewichtsstörungen, Störungen der Haltungsstabilität, dem Verlust der

Gehfähigkeit sowie der Beeinträchtigung der Koordination der oberen Gliedmaßen (28, 38, 55). Mit dem Fortschreiten der Krankheit kommt es so zu einer progredienten Einschränkung der Feinmotorik der Hände der Patient*innen, wodurch das Greifen immer schwieriger wird (55, 56). Der Koordinationsverlust in den oberen Gliedmaßen ist ein zentrales Symptom der FA und führt im Verlauf der Erkrankung zu immer erheblicheren Einschränkungen der Patient*innen im täglichen Leben. Für die tägliche Routine der Betroffenen wichtige Aktivitäten wie z. B. Essen schneiden, Ankleiden oder persönliche Hygiene können immer weniger selbstständig ausgeführt werden. Dies führt zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität der Patient*innen. Das Instrument wird zudem bereits in verschiedenen G-BA-Verfahren für die Erhebung von Symptomen bei neurodegenerativen Erkrankungen verwendet (57). Daher stellt die Erhebung der Feinmotorik der oberen Gliedmaßen einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Beinfunktion (25-Foot Timed Walk Test)

Operationalisierung

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

Der 25-FTWT wird operationalisiert als

- Veränderung der Beinfunktion anhand 25-FTWT.

Validität

Der 25-FTWT ist ein charakterisiertes objektives Maß für eine Gehbehinderung (58). Der Test liefert eine gute Reliabilität und Genauigkeit über kurze und lange Zeiträume, Inhalts- und Konstruktvalidität sowie Reaktivität und klinische Aussagekraft von Veränderungen in seinem Score (58, 59). Somit stellt der 25-FTWT einen validen Endpunkt zur Bewertung der Krankheitsschwere bei Patient*innen mit FA dar.

Patientenrelevanz

Der Verlust der Gehfähigkeit gehört zu den am meisten einschränkenden und belastenden Symptomen der FA und stellt zugleich ein objektiv erfassbares Maß für den Fortschritt der Erkrankung dar. Der Erhalt der Gehfähigkeit und die Fähigkeit, bestimmte Strecken selbstständig zurücklegen zu können, ist von unmittelbarer Patientenrelevanz. Als probates Instrument für die Erfassung von Gleichgewichtsstörungen hat auch der G-BA im Beratungsgespräch vom 26. Dezember 2022 (2022-B-214) nach § 8 AM-NutzenV den 25-Foot Timed Walk Test als patientenrelevant bestätigt (34).

Aus Sicht der Biogen GmbH stellt daher die Beinfunktion gemessen anhand des 25-FTWT einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Häufigkeit von Stürzen

Operationalisierung

In der Studie MOXIE Teil 2 wurden alle Patient*innen angewiesen, jeden einzelnen Sturz in ein „Falls Diary“ (Sturztagebuch) einzutragen.

Validität

FA ist eine komplexe neuropathologische Erkrankung, die durch einen progredienten Verlust des Koordinationsvermögens und des Gleichgewichts gekennzeichnet ist (26-31). Die Erhebung des vorliegenden Endpunktes ist aussagekräftig und valide, da die Anzahl der bei Patient*innen aufgetretenen Stürze direkt Aufschluss über den Fortschritt der Erkrankung, die Symptomlast und die Lebensqualität geben.

Patientenrelevanz

Ein Sturz ist ein objektiv erfassbares und zugleich direkt spürbares und damit per se patientenrelevantes Ereignis. In einer anderen Indikation wurden vom G-BA Stürze in Verbindung mit Epilepsieanfällen bereits als patientenrelevant bewertet, da sie zu schweren Verletzungen wie z. B. Kopfverletzungen führen können (60). Als adäquates Maß für die Ausprägung von Gleichgewichtsstörungen hat der G-BA im Beratungsgespräch vom 26. Dezember 2022 (2022-B-214) nach § 8 AM-NutzenV die Häufigkeit von Stürzen zudem als patientenrelevant bestätigt (34). Aus Sicht der Biogen GmbH stellt daher die Häufigkeit von Stürzen gemessen anhand des „Falls Diary“ einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Maximale Belastbarkeit (Peak Work Maximal Exercise Test)

Operationalisierung

In der Studie MOXIE Teil 2 ist der Wirksamkeitsendpunkt „Maximale Belastbarkeit“ operationalisiert als:

- Veränderung der maximalen Belastbarkeit zur Baseline nach 48 Wochen anhand des Peak Work Maximal Exercise Test.

Die maximale Belastbarkeit der Patient*innen wurde mithilfe von Fahrradergometrie auf einem stationären Liegerad erhoben. Die Erhebung der maximalen Belastbarkeit umfasste dabei unter anderem die maximale Belastung (W/kg).

Validität

Die Erhebung der maximalen Belastbarkeit mittels Fahrradergometrie ist ein klinisch etabliertes Verfahren zur Erhebung der kardialen Funktion. Die Messung erfolgt mit Hilfe von standardisierten Methoden und anhand objektiver Kriterien.

Die Erhebung sollte immer zum gleichen Zeitpunkt der Visite und vor anderen Messungen durchgeführt werden. Die Erhebung der maximalen Belastbarkeit mittels Peak Work Maximal Exercise Test ist daher augenscheinlich valide.

Patientenrelevanz

Ein häufiges und schwerwiegendes Symptom der FA ist die Kardiomyopathie, welche eine der häufigsten Todesursachen in FA darstellt (61). Die Erhebung der maximalen Belastbarkeit dient der Bewertung der kardiorespiratorischen Funktionsfähigkeit, um eine Kardiomyopathie frühestmöglich zu erkennen. Schon eine geringfügige Einschränkung kann auf eine Kardiomyopathie hindeuten, somit ist die Erhebung der maximalen Belastbarkeit per se als patientenrelevant anzuerkennen.

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36

Operationalisierung

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

Der SF-36 wird operationalisiert als

- Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36.
- Anteil der Patient*innen mit einer 15 %-Verschlechterung im SF-36

Validität

Der SF-36 ist ein standardisierter Fragebogen, welcher eine hohe interne und externe Validität aufweist. Der SF-36 gehört zu den am weitesten verbreiteten Instrumenten zur Messung der generellen gesundheitsbezogenen Lebensqualität in klinischen Studien und gilt als etabliertes und validiertes Instrument zur Erhebung der generischen Lebensqualität, das für den Einsatz in zahlreichen Ländern und Indikationen validiert wurde und in den entsprechenden Sprachen verfügbar ist (62-64).

Patient*innen mit FA weisen eine beeinträchtigte emotionale Erkennungsfähigkeit auf, die möglicherweise auf neuropsychologische Beeinträchtigungen zurückzuführen ist (65). Daher haben sie Schwierigkeiten, emotionale Zustände bei sich selbst und anderen zu interpretieren und ihre eigenen Emotionen sowohl verbal als auch nonverbal zu zeigen. Daher kann die Verwendung eines generischen Instruments zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels eines generischen Fragebogens zu potenziellen Verzerrungen führen. Bei der Interpretation der Daten muss dies berücksichtigt werden.

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient*innen wird anhand des SF-36 adäquat operationalisiert und ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten. In der Vergangenheit wurde der SF-36 vom G-BA in vielen Verfahren bereits als patientenrelevant anerkannt und zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen (66, 67).

4.2.5.2.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Operationalisierung

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

Validität

Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Terminologie Version 14.1 nach Systemorganklasse (engl. System Organ Class, SOC) und bevorzugtem Term (engl. Preferred Term, PT) klassifiziert. Alle UE wurden von einem unabhängigen Data Safety Monitoring Board (DSMB) geprüft und überwacht. Die Erhebung und Dokumentation der UE wurden demnach nach allgemein anerkannten internationalen und unabhängigen Standards vorgenommen.

Patientenrelevanz

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung und gemäß AM-NutzenV § 2 Satz 3 per se patientenrelevant, da ein unmittelbarer Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patient*innen besteht (4, 16).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁴ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach

⁴ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{6, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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

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

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

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

Tipping Point Analyse

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

Kontrollbasierte multiple Imputation

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

Per-Protocol Analyse

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

Behandlungsbasierte multiple Imputation

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

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.4).

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

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

Omaveloxolon ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer Seltenen Erkrankung (Orphan Drug) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Die FA ist eine schwerwiegende und Seltene Erkrankung, entsprechend sind die Patientenzahlen in den klinischen Studien grundsätzlich zu niedrig, um belastbare Subgruppenanalysen und Interaktionsterme berechnen zu können.

Es bestehen jedoch medizinische Hinweise, dass Omaveloxolon bei Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn, einer höheren Progressionsrate und einem schwereren Verlauf betroffen sind, besonders von der Verlangsamung der Krankheitsprogression durch Omaveloxolon profitieren können (siehe Modul 3.2.1). Entsprechend werden im vorliegenden Dossier die

Analysen für die Subgruppen GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 und GAA1-Repeat-Länge < 675 dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁷. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁸ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)⁹ und Rücker (2012)¹⁰ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es

⁷ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁸ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

⁹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁰ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹¹ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{12, 13, 14}

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

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

Propensity Score Matching Analyse

Für die Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS, dem primären Endpunkt der MOXie-Studien, wurde ein indirekter Vergleich zu einer natürlichen Verlaufskohorte in Form einer Propensity Matching Analyse durchgeführt und publiziert (5).

Hierfür wurden Daten von Patient*innen, die in die MOXie OLE eingeschlossen waren (Behandlungsgruppe), denen einer geeigneten Vergleichskohorte der FA-COMS gegenübergestellt (externe Kontrollgruppe). Bei der Wahl der externen Kontrollgruppe wurden die Vorgaben der ICH E10-Leitlinie berücksichtigt. Die FA-COMS ist eine hochqualitative, internationale, multizentrische Studie zur Untersuchung des natürlichen Verlaufs der FA mit derzeit über 1000 eingeschlossenen Patient*innen (5). Sowohl die Patient*innen der

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹³ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁴ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

MOXIe OLE Studie als auch die der Studie FA-COMS wurden über einen genetischen Nachweis gesichert diagnostiziert und in spezialisierten Zentren behandelt, wobei es zwischen beiden Studien erhebliche Überschneidungen bei den Standorten und den Einschlusszeitpunkten der Studienteilnehmer*innen gab. Beide Kohorten wiesen demnach die gleichen Eignungskriterien auf. Die Bedingungen für die mFARS-Erhebung waren zwischen den Studien konsistent. Bei FA stellt zudem die Begleitmedikation keinen Confounder dar, da es bisher keinen zugelassenen Wirkstoff gibt, welcher den Verlauf der Erkrankung nachweislich relevant beeinflussen kann. Die Basis-Behandlung der FA war daher in beiden Gruppen identisch („Best-Supportive-Care“) (5, 68).

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

Ziel des Propensity Score Matching ist es, vergleichbare Gruppen aus beiden Studienpopulationen zu bilden. Das Propensity Score Matching ähnelt in einigen Merkmalen einer randomisierten Studie. Durch die Bildung eines Propensity-Scores wird der Einfluss der betrachteten Kovariaten, die für die Bestimmung des Score-Wertes herangezogen werden, auf das Ergebnis einer Analyse kontrolliert. Somit sind Unterschiede zwischen den Patient*innen der MOXIe OLE und der FA-COMS mit dem gleichen Propensity Score nicht auf die betrachteten Kovariaten zurückzuführen. Der Propensity Score wurde mithilfe einer logistischen Regression unter der Berücksichtigung aller Kovariaten ermittelt. Die Kriterien zur Bestimmung der Modellanpassung unterscheiden sich von denen einer standardmäßigen logistischen Regressionsanalyse, da das Ziel der Propensity-Score-Analyse darin besteht, die entscheidenden Kovariaten zwischen den MOXIe-Extension-Patient*innen und den Kontrollpatient*innen auszugleichen, nicht um einen Behandlungseffekt zu schätzen. Nach der Berechnung des initialen Propensity Scores für Männer und Frauen wurde ein optimales 1:1 Matching durchgeführt, um die gematchten Populationen zu generieren, die für die Analyse des Behandlungseffektes verwendet wurden. Neben den betrachteten Kovariaten waren auch demographische und Baseline-Charakteristika zwischen den Patient*innen beider Gruppen ausgeglichen.

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

Charakteristik	Statistik	Matched FA-COMS ^a	MOXieExtension ^b
Primary Pooled Population^c			
Alter (Jahre)	n	136	136
	Mean (SD)	26,2 (13,72)	26,6 (7,26)
Alter zu Erkrankungsbeginn (Jahre)	n	136	136
	Mean (SD)	15,2 (10,48)	15,5 (5,30)
Geschlecht (%)	n	136	136
	Weiblich	70 (51,5)	70 (51,5)
	Männlich	66 (48,5)	66 (48,5)
mFARS	n	136	136
	Mean (SD)	41,0 (16,10)	42,2 (12,60)
Gang (Erhebung Nr. 7 in der FARS Sektion E [Upright Stability])	n	136	136
	Mean (SD)	2,7 (1,69)	2,8 (1,36)
Ethnizität (%)	n	136	136
	Spanisch/Latino	6 (4,4)	6 (4,4)
	Nicht Spanisch/Latino	129 (94,9)	130 (95,6)
	Nicht berichtet	1 (0,7)	0
Ethnischer Hintergrund (%)	n	130	136
	Weiß	125 (96,2)	133 (97,8)
	Nicht-Weiß	5 (3,8)	3 (2,2)
Größe (cm)	n	89	136
	Mean (SD)	165,101 (14,6676)	169,305 (10,4216)
Gewicht (kg)	n	95	136
	Mean (SD)	60,952 (20,6625)	69,084 (16,7309)
BMI (kg/m²)	n	89	136
	Mean (SD)	22,007 (5,6779)	24,019 (5,2279)
Systolischer Blutdruck (mmHg)	n	82	136
	Mean (SD)	121,4 (15,00)	121,1 (13,54)
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	n	82	136
	Mean (SD)	73,2 (10,53)	75,3 (8,65)
Herzfrequenz (Schläge/min)	n	82	136
	Mean (SD)	85,2 (15,40)	79,8 (12,58)
ADL-Gesamtscore	n	124	136

Charakteristik	Statistik	Matched FA-COMS ^a	MOXIeExtension ^b
	Mean (SD)	11,78 (5,937)	12,51 (4,947)
Länge der GAA1-Repeats	n	129	119
	Mean (SD)	589,7 (245,50)	720,9 (269,58)
	≥675, n (%)	54 (41,9)	66 (55,5)
Länge der GAA2-Repeats	n	121	116
	Mean (SD)	862,8 (232,38)	727,6 (296,93)

a: Die Matched FA-COMS Population entspricht der Population des FA-COMS Datasets, welche in einem 1:1-Verhältnis mithilfe des Propensity Score Matchings der MOXIe Extension als adäquate Vergleichskohorte zugeordnet wurde.

b: Die MOXIe Extension Population entspricht der gepoolten Population aus Omav-Omav- und Placebo-Omav-Population.

c: Die Primary Pooled Population setzt sich zusammen aus der MOXIe Extension und der Matched FA-COMS Population.

Abkürzungen: ADL: Activities of Daily Living; cm: Zentimeter; FA: Friedreich Ataxie; FA-COMS: Friedreich Ataxia Clinical Outcome Measures Study; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; mFARS: modified Friedreich Ataxia Rating Scale; min: Minute; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SD: Standardabweichung

Die FA-COMS ist eine Datenerfassung aus den Jahren 2003-2021 und bietet daher aktuelle Vergleichsdaten, die mit gegenwärtigen Therapie- und Studienmethoden erhoben wurden (27, 28, 69).

Die Veränderung der mFARS-Scores im Jahr 3 gegenüber der Baseline wurde für beide Populationen mit Hilfe eines MMRM analysiert. Dabei wurden die Kovariaten Behandlungsgruppe, mFARS-Baseline, Erhebungszeitpunkt sowie die Interaktionsterme Erhebungszeitpunkt x Baseline und Behandlungsgruppe x Erhebungszeitpunkt berücksichtigt. Die Eignung des Modells wurde mittels eingeschränkter maximaler Wahrscheinlichkeit mit einer Toeplitz Kovarianzstruktur demonstriert (unter der Annahme, dass die Varianzen zu jedem Zeitpunkt unterschiedlich sind und dass Messungen, die zeitlich näher beieinander liegen, stärker korreliert sind als solche, die weiter auseinander liegen). Für die MMRM-Analyse wurden die jährlichen Erhebungszeitpunkte so festgelegt, dass sie mit dem Erhebungszeitplan der FA-COMS übereinstimmen. Die mFARS-Erhebungen, welche am nächsten zu Jahr 1, 2 und 3 nach der Baseline-Erhebung lagen, wurden als Erhebungen zum jeweiligen Jahr angenommen (5). Zusammenfassend wurde bei der Propensity-Match-Analyse auf gleiche Diagnosekriterien, gleiche Verteilung der wesentlichen Baseline-Charakteristika, identische Behandlung und Outcome-Erfassung, sowie auf Aktualität der Vergleichsdaten geachtet, um eine möglichst vollständige Approximation der beiden Vergleichs-Kohorten zu gewährleisten.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

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

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MOXIe	Ja	Ja	Laufend	Teil 2: 48 Wochen Datenschnitt: 05.11.2020 OLE: 144 Wochen Datenschnitt: 24.03.2022	Teil 2: <ul style="list-style-type: none"> • 3 Kapseln à 50 mg Omaveloxolon, oral • 3 Kapseln Placebo, oral OLE: <ul style="list-style-type: none"> • 3 Kapseln à 50 mg Omaveloxolon, oral
Abkürzungen: OLE: Open Label Extension					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle hat den Stand 12.02.2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

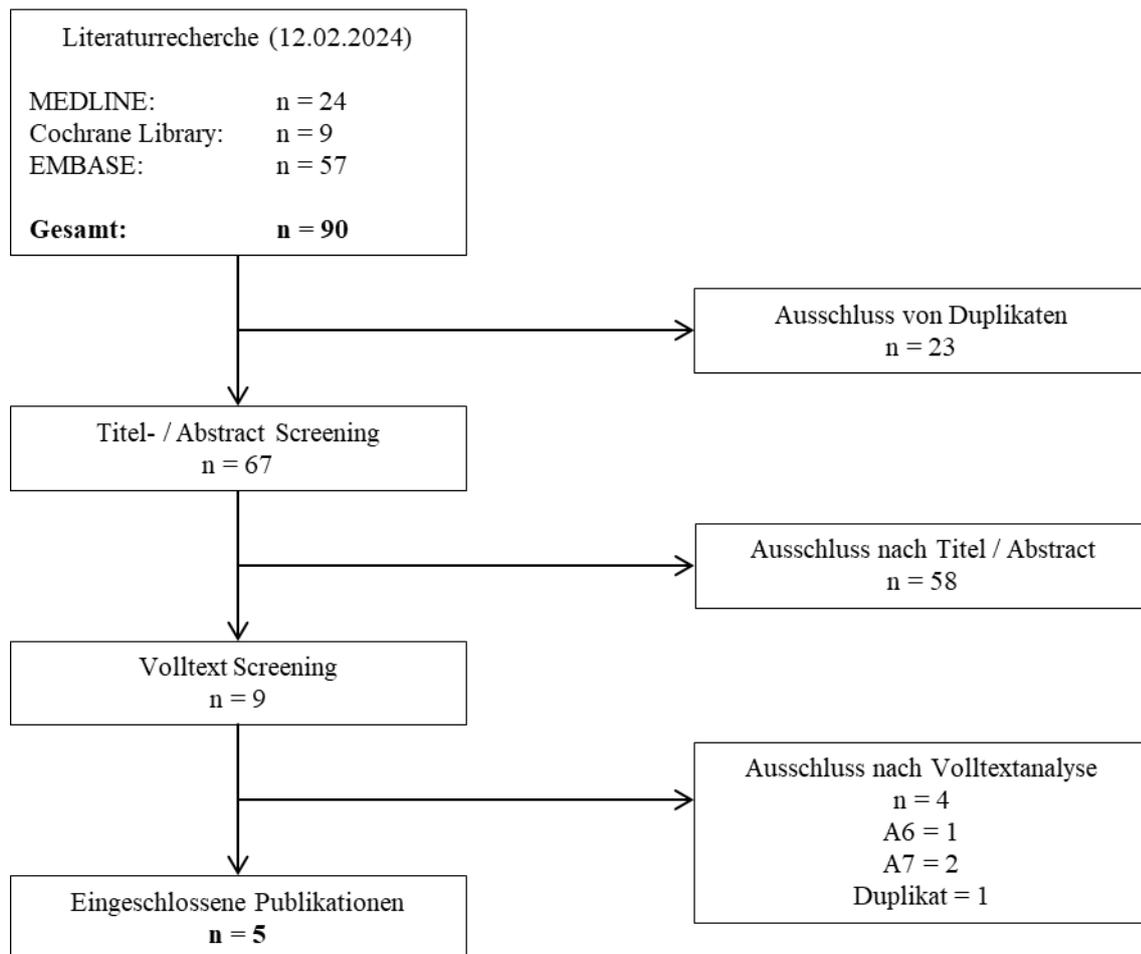


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 90 Treffer. Nach Ausschluss von 23 Duplikaten wurden die verbleibenden 67 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden 58 Publikationen ausgeschlossen. Es wurden 9 Publikationen im Volltext gesichtet und 5 Publikationen letztlich als relevant eingeschlossen. Diese 5 Publikationen beziehen sich auf 1 Studie und deren verschiedene Arten der Auswertung (MOXIe) (5, 6, 70-72).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue

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

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
MOXIe	ClinicalTrials.gov: NCT02255435 (73) EU-CTR: 2015-002762-23 (74) ICTRP: NCT02255435 (75)	Ja	Ja (5, 6, 70-72)	Laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Abkürzungen: EUCTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</p>				

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

Die Tabelle hat den Stand 12.02.2024.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle hat den Stand 13.02.2024.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
MOXIe	Ja	Ja	Nein	Ja (3, 9)	Ja (73-75)	Ja (5, 6, 70-72)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient*innen)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MOXie Teil 2	RCT, doppelblind, parallel	Patient*innen im Alter von ≥16 Jahren mit FA	<p>ITT-Population: Alle randomisierten Patient*innen, unabhängig davon, ob sie die Studienintervention erhalten haben; Zuteilung in die Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1 n=103</p> <p>Omaveloxolon-Arm (n=51) 3 Kapseln á 50 mg Omaveloxolon (≅150 mg Omaveloxolon) pro Tag</p> <p>Kontrollarm (n=52) entsprechend 3 Placebo-Kapseln</p>	<p>Behandlung: 48 Wochen ab Tag 1 (≅Tag der Randomisierung)</p> <p>Nachbeobachtung: 4 Wochen</p> <p>Finaler Datenschnitt (a priori geplant) Datum des Berichtes: 05.11.2020</p>	<p>Ort: 11 Studienzentren (US: 7; Australien: 1; Österreich: 1; Italien: 1; UK: 1)</p> <p>Zeitraum: Erster Proband eingeschrieben: 20.10.2017 Letzter Proband abgeschlossen: 31.10.2019</p>	<p>Primärer Endpunkt: Veränderung des mFARS-Scores in Woche 48</p> <p>Weitere patientenrelevante Endpunkte: Patient Global Impression of Change (PGI-C) Clinical Global Impression of Change (CGI-C) 9-Hole Peg Test (9-HPT) 25-Foot Timed Walk Test Häufigkeit von Stürzen Peak Work während des Maximal Exercise Test Einschränkung bei Alltagsaktivitäten (FA-ADL) Lebensqualität (SF-36)</p>

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

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient*innen)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Sicherheit und Verträglichkeit
MOXIe OLE	Open-Label Extension (OLE) zu den Studien MOXIe Teil 1 & 2	Analog zu Studie MOXIe Teil 2; Patient*innen mussten zuvor an der Studie MOXIe Teil 1 oder 2 teilgenommen haben	Safety Population: (n=149) Alle Analysen (Wirksamkeits- und Sicherheitsvariablen) werden für die Safety Population zusammengefasst, welche alle Patient*innen umfasst, die mindestens eine Dosis Omaveloxolon in der OLE erhalten haben. Omaveloxolon- Arm: 3 Kapseln á 50 mg Omaveloxolon (±150 mg Omaveloxolon)	Je nachdem, welches der Ereignisse früher eintritt, entweder bis Omaveloxolon im Handel verfügbar ist oder bis zum Ausscheiden der Patient*innen aus der Studie.	Ort: Analog zu Studie MOXIe Teil 2 Zeitraum: Erster Patient erste Visite: 30.10.2018 Datenschnitt: Daten-Cutoff: 24.03.2022 Datum des Berichtes: 11.10.2022	Veränderung des mFARS-Scores Sicherheit und Verträglichkeit Patient Global Impression of Change (PGI-C) Clinical Global Impression of Change (CGI-C) 9-Hole Peg Test (9- HPT) 25-Foot Timed Walk Test Einschränkung bei Alltagsaktivitäten (FA-ADL) Inzidenz von UE/SUE
Abkürzungen: 9-HPT: 9-Hole Peg Test; ADL: Activities of Daily Living; CGI-C: Clinical Global Impression of Change; FA: Friedreich-Ataxie; mFARS: Modified Friedreich Ataxia Rating Scale; mg: Milligramm; OLE: Open-Label Extension; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UK: Vereinigtes Königreich; US: Vereinigte Staaten						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Omaveloxolon	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
MOXIe Teil 2	Omaveloxolon 50 mg, 3 Kapseln, oral eingenommen	Placebo, 3 Kapseln, oral eingenommen	Bedarfsmedikation (siehe Abschnitt 9.4.7.2 des Studienberichts) (3): Patient*innen, die regelmäßig Medikamente einnahmen, sollten, soweit medizinisch vertretbar, während des gesamten Studienzeitraums dieselben Medikamente in denselben Dosierungen und Dosierungsschemata einnehmen (u. a. Antibiotika, Vitamine, Schmerzmedikation, Medikamente zur individuellen Behandlung von Begleiterscheinungen, Verhütungsmittel); Patient*innen sollten ihr individuelles Trainingsprogramm (etwa Physio-, Ergotherapie und/oder individueller Trainingsplan) während des gesamten Studienzeitraums fortführen
MOXIe OLE	Omaveloxolon 50 mg, 3 Kapseln, oral eingenommen	(kein Kontrollarm)	Vorbehandlung in den Studien MOXIe Teil 1&2 entweder mit Omaveloxolon oder Placebo.
Abkürzungen: mg: Milligramm; OLE: Open-Label Extension; u. a.: unter anderem; z. B.: zum Beispiel			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der MOXIe Teil 2 Studienpopulationen – RCT mit Omaveloxolon

	ITT-Population*	
	Placebo (N=52**)	Omaveloxolon (N=51**)
Alter zum Screening		
Mean (SD)	24,1 (7,85)	23,4 (6,08)
Median	21,0	22,0
Min; Max	16; 40	16; 39
Altersgruppe zum Screening		
<18 Jahre (%)	15 (28,8)	9 (17,6)

	ITT-Population*	
	Placebo (N=52**)	Omaveloxolon (N=51**)
≥18 Jahre	37 (71,2)	42 (82,4)
Geschlecht		
Weiblich	17 (32,7)	31 (60,8)
Männlich	35 (67,3)	20 (39,2)
Ethnischer Hintergrund		
Hispanisch/Latino	3 (5,8)	2 (3,9)
Nicht Hispanisch/Latino	49 (94,2)	49 (96,1)
Ethnizität		
Weiß	50 (96,2 %)	50 (98,0 %)
Andere	2 (3,8 %)	1 (2,0 %)
Größe (cm)		
Mean (SD)	169,988 (9,9452)	168,952 (9,9935)
Median	167,300	169,500
Min; Max	152,80; 187,10	133,35; 187,50
Gewicht (kg)		
Mean (SD)	66,427 (16,8942)	66,593 (17,5252)
Median	64,695	63,200
Min; Max	40,80; 126,96	41,20; 112,27
BMI (kg/m²)		
Mean (SD)	22,838 (4,7544)	23,151 (5,1240)
Median	21,445	22,670
Min; Max	15,55; 40,53	16,09; 43,04
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
Mean (SD)	122,3 (11,99)	119,6 (10,92)
Median	122,0	117,0
Min; Max	95; 149	101; 141
Diastolischer Blutdruck (mmHg)		
Mean (SD)	75,8 (8,74)	74,8 (7,75)
Median	75,5	75,0
Min; Max	56; 102	59; 92
Herzfrequenz (Schläge/Minute)		
Mean (SD)	83,6 (10,11)	81,7 (11,29)
Median	84,0	83,0
Min; Max	59; 108	57; 111

	ITT-Population*	
	Placebo (N=52**)	Omaveloxolon (N=51**)
Peak Work (Watt/kg)		
Mean (SD)	1,2281 (0,62207)	1,0905 (0,57617)
Median	1,1275	1,0050
Min; Max	0,229; 2,655	0,157; 2,550
mFARS		
Mean (SD)	37,94 (10,767)	40,84 (10,149)
Median	35,65	39,50
Min; Max	19,8; 63,0	21,5; 59,3
mFARS: Bulbar Function		
Mean (SD)	0,760 (0,7036)	0,897 (0,5941)
Median	0,500	1,000
Min; Max	0,00; 3,00	0,00; 3,00
mFARS: Upper Limb Coordination		
Mean (SD)	9,899 (3,5335)	10,755 (3,7116)
Median	10,000	10,500
Min; Max	1,00; 19,50	3,50; 19,50
mFARS: Lower Limb Coordination		
Mean (SD)	6,250 (2,2854)	6,294 (2,5791)
Median	6,500	6,000
Min; Max	1,00; 10,50	2,00; 15,00
mFARS: Peripheral Nervous System		
Mean (SD)	9,692 (2,4816)	9,951 (3,0451)
Median	10,000	10,500
Min; Max	4,50; 16,00	1,50; 16,00
mFARS: Upright Stability		
Mean (SD)	21,019 (7,1253)	22,892 (6,5262)
Median	20,167	22,000
Min; Max	4,33; 33,50	11,33; 33,00
FA-ADL		
Mean (SD)	9,85 (4,716)	11,03 (4,486)
Median	10,00	11,00
Min; Max	1,0; 20,5	2,0; 21,0

	ITT-Population*	
	Placebo (N=52**)	Omaveloxolon (N=51**)
Alter zu Erkrankungsbeginn (Jahre)		
Mean (SD)	15,3 (5,31)	14,8 (5,67)
Median	15,5	13,0
Min; Max	5; 30	5; 36
Jahre seit Erkrankungsbeginn (Jahre)		
Mean (SD)	4,4 (4,42)	4,7 (3,78)
Median	3,0	4,0
Min; Max	0; 17	0; 16
Durchschnittliche Anzahl an Stunden pro Woche, an denen ein Trainingsprogramm (Exercise Regimen) durchgeführt wurde (Stunden)		
Mean (SD)	5,1 (4,25)	5,8 (4,52)
Median	4,0	5,0
Min; Max	0; 17	0; 28
Länge der GAA1-Repeats		
n***	43	41
Mean (SD)	676,2 (267,88)	736,8 (206,80)
Median	670,0	700,0
Min; Max	170; 1270	230; 1160
Länge der GAA2-Repeats		
n***	42	40
Mean (SD)	762,4 (316,47)	781,5 (310,84)
Median	752,5	750,0
Min; Max	170; 1400	6; 1500
GAA1-Repeat-Länge ≥ 675, n (%)		
Nein	22 (42,3 %)	15 (29,4 %)
Ja	21 (40,4 %)	26 (51,0 %)
Röntgenbild Calcaneal Pitch		
Mean (SD)	24,255 (5,5062)	26,106 (6,3468)
Median	24,150	24,870
Min; Max	15,62; 35,62	16,59; 44,58
Röntgenbild Naviculocuboid Overlap		
Mean (SD)	43,806 (21,3181)	45,778 (22,6312)
Median	43,665	42,520
Min; Max	3,45; 84,96	2,45; 100,00

	ITT-Population*	
	Placebo (N=52**)	Omaveloxolon (N=51**)
Röntgenbild Talo Calcaneal		
Mean (SD)	46,121 (6,7680)	46,179 (5,6799)
Median	46,025	45,350
Min; Max	33,42; 60,04	34,09; 61,63
Röntgenbild Talo First Metatarsal		
Mean (SD)	6,765 (6,1130)	6,673 (7,4547)
Median	5,030	4,920
Min; Max	0,17; 27,93	0,02; 39,79
Röntgenbild Tibia Calcaneal		
Mean (SD)	64,064 (9,3660)	63,759 (14,7265)
Median	62,890	63,950
Min; Max	43,18; 84,48	37,39; 111,42
Röntgenbild Tibia Talar		
Mean (SD)	71,242 (10,9917)	70,052 (12,8994)
Median	70,060	74,020
Min; Max	48,34; 109,78	30,57; 85,06
Gehfähigkeit n (%)		
Gehfähig	49 (94,2 %)	46 (90,2 %)
Nicht gehfähig	3 (5,8 %)	5 (9,8 %)
Mobilitätshilfen n (%)		
Gehstock	3 (5,8 %)	2 (3,9 %)
Hilfe durch eine andere Person	1 (1,9 %)	0
Hand des Betreuers halten	0	1 (2,0 %)
In Situationen, die Gleichgewicht erfordern: Unterstützung durch eine andere Person oder einen Handtrolley	0	1 (2,0 %)
Scooter und Rollstuhl	1 (1,9 %)	0
Keine	29 (55,8 %)	25 (49,0 %)
Rolling Bag oder Rollator	1 (1,9 %)	0
Benutzt Scooter, gelegentlich auch Gehhilfe und Rollstuhl	0	1 (2,0 %)
Gehhilfe	8 (15,4 %)	10 (19,6 %)
Gehstock	1 (1,9 %)	0

	ITT-Population*	
	Placebo (N=52**)	Omaveloxolon (N=51**)
Rollstuhl	8 (15,4 %)	11 (21,6 %)
Historie eine Kardiomyopathie n (%)		
Nein	37 (71,2)	26 (51,0)
Ja	15 (28,8)	25 (49,0)
Historie einer Areflexie n (%)		
Nein	1 (1,9)	4 (7,8)
Ja	51 (98,1)	47 (92,2)
Historie eines operativen Eingriffs am Fuß n (%)		
Nein	50 (96,2 %)	47 (92,2 %)
Ja	2 (3,8 %)	4 (7,8 %)
Historie einer sensorischen Neuropathie n (%)		
Nein	26 (50,0 %)	25 (49,0 %)
Ja	26 (50,0 %)	26 (51,0 %)
Historie von Schwierigkeiten beim Schlucken n (%)		
Nein	35 (67,3 %)	39 (76,5 %)
Ja	17 (32,7 %)	12 (23,5 %)
Historie einer Skoliose n (%)		
Nein	15 (28,8 %)	12 (23,5 %)
Ja	37 (71,2 %)	39 (76,5 %)
Historie einer operativen Behandlung der Skoliose n (%)		
Nein	42 (80,8 %)	35 (68,6 %)
Ja	10 (19,2 %)	16 (31,4 %)
<p>*Die ITT-Population umfasst alle Patient*innen, die randomisiert wurden. Die Safety Population umfasst alle Patient*innen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben. In der Studie MOXIe Teil 2 sind ITT-Population und Safety Population identisch, da alle randomisierten Patient*innen mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>**Für Parameter, bei denen n nicht separat gelistet ist entspricht N=n.</p> <p>***Für die Teilnahme an der Studie musste eine genetisch bestätigte Diagnose der FA vorliegen. Das Vorliegen von Informationen über die Länge der GAA-Repeats ist auf die jeweilige Methode und Dokumentation in der Krankenakte beschränkt.</p> <p>Abkürzungen: 9-HPT: 9-Hole Peg Test; ADL: Activities of Daily Living; BMI: Body Mass Index; CGI-C: Clinical Global Impression of Change; cm: Zentimeter; FA: Friedreich-Ataxie; GAA: Guanin-Adenin-Adenin; kg: Kilogramm; m: Meter; mFARS: Modified Friedreich Ataxia Rating Scale; mg: Milligramm; mmHg: Millimeter-Quecksilbersäule; n=Anzahl; OLE: Open-Label Extension; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD=Standardabweichung; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UK: Vereinigtes Königreich; US: Vereinigte Staaten</p>		

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

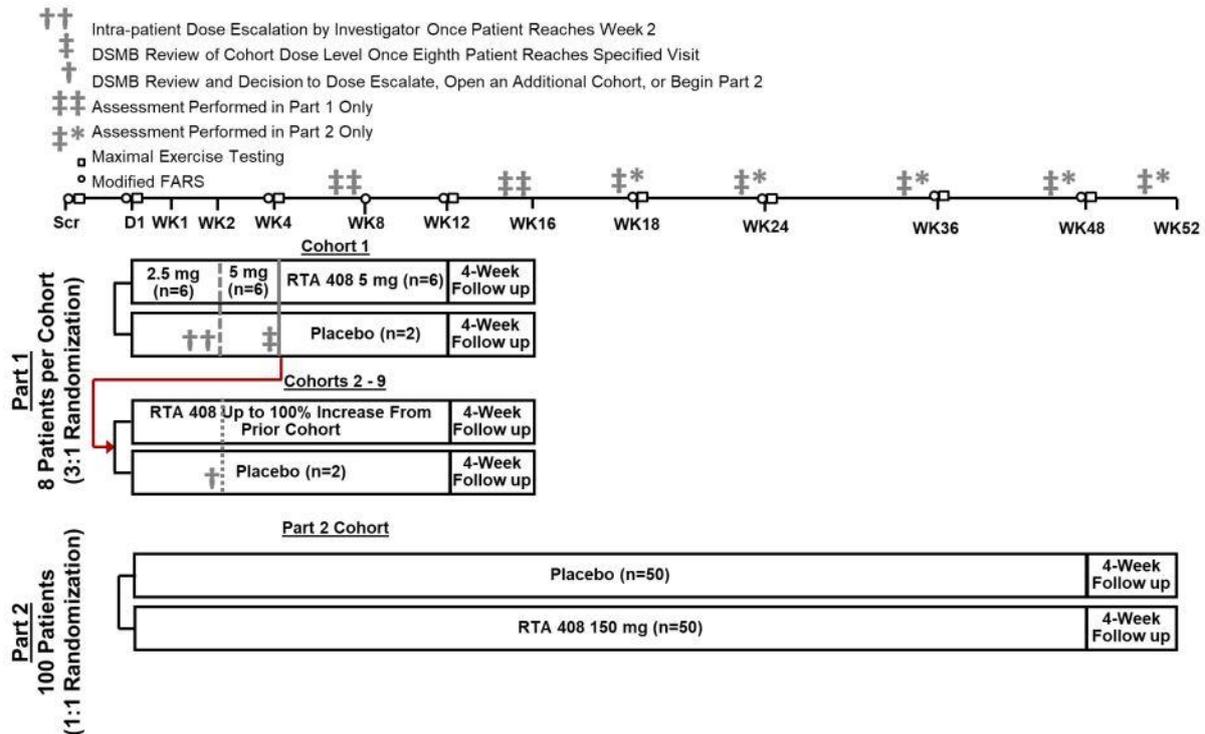
Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Das MOXIE-Studienprogramm beinhaltet die pivotale Phase 2-Studie, welche aus mehreren Studienphasen bestand (siehe Abbildung 4-4): der doppelt-verblindeten Behandlungsphase (Teil 1 und Teil 2) und der offenen Extensionsphase. Aufgrund der jeweiligen Qualität und der indikationsspezifischen Bedeutung der in den verschiedenen Studienphasen generierten Evidenz stuft die Biogen GmbH die Studie **MOXIE Teil 2**, d. h. die verblindete kontrollierte Phase, sowie die Langzeitdaten der Extensionsphase **MOXIE OLE** (Open Label Extension) als relevant und aussagekräftig für die Nutzenbewertung ein.

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

Es wurde als primärer Endpunkt die Veränderung des mFARS-Scores zu Woche 48 bei Patient*innen mit FA in der Studie erhoben. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren unter anderem die Erhebung des Patient Global Impression of Change (PGI-C), Clinical Global Impression of Change (CGI-C), 9-Hole Peg Test (9-HPT), 25-Foot Timed Walk Test (25-FTWT), Häufigkeit von Stürzen, Peak Work während des Maximal Exercise Test, Einschränkung bei Alltagsaktivitäten (FA-ADL), Lebensqualität (SF-36) und Inzidenz von UE/SUE.

Die Inhalte der folgenden Ausführungen wurden den Studienprotokollen und Studienberichten sowie den entsprechenden Anhängen der MOXIE-Studien entnommen (3, 7-10).



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

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

Studiendesign und Studiendurchführung

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

Im für die Nutzenbewertung relevanten zweiten Teil der Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von 150 mg Omaveloxolon in Patient*innen im Alter zwischen 16 und 40 Jahren mit FA belegt. Zu diesem Zweck wurden 103 Patient*innen für diese multizentrische, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie 1:1 randomisiert und erhielten jeweils einmal täglich entweder 150 mg Omaveloxolon im Behandlungsarm oder Placebo im Kontrollarm. Die Studiendauer betrug 48 Wochen mit einer anschließenden vierwöchigen Nachbeobachtungszeit bis zur Follow-up Visite.

Die/der erste Patientin/Patient wurde am 20. Oktober 2017 eingeschlossen. Am 31. Oktober 2019 schloss die/der letzte Patientin/Patient die kontrollierte Studienphase ab.

Der dritte Teil der Studie ist eine derzeit fortlaufende Open-Label Extension Studie, MOXIE OLE. Die Patient*innen werden dazu im Anschluss an den zweiten Teil der Studie entblindet und sowohl Patient*innen aus den Behandlungsarmen als auch Patient*innen aus den Kontrollarmen der Studien MOXIE Teil 1 & 2 erhalten einmal täglich 150 mg Omaveloxolon bis zu dem Zeitpunkt, an dem der Wirkstoff kommerziell verfügbar ist, oder bis

zum Ausscheiden aus der Studie, je nachdem, welches Ereignis früher eintritt. Die Auswertung erster Daten der OLE bestätigte die konsistente und anhaltende Wirksamkeit bei Patient*innen, die kontinuierlich und langfristig mit Omaveloxolon behandelt wurden.

Screening und Studieneinschluss

Einschlusskriterien

In die Phase 2-Studie MOXIe wurden Patient*innen im Alter von 16 bis 40 Jahren mit einer genetisch bestätigten FA-Diagnose eingeschlossen (76).

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

Ausschlusskriterien

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

- Patient*innen mit unkontrolliertem Diabetes (Hämoglobin A1c (HbA1c) >11,0 %)
- Patient*innen mit B-Typ natriuretischen Peptids (BNP)-Wert >200 pg/ml
- Patient*innen, die eine klinisch signifikante linksseitige Herzerkrankung und/oder eine klinisch signifikante Herzerkrankung in der Vorgeschichte hatten, mit Ausnahme einer leichten bis mittelschweren Kardiomyopathie im Zusammenhang mit FA, einschließlich, aber nicht beschränkt auf eine der folgenden Erkrankungen:
 - Patient*innen mit klinisch signifikanter angeborener oder erworbener Herzklappenerkrankung
 - Patient*innen, mit Herzbeutelverengung (basierend auf einem Echokardiogramm, das zum Screening oder innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening durchgeführt wurde)
 - Patient*innen, mit restriktiver oder kongestiver Kardiomyopathie (basierend auf einem Echokardiogramm, das zum Screening oder innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening durchgeführt wurde)
 - Patient*innen, die eine symptomatische Koronarerkrankung (früherer Myokardinfarkt, perkutane Koronarintervention, koronare Bypassoperation oder Angina pectoris) aufwiesen
 - Patient*innen, mit Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz in den letzten fünf Jahren
 - Herzinsuffizienz, definiert als New York Heart Association (NYHA)-Klasse >2
 - Vorgeschichte von Vorhofflimmern
 - Instabile Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte
- Patient*innen, die bekannte aktive Pilz-, Bakterien- und/oder Virusinfektionen, einschließlich des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder Hepatitis-Virus (B oder C) hatten
- Patient*innen, die einen bekannten oder vermuteten aktiven Drogen- oder Alkoholmissbrauch nach dem Urteil des Prüfarztes aufwiesen

- Patient*innen, die klinisch signifikante Anomalien in der klinischen Hämatologie oder Biochemie, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Erhöhungen der AST- oder ALT-Werte um mehr als das 1,5x Upper Limit of Normal (ULN) hatten. Werte über diesem Grenzwert waren zulässig, wenn sie auf eine Muskelverletzung zurückzuführen waren
- Patient*innen, die abnormale Labortestwerte oder klinisch bedeutsame Vorerkrankungen hatten, die nach Ansicht des Prüfarztes bei Teilnahme an der Studie ein Risiko für jene Patient*innen darstellten
- Patient*innen, die innerhalb von 7 Tagen vor dem ersten Studientag eines der folgenden Medikamente eingenommen hatten oder die Einnahme eines dieser Medikamente während der Studienteilnahme planten:
 - Empfindliche Substrate für Cytochrom P (CYP) 450 2C8 oder 3A4 (z. B. Repaglinid, Midazolam, Sildenafil)
 - Mäßige oder starke Hemmstoffe oder Induktoren von CYP450 3A4 (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Ciprofloxacin, Grapefruitsaft)
 - Substrate für den p Glykoprotein-Transporter (z. B. Ambrisentan, Digoxin)
- Patient*innen mit einer klinisch signifikanten Lebererkrankung in der Vorgeschichte (z. B. Fibrose, Zirrhose, Hepatitis) oder die beim Screening klinisch relevante Abweichungen in den Labortests aufwiesen, einschließlich einer der folgenden Punkte:
 - ALT und/oder AST >1,5x ULN,
 - Bilirubin >1,2x ULN,
 - alkalische Phosphatase (ALP) >2x ULN,
 - Albumin <Lower Limit of Normal (LLN)
- Patient*innen, die innerhalb von 30 Tagen vor dem ersten Studientag an einer anderen klinischen Interventionsstudie teilgenommen hatten
- Patient*innen mit einer kognitiven Beeinträchtigung, die die Fähigkeit zur Einhaltung der Studienverfahren beeinträchtigen könnte
- Patient*innen, die nicht in der Lage waren, die Anforderungen des Studienprotokolls zu erfüllen oder nach Ansicht des Prüfarztes aus jeglichem Grund für die Studie ungeeignet waren
- Patient*innen, die innerhalb von 14 Tagen vor dem ersten Studientag antioxidative Präparate, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Idebenon, Coenzym Q10, Nikotinamid und Vitamin E, eingenommen hatten, welche über der empfohlenen

Tagesdosis lagen, oder die Einnahme eines dieser Präparate während der Studienteilnahme planten

- Patient*innen, die eine zuvor dokumentierte Erkrankung der mitochondrialen Atmungskette hatten
- Patient*innen, die innerhalb der letzten 5 Jahre thromboembolische Ereignisse in der Vorgeschichte hatten
- Patient*innen, die innerhalb von 30 Tagen vor dem 1. Studientag eine gerinnungshemmende Therapie erhalten hatten
- Patient*innen, bei denen während der Studie eine chirurgische Behandlung wegen Skoliose oder Fußdeformität geplant war
- Patient*innen, die innerhalb von einem Monat vor dem Screening nach Einschätzung des Prüfarztes signifikante aktuelle Selbstmordgedanken oder eine Vorgeschichte von Selbstmordversuchen hatten
- Patient*innen, die schwanger waren oder stillten
- Patient*innen, die an einer früheren Studie mit Omaveloxolon teilgenommen hatten

Randomisierung

Die in der doppelt-verblindeten Behandlungsphase der Studie MOXie Teil 2 eingeschlossenen Patient*innen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Randomisierung wurde nach dem Pes cavus-Status (Pes cavus vs. kein Pes cavus) stratifiziert. Pes cavus ist definiert als eine muskuloskelettale Fußdeformität, die durch ein hohes Fußgewölbe gekennzeichnet ist (=Hohlfuß). Die Subpopulation mit Pes cavus war auf 20 % der gesamten randomisierten Population begrenzt.

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

Interventionen

MOXie Teil 2

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

MOXIe OLE

In der Extensionsphase erhielten alle Patient*innen Omaveloxolon 1x täglich 3 Kapseln á 50 mg Omaveloxolon (Skyclarys™) (\cong 150 mg Omaveloxolon). Zusätzlich zur Analyse der Gesamtpopulation wurde der Effekt von Omaveloxolon je nach Vorbehandlung der Patient*innen (Omaveloxolon oder Placebo) betrachtet. Dafür wurden alle Patient*innen, die in der Studie MOXIe Teil 2 Omaveloxolon als Studienmedikation erhielten (Oma-Oma) getrennt von den übrigen Patient*innen (Placebo-Oma) betrachtet. Alle Patient*innen der Studie MOXIe Teil 1 waren vor der Teilnahme an der Studie MOXIe OLE seit mindestens 12 Monaten nicht mehr in Behandlung mit Omaveloxolon. Da die Patient*innen der Studie MOXIe Teil 1 das Studienmedikament nur für eine kurze Dauer (12 Wochen) erhielten und vor der Aufnahme in die Studie MOXIe OLE mindestens 12 Monate nicht mehr behandelt wurden, wurden diese Patient*innen bei Aufnahme in die OLE und für die Analyse als therapie-naiv behandelt.

Anzahl der Studienteilnehmer

In der Studie MOXIe Teil 2 wurden insgesamt 103 Patient*innen in die beiden Behandlungsarme randomisiert (= ITT-Population), davon wurden 51 Studienteilnehmer in den Omaveloxolon-Arm und 52 Studienteilnehmer in den Kontrollarm randomisiert. Davon haben insgesamt 96 Patient*innen die Behandlung mit der Studienintervention bis zum Ende der Studie durchlaufen (siehe Abbildung 4-8).

In die Studie MOXIe OLE wurden alle Patient*innen eingeschlossen, die Teil 1 oder Teil 2 der Studie ohne wesentliche Abweichungen vom Protokoll abgeschlossen hatten, welche sie nach Ermessen des Prüfarztes für die Studie MOXIe OLE ungeeignet gemacht hätten. Insgesamt wurden 149 Patient*innen in die Studie eingeschlossen (siehe Abbildung 4-9). Trotz des einarmigen Studiendesigns wird zusätzlich zur Betrachtung der Gesamtpopulation auch der Behandlungseffekt differenziert nach Vorbehandlung (Placebo oder Omaveloxolon; siehe oben) dargestellt, um die Bedeutung einer möglichst frühen Initiierung der Behandlung zu verdeutlichen.

Zeitraum und Datenschnitte

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

Im Anschluss an die Studie MOXIe Teil 2 gingen die Patient*innen in die Studie MOXIe OLE über. Die erste Visite in der Studie MOXIe OLE fand am 30. Oktober 2018 statt, die Studie ist derzeit fortlaufend. Ziel der Studie MOXIe OLE ist es, Patient*innen mit FA bis zur Zulassung von Omaveloxolon weiterhin eine Behandlung zu ermöglichen und das Fortschreiten der Erkrankung weiterhin aufzuhalten. Außerdem soll die Studie dazu dienen, Langzeitdaten zu Sicherheit und Verträglichkeit von Omaveloxolon zu generieren. Da Studienende als der Zeitpunkt geplant war, an dem Omaveloxolon kommerziell verfügbar wurde, handelt es sich bei dem zunächst als Interimsanalyse geplanten Datenschnitt vom 24. März 2022 um den

finalen Datenschnitt, da mit der FDA-Zulassung von Omaveloxolon am 28. Februar 2023 ein Großteil der Patient*innen aus der Studie ausschied, nachdem das Produkt kommerziell zur Verfügung stand.

Analysepopulationen

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

ITT-Population: Alle Patient*innen, für die mindestens ein Post-Baseline-Wert vorliegt, kategorisiert nach der jeweiligen randomisierten Behandlungsgruppe (unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten hatten oder nicht). In den originalen Studiendokumenten wird diese Population als All Randomized Population (ARP) bezeichnet.

Full Analysis Set (FAS): Alle Patient*innen ohne Pes cavus, für die mindestens ein Post-Baseline-Wert vorliegt, kategorisiert nach der jeweiligen randomisierten Behandlungsgruppe (unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten hatten oder nicht).

Pes cavus Population (PCP): Alle Patient*innen im Pes cavus Stratum, kategorisiert nach der jeweiligen randomisierten Behandlungsgruppe (unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten hatten oder nicht).

Safety Population: Alle eingeschriebenen Patient*innen, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienintervention erhalten haben.

Um das Intention to treat (ITT)-Prinzip zu erfüllen, werden im Dossier Wirksamkeitsanalysen der ITT-Population dargestellt. Für die Analysen des mFARS werden zusätzlich Analysen in der FAS-Population dargestellt, da die Erhebung des Instruments bei Betroffenen mit einem Pes cavus in einzelnen Kategorien die Gesamtergebnisse beeinträchtigen könnte (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2). Die Sicherheitsanalysen werden für die Safety Population dargestellt, welche in der Studie MOXIE Teil 2 der ITT-Population entsprach.

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

Patientencharakteristika

Die Charakteristika der Patient*innen in der Studie MOXIE Teil 2 zur Baseline sind in Tabelle 4-12 dargestellt und werden im Folgenden näher beschrieben:

Demographische Charakteristika zur Baseline

Sowohl in der ITT-Population als auch in der Safety Population war in beiden Behandlungsarmen die Mehrheit der Patient*innen weiß (Kontrollarm: 96,2 %; Omaveloxolon-Arm: 98,0 %) und nicht hispanisch oder lateinamerikanisch (Kontrollarm: 94,2 %; Omaveloxolon-Arm: 96,1 %).

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

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

Die Größe der Patient*innen zum Screening war vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen: Im Omaveloxolon-Arm waren die Patient*innen durchschnittlich 169,0 cm (SD=10,0) und im Kontrollarm ca. 170,0 cm (SD=9,9) groß. Das durchschnittliche Gewicht der Patient*innen im Omaveloxolon-Arm betrug 66,6 kg (SD=17,5) und im Kontrollarm 66,4 kg (SD=16,9) und war somit ebenfalls vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen. Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) betrug 23,2 kg/m² (SD=5,1) im Omaveloxolon-Arm und 22,8 kg/m² (SD=4,8) im Kontrollarm.

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

Krankheitscharakteristika

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

Das durchschnittliche Alter der Patient*innen zu Erkrankungsbeginn betrug 14,8 Jahre (SD=5,7) im Omaveloxolon-Arm und 15,3 Jahre (SD=5,3) Jahre im Kontrollarm. Zum Zeitpunkt des Screenings betrug die durchschnittliche Dauer seit Erkrankungsbeginn 4,7 Jahre (SD=3,8) im Omaveloxolon-Arm und 4,4 Jahre (SD=4,4) im Kontrollarm. Die Patient*innen im Omaveloxolon-Arm wiesen etwas längere Guanin-Adenin-Adenin (GAA)₁-Repeats auf (Omaveloxolon-Arm: 736,8 (SD=206,8); Kontrollarm: 676,2 (SD=267,9)). Der Anteil der Patient*innen mit einer GAA₁-Repeat-Länge ≥ 675 betrug im Omaveloxolon-Arm 51,0 %, während er im Kontrollarm 40,4 % betrug. In Hinblick auf die Länge der GAA₂ Repeats waren die beiden Studienarme vergleichbar (Omaveloxolon-Arm: 781,5 (SD=310,8); Kontrollarm: 762,4 (SD=316,5)).

Der durchschnittliche mFARS-Score zur Baseline betrug 40,84 Punkte (SD=10,1) im Omaveloxolon-Arm, während er im Kontrollarm bei durchschnittlich 37,9 Punkten (SD=10,8) lag. Der FA-ADL-Score der Patient*innen im Omaveloxolon-Arm betrug 11,0 (SD=4,5) im Omaveloxolon-Arm und 9,9 (SD=4,7) im Kontrollarm. Beim Peak Work des Maximal Exercise

Tests betrug die Maximale Belastbarkeit bei Patient*innen im Omaveloxolon-Arm 1,1 W/kg (SD=0,6) und im Kontrollarm 1,2 W/kg (SD=0,6).

Der Anteil der Patient*innen mit einer Kardiomyopathie in der Anamnese betrug 49,0 % im Omaveloxolon-Arm, während er mit einem Anteil von 28,8 % im Kontrollarm etwas geringer war.

9,8 % der mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen war nicht gehfähig, während der Anteil der nicht-gehfähigen Patient*innen im Kontrollarm 5,8 % betrug. Der Anteil der Patient*innen mit einer sensorischen Neuropathie in der Anamnese betrug im Omaveloxolon-Arm 51,0 % und im Kontrollarm 50,0 % und war somit für beide Studienarme vergleichbar. Im Omaveloxolon-Arm wiesen 92,2 % der Patient*innen eine Areflexie in der Krankheitsgeschichte auf, während dies für 98,1 % der Patient*innen im Kontrollarm der Fall war.

Im Omaveloxolon-Arm betrug der Anteil der Patient*innen mit einer Skoliose 76,5 % und 71,2 % im Kontrollarm. Außerdem betrug der Anteil der Patient*innen, bei denen bereits ein operativer Eingriff zur Behandlung der Skoliose in der Historie durchgeführt wurde im Omaveloxolon-Arm 31,4 % und im Kontrollarm 19,2 %. Der Anteil der Patient*innen, die in der Historie einen operativen Eingriff am Fuß aufwiesen, war ebenfalls für den Omaveloxolon-Arm (7,8 %) vergleichbar mit dem Kontrollarm (3,8 %). Im Kontrollarm benötigten 55,8 % der Patient*innen keine Hilfsmittel zur Fortbewegung und im Omaveloxolon-Arm 49,0 %.

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

Behandlungscharakteristika

Die Einnahme von Begleitmedikationen war in beiden Studienarmen erlaubt und während des gesamten Studienzeitraums möglich. Dabei war vorgesehen, dass Patient*innen, die regelmäßig Medikamente einnahmen, während des gesamten Studienzeitraums dieselben Medikamente in denselben Dosierungen und Dosierungsschemata einnehmen sollten, sofern dies für medizinisch vertretbar erachtet wurde. Eine Anpassung der Dosis bzw. der Begleitmedikation war in Absprache mit dem behandelnden Arzt möglich, sofern dies medizinisch notwendig war. Zudem sollten Patient*innen ihr individuelles Trainingsprogramm (bestehend etwa aus Physiotherapie, Ergotherapie oder eigenständig fortgeführtes Training) während des gesamten Studienzeitraums beibehalten. Die von den Patient*innen während der Studie eingenommenen Begleitmedikationen sind in Tabelle 4-13 abgebildet. Im Folgenden werden die für FA relevanten Therapeutika näher beschrieben.

Tabelle 4-13: Begleitmedikationen in der Studie MOXIE Teil 2 (Safety Population)

Substanzklasse Wirkstoff	Placebo (n=52)	Omaveloxolon (n=51)
Patient*innen mit Begleitmedikation (Gesamt)	50 (96,2 %)*	50 (98,0 %)*
3-Oxoandrogen-4-Derivate	1 (1,9 %)	0
Testosteron	1 (1,9 %)	0
ACE-Hemmer, rein	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
Lisinopril	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
Sympathomimetika und weitere Wirkstoffe bei obstruktiven Lungenerkrankungen	1 (1,9 %)	0
Budesonid mit Formoterolfumarat	1 (1,9 %)	0
Sympathomimetika zur systemischen Anwendung	1 (1,9 %)	0
Sympathomimetika zur systemischen Anwendung	1 (1,9 %)	0
Alle sonstigen therapeutischen Produkte	1 (1,9 %)	0
Kreatin Monohydrat	1 (1,9 %)	0
Amide	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
<i>Ora (01372201)</i>	0	1 (2,0 %)
Xylocain-Epinephrin	1 (1,9 %)	0
Aminosäuren und Derivate	1 (1,9 %)	0
Lysin	1 (1,9 %)	0
Aminoalkylether	5 (9,6 %)	4 (7,8 %)
Diphenhydramin-Hydrochlorid	4 (7,7 %)	4 (7,8 %)
Diphenhydramin	2 (3,8 %)	0
Anästhetika für den topischen Gebrauch	0	1 (2,0 %)
Lidocain	0	1 (2,0 %)
Lokalanästhetika	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
Lidocain	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB), rein	0	1 (2,0 %)
Losartan	0	1 (2,0 %)
Anilide	19 (36,5 %)	24 (47,1 %)
Paracetamol	15 (28,8 %)	18 (35,3 %)
<i>Medinite</i>	1 (1,9 %)	3 (5,9 %)
<i>Vicks Formula 44m (01056501)</i>	1 (1,9 %)	2 (3,9 %)
<i>Panadeine Co</i>	2 (3,8 %)	1 (2,0 %)
<i>Co-Tylenol (00446801)</i>	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
<i>Cotylenol</i>	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
<i>Benadryl Cold and Flu</i>	0	1 (2,0 %)
<i>Midol (00095101)</i>	0	1 (2,0 %)

Substanzklasse Wirkstoff	Placebo (n=52)	Omaveloxolon (n=51)
<i>Midol (01685001)</i>	0	1 (2,0 %)
<i>Decold (00384601)</i>	2 (3,8 %)	0
<i>Phenflu G</i>	1 (1,9 %)	0
Antiarrhythmika, Klasse Ic	1 (1,9 %)	0
Flecainid	1 (1,9 %)	0
Antibiotika	0	2 (3,9 %)
Chloramphenicol	0	2 (3,9 %)
Mikrobielle Antidiarrhoika	2 (3,8 %)	1 (2,0 %)
Bifidobacterium Lactis	0	1 (2,0 %)
Bacillus Subtilis	1 (1,9 %)	0
Saccharomyces Boulardii	1 (1,9 %)	0
Antiinfektiva und Antiseptika zur oralen Lokalbehandlung	0	1 (2,0 %)
Povidon-Iod	0	1 (2,0 %)
Antiinfektiva zur Behandlung von Akne	1 (1,9 %)	2 (3,9 %)
Doxycyclin	1 (1,9 %)	2 (3,9 %)
Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika	1 (1,9 %)	2 (3,9 %)
Ketoralac Thrometamol	0	2 (3,9 %)
Diclofenac	1 (1,9 %)	0
Nichtsteroidale Antiphlogistika zur topischen Anwendung	0	2 (3,9 %)
Aceclofenac	0	1 (2,0 %)
Diclofenac-Natrium	0	1 (2,0 %)
Antiadiposita, exklusive Diätetika	1 (1,9 %)	0
Kollagen	1 (1,9 %)	0
Motilitätshemmer	0	1 (2,0 %)
Loperamid-Hydrochlorid	0	1 (2,0 %)
Antivertiginosa	2 (3,8 %)	0
Dimenhydrinat	2 (3,8 %)	0
Ascorbinsäure (Vitamin C), rein	4 (7,7 %)	5 (9,8 %)
Ascorbinsäure	4 (7,7 %)	5 (9,8 %)
Belladonna-Alkaloide, halbsynthetisch, quartäre Ammonium-Verbindungen	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
Butylscopolamin	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
Belladonna-Alkaloide, tertiäre Amine	1 (1,9 %)	0
Hyoscyamin	1 (1,9 %)	0

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

Substanzklasse Wirkstoff	Placebo (n=52)	Omaveloxolon (n=51)
Benzodiazepin-Derivate	1 (1,9 %)	3 (5,9 %)
Lorazepam	1 (1,9 %)	3 (5,9 %)
Beta-Adrenozeptorantagonisten, selektiv	2 (3,8 %)	5 (9,8 %)
Metoprolol	1 (1,9 %)	4 (7,8 %)
Bisoprolol	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
Atenolol	0	1 (2,0 %)
Beta-Lactamase-sensitive Penicilline	0	1 (2,0 %)
Bezylpenicillin	0	1 (2,0 %)
Biguanide	1 (1,9 %)	0
Malarone	1 (1,9 %)	0
Andere Mittel bei peptischem Ulkus und gastrooesophagealer Refluxkrankheit	1 (1,9 %)	3 (5,9 %)
Bismutsubsalizylat	1 (1,9 %)	3 (5,9 %)
Quellmittel	1 (1,9 %)	0
Ispaghula (Flohsamen)	1 (1,9 %)	0
Calcium	1 (1,9 %)	0
Calcium	1 (1,9 %)	0
Calcium-haltige Verbindungen	0	1 (2,0 %)
Calciumcarbonat	0	1 (2,0 %)
Calcium, Kombinationen mit Vitamin D und/oder anderen Mitteln	1 (1,9 %)	0
Calcium mit Magnesium	1 (1,9 %)	0
Carboxamid-Derivate	1 (1,9 %)	0
Oxcarbazepin	1 (1,9 %)	0
Zentral wirkende Sympathomimetika	1 (1,9 %)	3 (5,9 %)
Armodafinil	0	1 (2,0 %)
Lisdexamfetaminmesilat	0	1 (2,0 %)
Methylphenidat	0	1 (2,0 %)
Obetrol (01345401)	0	1 (2,0 %)
Methylphenidat Hydrochlorid	1 (1,9 %)	0
Kombinationen und Komplexe von Aluminium-, Calcium- und Magnesium-haltigen Verbindungen	3 (5,8 %)	1 (2,0 %)
Tums (00193601)	3 (5,8 %)	1 (2,0 %)
Kombinationen von Antibiotika	1 (1,9 %)	0
Cystex	1 (1,9 %)	0

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

Substanzklasse Wirkstoff	Placebo (n=52)	Omaveloxolon (n=51)
Kombinationen von Penicillinen, inkl, Beta-Lactamase-Inhibitoren	0	1 (2,0 %)
<i>Augmentin (00756801)</i>	0	1 (2,0 %)
Kombinationen von Sulfonamiden und Trimethoprim, inkl, Derivate	1 (1,9 %)	2 (3,9 %)
<i>Bactrim</i>	1 (1,9 %)	2 (3,9 %)
Kontaktflaxanzien	0	1 (2,0 %)
Senna Alexandrina	0	1 (2,0 %)
Corticosteroide	1 (1,9 %)	3 (5,9 %)
Betamethasonvalerat	0	1 (2,0 %)
Fluocinolonacetonid	0	1 (2,0 %)
Triamcinolonacetonid	0	1 (2,0 %)
Fluticasonpropionat	1 (1,9 %)	0
Corticosteroide und Antiinfektiva in Kombination	2 (3,8 %)	1 (2,0 %)
<i>Zylet</i>	0	1 (2,0 %)
<i>Otomize</i>	1 (1,9 %)	0
<i>Otosporin</i>	1 (1,9 %)	0
<i>Sofracort</i>	1 (1,9 %)	0
Corticosteroide, rein	1 (1,9 %)	0
Methylprednisolon	1 (1,9 %)	0
Corticosteroide, sehr stark wirksam (Gruppe IV)	0	1 (2,0 %)
Clobetasol	0	1 (2,0 %)
Husten- und Erkältungsmittel	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
<i>Bronchipret (01257501)</i>	0	1 (2,0 %)
<i>Contramutan (01775401)</i>	1 (1,9 %)	0
Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine	0	1 (2,0 %)
Quetiapinfumarat	0	1 (2,0 %)
Aromatase-Inhibitoren	1 (1,9 %)	0
Anastrozol	1 (1,9 %)	0
Enzym-haltige Zubereitungen	0	1 (2,0 %)
Pankreosil	0	1 (2,0 %)
Expektoranzien	5 (9,6 %)	7 (13,7 %)
Guaiifenesin	3 (5,8 %)	7 (13,7 %)
<i>Myrtol</i>	1 (1,9 %)	0
<i>Respaire-Sr-120</i>	1 (1,9 %)	0

Substanzklasse Wirkstoff	Placebo (n=52)	Omaveloxolon (n=51)
Fenamate	0	1 (2,0 %)
Mefenaminsäure	0	1 (2,0 %)
Cephalosporine der 1. Generation	1 (1,9 %)	2 (3,9 %)
Cefalexin	1 (1,9 %)	2 (3,9 %)
Fluorchinolone	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
Ciprofloxacin	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
Folsäure und Derivate	0	2 (3,9 %)
Folsäure	0	1 (2,0 %)
<i>Juice Plus</i>	0	1 (2,0 %)
Glucocorticoide	0	1 (2,0 %)
Prednison	0	1 (2,0 %)
Histamin-H₂-Rezeptorantagonisten	0	4 (7,8 %)
Famotidin	0	3 (5,9 %)
Ranitidinhydrochlorid	0	1 (2,0 %)
HeparinGruppe	1 (1,9 %)	0
Enoxaparin-Natrium	1 (1,9 %)	0
Andere nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika	1 (1,9 %)	0
Arnica Montana	1 (1,9 %)	0
Pflanzliche Karminativa	0	1 (2,0 %)
Kurkuma Longa Rhizom	0	1 (2,0 %)
Pflanzliche Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	0	1 (2,0 %)
Leinöl	0	1 (2,0 %)
Pflanzliche Emollientia und Hautschutzmittel	1 (1,9 %)	0
Aloe Vera	1 (1,9 %)	0
Influenza-Impfstoffe	0	5 (9,8 %)
Influenza-Impfstoff	0	5 (9,8 %)
Insuline und Analoga zur Injektion, schnell wirkend	0	2 (3,9 %)
Insulin aspart	0	2 (3,9 %)
Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend	0	2 (3,9 %)
Insulin degludec	0	1 (2,0 %)
Insulin glargin	0	1 (2,0 %)
Interferone	0	2 (3,9 %)
Interferon gamma-1b	0	2 (3,9 %)

Substanzklasse Wirkstoff	Placebo (n=52)	Omaveloxolon (n=51)
Intrauterine Kontrazeptiva	1 (1,9 %)	2 (3,9 %)
Levonorgestrel	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
Intrauterine Contraceptive Device	0	1 (2,0 %)
Eisen zweiwertig, orale Zubereitungen	0	2 (3,9 %)
Eisen(II)fumarat	0	1 (2,0 %)
Eisen(II)sulfat	0	1 (2,0 %)
Eisen-haltige Zubereitungen	1 (1,9 %)	2 (3,9 %)
Eisen	1 (1,9 %)	2 (3,9 %)
Leukotrienrezeptorantagonisten	0	1 (2,0 %)
Montelukast	0	1 (2,0 %)
Lokalanästhetika	1 (1,9 %)	0
Procain	1 (1,9 %)	0
Makrolide	0	4 (7,8 %)
Azithromycin	0	3 (5,9 %)
Roxithromycin	0	1 (2,0 %)
Magnesium	1 (1,9 %)	3 (5,9 %)
Magnesium	1 (1,9 %)	3 (5,9 %)
Melatoninrezeptoragonisten	6 (11,5 %)	7 (13,7 %)
Melatonin	6 (11,5 %)	7 (13,7 %)
Natürliche Opium-Alkaloide	1 (1,9 %)	5 (9,8 %)
Oxycodonhydrochlorid	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
Codeinphosphat	0	1 (2,0 %)
<i>Codral Cold & Flu Tabletten</i>	0	1 (2,0 %)
Morphin	0	1 (2,0 %)
Oxycodon	0	1 (2,0 %)
Nitrofurantoin-Derivate	0	1 (2,0 %)
Nitrofurantoin	0	1 (2,0 %)
Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer	0	3 (5,9 %)
Amitriptylin	0	1 (2,0 %)
Amitriptylinhydrochlorid	0	1 (2,0 %)
Nortriptylin	0	1 (2,0 %)
Opium-Alkaloide und Derivate	2 (3,8 %)	3 (5,9 %)
Dextromethorphan Polistirex	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
Dextromethorphanhydrobromid mit Doxylaminsuccinat und Paracetamol	0	1 (2,0 %)
Dextromethorphanhydrobromid	0	1 (2,0 %)

Substanzklasse Wirkstoff	Placebo (n=52)	Omaveloxolon (n=51)
Dextromethorphan	1 (1,9 %)	0
Osmotisch wirkende Laxanzien	3 (5,8 %)	1 (2,0 %)
Polyethylglycerol mit Kaliumchlorid und Natriumbicarbonat	0	1 (2,0 %)
Macrogol	2 (3,8 %)	0
Magnesiumcarbonat	1 (1,9 %)	0
Magnesiumhydroxid	1 (1,9 %)	0
Andere Analgetika und Antipyretika	1 (1,9 %)	3 (5,9 %)
Gabpentin	1 (1,9 %)	3 (5,9 %)
Andere Aknemittel zur topischen Anwendung	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
Benzylperoxid mit Clindamycin	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
Andere Antibiotika zur topischen Anwendung	0	1 (2,0 %)
<i>Neotracin (00038301)</i>	0	1 (2,0 %)
Andere Antidepressiva	5 (9,6 %)	6 (11,8 %)
Bupropionhydrochlorid	2 (3,8 %)	2 (3,9 %)
Duloxetinhydrochlorid	0	2 (3,9 %)
Trazodon	0	2 (3,9 %)
Bupropion	0	1 (2,0 %)
Venlafaxinhydrochlorid	0	1 (2,0 %)
Duloxetin	2 (3,8 %)	0
L-Tryptophan	1 (1,9 %)	0
Andere Antiepileptika	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
Lamotrigin	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
Andere Antimykotika zur topischen Anwendung	0	1 (2,0 %)
Tolnaftat	0	1 (2,0 %)
Andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung	7 (13,5 %)	6 (11,8 %)
Loratadin	6 (11,5 %)	3 (5,9 %)
Cyproheptadinhydrochlorid	0	1 (2,0 %)
Fexofenadinhydrochlorid	0	1 (2,0 %)
Andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung	0	1 (2,0 %)
Ebastin	1 (1,9 %)	0
Andere nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika	1 (1,9 %)	0
Nimesulid	1 (1,9 %)	0

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

Substanzklasse Wirkstoff	Placebo (n=52)	Omaveloxolon (n=51)
Andere Antipsychotika	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
Aripiprazol	0	1 (2,0 %)
Risperidon	1 (1,9 %)	0
Andere antithrombotische Mittel	1 (1,9 %)	0
Rivaroxaban	1 (1,9 %)	0
Andere Herzmittel	0	2 (3,9 %)
Ivabradin	0	2 (3,9 %)
Andere zentral wirkende Mittel	0	4 (7,8 %)
Baclofen	0	3 (5,9 %)
Cyclobenzaprin	0	1 (2,0 %)
Weitere Zubereitungen gegen Erkältungskrankheiten	0	3 (5,9 %)
Dextromethorphan mit Paracetamol und Pseudoephedrin	0	1 (2,0 %)
<i>Trind</i>	0	1 (2,0 %)
<i>Trioval Dia Y Noche</i>	0	1 (2,0 %)
Andere Antitussiva	1 (1,9 %)	0
Clofedanolhydrochlorid	1 (1,9 %)	0
Andere Dermatika	0	1 (2,0 %)
Nachtkerzenöl	0	1 (2,0 %)
Andere Antidiabetika	0	1 (2,0 %)
Alpha-Liponsäure	0	1 (2,0 %)
Andere Mittel bei peptischem Ulkus und gastrooesophagealer Refluxkrankheit	0	1 (2,0 %)
<i>Gaviscon (00237601)</i>	0	1 (2,0 %)
Andere Emollientia und Hautschutzmittel	1 (1,9 %)	0
<i>Epaderm</i>	1 (1,9 %)	0
Andere pflanzliche Tonika	0	1 (2,0 %)
Rhodiola Rosea	0	1 (2,0 %)
Andere Hypnotika und Sedativa	1 (1,9 %)	0
Diphenhydramin	1 (1,9 %)	0
Andere Laxantien	1 (1,9 %)	0
Linaclotid	1 (1,9 %)	0
Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	1 (1,9 %)	2 (3,9 %)
Fischöl	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
Omega-3-Fettsäuren	0	1 (2,0 %)

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

Substanzklasse Wirkstoff	Placebo (n=52)	Omaveloxolon (n=51)
Andere Lokalanästhetika	1 (1,9 %)	0
Phenol	1 (1,9 %)	0
Andere Rhinologika	1 (1,9 %)	0
Natriumchlorid	1 (1,9 %)	0
Andere Opioide	1 (1,9 %)	3 (5,9 %)
Tramadol	1 (1,9 %)	3 (5,9 %)
Andere Vitaminpräparate, rein	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
Pyridoxinhydrochlorid	0	1 (2,0 %)
Biotin	1 (1,9 %)	0
Andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung	0	1 (2,0 %)
Omalizumab	0	1 (2,0 %)
Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum	2 (3,8 %)	2 (3,9 %)
Amoxicillin	2 (3,8 %)	2 (3,9 %)
Phenothiazin-Derivate	0	3 (5,9 %)
Promethazinhydrochlorid	0	2 (3,9 %)
Promethazin	0	1 (2,0 %)
Piperazin-Derivate	4 (7,7 %)	3 (5,9 %)
Cetirizin	1 (1,9 %)	2 (3,9 %)
Cetirizinhydrochlorid	3 (5,8 %)	1 (2,0 %)
Gestagene	1 (1,9 %)	2 (3,9 %)
Etonogestrel	0	2 (3,9 %)
Medroxyprogesteron	0	1 (2,0 %)
Medroxyprogesteronacetat	1 (1,9 %)	0
Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen	0	2 (3,9 %)
<i>Marvelon</i>	0	2 (3,9 %)
Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen	4 (7,7 %)	7 (13,7 %)
<i>Normensal</i>	0	3 (5,9 %)
<i>Aida (06358701)</i>	1 (1,9 %)	2 (3,9 %)
<i>Cilest</i>	0	2 (3,9 %)
<i>Eugynon (00022701)</i>	2 (3,8 %)	1 (2,0 %)
<i>Conlunett</i>	0	1 (2,0 %)
Drospirenon mit Ethinylestradiol	1 (1,9 %)	0
Propionsäure-Derivate	27 (51,9 %)	31 (60,8 %)
Ibuprofen	21 (40,4 %)	27 (52,9 %)

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

Substanzklasse Wirkstoff	Placebo (n=52)	Omaveloxolon (n=51)
Naproxen-Natrium	2 (3,8 %)	4 (7,8 %)
Naproxen	1 (1,9 %)	3 (5,9 %)
Ketoprofen-Lysin	3 (5,8 %)	1 (2,0 %)
Ibuprofen-Arginin	0	1 (2,0 %)
Ketoprofen	2 (3,8 %)	0
Protektiva gegen UV-Strahlung zur topischen Anwendung	0	1 (2,0 %)
<i>Olay Complete UV Defence Moisture Lotion</i>	0	1 (2,0 %)
Proteinzusatznahrung	0	1 (2,0 %)
Proteinzusatznahrung	0	1 (2,0 %)
Protonenpumpenhemmer	2 (3,8 %)	3 (5,9 %)
Omeprazol	0	3 (5,9 %)
Lansoprazol	1 (1,9 %)	0
Pantoprazol	1 (1,9 %)	0
Retinoide zur topischen Anwendung bei Akne	1 (1,9 %)	2 (3,9 %)
Adapalen	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
Isotretinoin	0	1 (2,0 %)
Retinoide zur Behandlung der Akne	0	1 (2,0 %)
Isotretinoin	0	1 (2,0 %)
Salicylsäure und Derivate	3 (5,8 %)	2 (3,9 %)
Acetylsalicylsäure	3 (5,8 %)	2 (3,9 %)
Selektive Beta₂-Adrenozeptoragonisten	4 (7,7 %)	5 (9,8 %)
Salbutamol	1 (1,9 %)	5 (9,8 %)
Salbutamolsulfat	2 (3,8 %)	0
Levosalbutamol	1 (1,9 %)	0
Selektive Serotonin-5HT₁-Rezeptoragonisten	0	1 (2,0 %)
Sumatriptan	0	1 (2,0 %)
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	7 (13,5 %)	12 (23,5 %)
Sertralinhydrochlorid	0	4 (7,8 %)
Escitalopramoxalat	3 (5,8 %)	2 (3,9 %)
Fluoxetin	1 (1,9 %)	2 (3,9 %)
Escitalopram	2 (3,8 %)	1 (2,0 %)
Citalopram	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
Citalopramhydrochlorid	0	1 (2,0 %)
Fluoxetinhydrochlorid	0	1 (2,0 %)
Sertralin	0	1 (2,0 %)

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

Substanzklasse Wirkstoff	Placebo (n=52)	Omaveloxolon (n=51)
Serotonin-5HT₃-Rezeptorantagonisten	1 (1,9 %)	4 (7,8 %)
Ondansetron	1 (1,9 %)	3 (5,9 %)
Ondansetronhydrochlorid	0	1 (2,0 %)
Vaseline und Fett-haltige Mittel	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
<i>Aquaphor (01181901)</i>	0	1 (2,0 %)
<i>Diprobase (01132701)</i>	1 (1,9 %)	0
Gleitmittel, Emollientia	0	1 (2,0 %)
Docusat-Natrium	0	1 (2,0 %)
Spezifische Immunglobuline	1 (1,9 %)	0
Immunglobulin G Human	1 (1,9 %)	0
Schwefel-haltige Mittel	1 (1,9 %)	0
Schwefel-haltige Mittel	1 (1,9 %)	0
Sympathomimetika	5 (9,6 %)	6 (11,8 %)
Pseudoephedrinhydrochlorid	2 (3,8 %)	2 (3,9 %)
<i>Advil Allergy Sinus</i>	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
<i>Cirrus</i>	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
<i>Contac (00014501)</i>	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
<i>Afrinex (01540501)</i>	0	1 (2,0 %)
<i>Bromfed</i>	0	1 (2,0 %)
<i>Actifed (00005601)</i>	1 (1,9 %)	0
Sympathomimetika als Dekongestiva	1 (1,9 %)	2 (3,9 %)
Phenylephrin	0	1 (2,0 %)
Phenylephrinhydrochlorid	0	1 (2,0 %)
Oxymetazolin	1 (1,9 %)	0
Synthetische Anticholinergika, Ester mit tertiären Aminogruppen	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
Dicycloverinhydrochlorid	0	1 (2,0 %)
Dicycloverin	1 (1,9 %)	0
Tetracycline	0	1 (2,0 %)
Doxycyclinhyclat	0	1 (2,0 %)
Cephalosporine der 3. Generation	0	1 (2,0 %)
Cefdinir	0	1 (2,0 %)
Schilddrüsenhormone	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
Levothyroxin	0	1 (2,0 %)
Levothyroxin-Natrium	1 (1,9 %)	0

Substanzklasse Wirkstoff	Placebo (n=52)	Omaveloxolon (n=51)
Trimethoprim und Derivate	0	1 (2,0 %)
Trimethoprim	0	1 (2,0 %)
Unspezifizierte pflanzliche und traditionelle Medizin	0	3 (5,9 %)
Allium Cepa	0	1 (2,0 %)
Cannabis Sativa	0	1 (2,0 %)
Shen Neng Ganmaoling	0	1 (2,0 %)
Mittel bei häufiger Blasenentleerung und Harninkontinenz	0	2 (3,9 %)
Tolterodin	0	1 (2,0 %)
Tolterodin L-Tartrat	0	1 (2,0 %)
Vitamin-B-Komplex, rein	1 (1,9 %)	0
Vitamin-B-Komplex, rein	1 (1,9 %)	0
Vitamin B₁, rein	2 (3,8 %)	0
Thiamin	1 (1,9 %)	0
Thiaminhydrochlorid	1 (1,9 %)	0
Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin und Analoga)	3 (5,8 %)	1 (2,0 %)
Cyanocobalamin	3 (5,8 %)	1 (2,0 %)
Vitamin D und Analoga	2 (3,8 %)	5 (9,8 %)
Ergocalciferol	0	4 (7,8 %)
Colecalciferol	2 (3,8 %)	1 (2,0 %)
Multivitamine mit Mineralstoffen	8 (15,4 %)	8 (15,7 %)
Multivitamine mit Mineralstoffen	8 (15,4 %)	7 (13,7 %)
<i>Emergen C</i>	0	1 (2,0 %)
Zink	0	1 (2,0 %)
Zink	0	1 (2,0 %)
*Anzahl der Studienteilnehmer, die mindestens eine Begleitmedikation einnahmen, ist zusammengefasst.		

Insgesamt erhielten während der Studie MOXIE Teil 2 50 Patient*innen (96,2 %) im Kontrollarm und 50 (98,0 %) im Omaveloxolon-Arm mindestens eine Begleitmedikation.

Im Kontrollarm wurden 1,9 % und im Omaveloxolon-Arm etwa 2,0 % der Patient*innen mit dem ACE-Hemmer Lisinopril behandelt. Zudem nahmen 3,8 % der Patient*innen im Kontrollarm und 9,8 % im Omaveloxolon-Arm Betablocker ein (z. B. Metoprolol). Weitere eingenommene Medikamente schlossen unter anderem Klasse 1c Antiarrhythmika, Histamin-H₂-Rezeptorantagonisten oder Ivabradin ein.

28,8 % der Patient*innen im Kontrollarm und etwa 35,3 % im Omaveloxolon-Arm wurden mit dem Schmerzmittel Paracetamol behandelt. Zudem nahmen 51,9 % der Patient*innen im Kontrollarm und 60,8 % im Omaveloxolon-Arm Propionsäure-Derivate wie beispielsweise Ibuprofen gegen Schmerzen ein. Weitere Mittel gegen Schmerzen, wie Opioide oder das Antikonvulsivum Gabapentin, kamen ebenfalls in beiden Studienarmen zum Einsatz.

23,5 % der Patient*innen im Omaveloxolon-Arm und 13,5 % im Kontrollarm mit den in Deutschland zur Behandlung von Depression etablierten selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (z. B. Sertralin, Escitalopram) behandelt. Weitere während der Studie durch die Patient*innen eingenommene Antidepressiva und Antipsychotika schlossen Trizyklische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin), Monoaminoxidase-Hemmer (z. B. Bupropion, Trazodon) oder Risperidon ein.

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

Zur Baseline verbrachten die Patient*innen durchschnittlich zwischen 5,1 Stunden pro Woche (SD=4,3) im Kontrollarm und 5,8 Stunden (SD=4,5) pro Woche im Omaveloxolon-Arm mit ihrem individuellen Trainingsprogramm (etwa Physio-, Ergotherapie und/oder eigenständiger Trainingsplan). Die Studienteilnehmer sollten ihren individuellen Trainingsplan während des gesamten Studienzeitraums fortführen.

In die Studie MOXIE OLE wurden ausschließlich Patient*innen nachbeobachtet, die zuvor bereits im Rahmen des MOXIE-Studienprogramm behandelt wurden. Daher bilden die oben bereits beschriebenen Krankheits- und Behandlungscharakteristika auch die Eigenschaften der Patientenpopulation der Studie MOXIE OLE ab.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie MOXIE Teil 2 handelt es sich um eine pivotale, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase 2-Studie, die in mehreren europäischen Zentren, beispielsweise in Österreich und Italien, durchgeführt wurde (siehe Anhang 4-E). Die eingeschlossene Patientenpopulation besteht aus einem substanziellen Anteil kaukasischer Patient*innen (Kontrollarm: 96,2 %; Omaveloxolon-Arm: 98,0 %). Daher sind die Studiendaten auf den deutschen Versorgungskontext insgesamt übertragbar.

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

Die deutsche S1-Leitlinie zur Behandlung von Ataxien des Erwachsenenalters der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sieht unter anderem die Therapie der häufig in Patient*innen mit FA beobachteten Kardiomyopathie nach allgemeinen kardiologischen Maßgaben vor (68). Gemäß Leitlinie sind regelmäßige kardiologische Untersuchungen erforderlich, um Veränderungen in der Herzfunktion frühzeitig zu erkennen. Zu diesem Zweck, wurde die Herzfunktion der Patient*innen im Rahmen des MOXIE-Studienprogramms regelmäßig überprüft. Die nationale Versorgungsleitlinie zur chronischen Herzinsuffizienz der Bundesärztekammer von 2019 empfiehlt beispielsweise eine Therapie auf Basis des Stufenschemata der New York Heart Association (NYHA), in dem unter anderem eine Therapie mit ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern (ARB), Betablockern oder Ivabradin zur Stabilisierung der Herzfunktion vorgesehen ist (77). Dies wurde im Rahmen des MOXIE-Studienprogramms adäquat umgesetzt: In beiden Studienarmen wurden Patient*innen mit dem ACE-Hemmer Lisinopril oder Betablockern (z. B. Metoprolol) behandelt. Weitere eingenommene Medikamente schlossen unter anderem Klasse 1c Antiarrhythmika, Histamin-H₂-Rezeptorantagonisten oder Ivabradin ein. Somit ist der deutsche Versorgungskontext für die Behandlung der Kardiomyopathie im Rahmen des MOXIE-Studienprogramms adäquat abgebildet.

Zur Linderung der ataktischen Symptome, wie z. B. Gangunsicherheit, Koordinationsprobleme und Muskelschwäche, empfiehlt die deutsche Leitlinie Physiotherapie und/ oder Ergotherapie, um ein individualisiertes Trainingsprogramm für die Patient*innen zu etablieren (68). Im MOXIE-Studienprogramm ist dies dadurch abgebildet, dass alle Patient*innen ihr individuelles Trainingsprogramm (Exercise Regimen) während des gesamten Studienzeitraums fortführen sollten. Das in der deutschen Leitlinie zur Behandlung von Spastiken empfohlene Baclofen stellt ebenfalls eine Begleitmedikation in der Studie dar.

Schmerzen der Patient*innen mit FA erfordern eine gezielte Schmerztherapie. Diese kann Analgetika, Antikonvulsiva oder andere Medikamente umfassen, die auf die Schmerzkontrolle abzielen. Im Rahmen des MOXIE-Studienprogramms wurden Patient*innen in beiden Studienarmen mit dem Schmerzmittel Paracetamol oder Propionsäure-Derivaten wie beispielsweise Ibuprofen behandelt. Weitere Mittel gegen Schmerzen, wie Opioide oder das Antikonvulsivum Gabapentin, kamen ebenfalls in beiden Studienarmen zum Einsatz.

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

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Verzerrungspotential der Studie MOXIE Teil 2

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

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

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

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

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

Verzerrungspotential der Studie MOXIe OLE

Bei der Studie MOXIe OLE handelt es sich um eine offene Langzeit-Beobachtungsstudie. Die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer wurden aus den RCT MOXIe Teil 1 & 2 in die anschließende Beobachtungsstudie MOXIe OLE übernommen. Da für die Zuteilung zum Omaveloxolon-Arm oder Placebo-Arm in der Studie MOXIe Teil 2 die Vergleichbarkeit der Gruppen unter Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren gegeben war, ist diese auch für die anschließende Beobachtungsstudie MOXIe OLE gegeben.

Alle Patient*innen erhalten als Intervention einmal täglich 150 mg Omaveloxolon und bleiben während des gesamten Studienzeitraums gegenüber ihrer Vorbehandlung (Omaveloxolon oder Placebo) verblindet. Dies macht eine Auswertung des Endpunktes über beide Studienabschnitte mittels Delayed-Start vs. Early-Start Analyse (Vorangegangene Placebo- vs. Omaveloxolon-Behandlung) ohne Beeinträchtigung des Verzerrungspotentials möglich.

Studienende ist definiert als der Zeitpunkt, zu dem Omaveloxolon kommerziell verfügbar wird, oder bis Studienabbruch.

Die in der Studie MOXIe OLE erhobenen Endpunkte, sowie die durchzuführenden Analysen werden wie im Studienprotokoll und im statistischen Analyseplan präspezifiziert erhoben. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential für die Studie MOXIe OLE auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	MOXIe Teil 2
Mortalität	-	-	-

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	MOXIe Teil 2
Morbidität	Krankheitsschwere (mFARS)	Veränderung der Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS	X ¹
		Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr)	X ¹
	Einschränkung in Alltagsaktivitäten (FA-ADL)	Veränderung der Einschränkung in Alltagsaktivitäten im Vergleich zur Baseline gemessen anhand des FA-ADL	X ²
		Anteil Patient*innen mit einer durchschnittlichen oder schnelleren Einschränkung in Alltagsaktivitäten ($\geq 0,4$ Punkte/ Jahr)	X ²
	Patientenberichteter Gesundheitszustand (PGI-C)	Patientenberichteter Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C	X ²
		Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung im Gesundheitszustand/ unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand/ Verschlechterung im Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C	X ²
	Klinisch erhobener Gesundheitszustand (CGI-C)	Klinisch erhobener Gesundheitszustand gemessen anhand des CGI-C	X ²
		Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung im Gesundheitszustand/ unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand/ Verschlechterung im Gesundheitszustand gemessen anhand des CGI-C	X ²
	Feinmotorik der oberen Gliedmaßen (9-Hole Peg Test)	Feinmotorik der oberen Gliedmaßen gemessen anhand des 9-Hole Peg Test	X ²
	Beinfunktion (25-Foot Timed Walk Test)	Veränderung der Beinfunktion gemessen anhand des 25-Foot Timed Walk Test	X ²
Häufigkeit von Stürzen	Häufigkeit von Stürzen	X ²	
Maximale Belastbarkeit (Peak Work Maximal Exercise Test)	Veränderung der maximalen Belastbarkeit zur Baseline nach 48 Wochen anhand des Peak Work Maximal Exercise Test	X ²	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36	X ²
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse (UE)	Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE (UE, schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führen)	X ^S

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	MOXIe Teil 2
		Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE nach Schweregrad	X ^S
		Sämtliche UE, die zum Tod führen	X ^S
		Sämtliche UE, analysiert nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patient*innen in mindestens einem Arm oder bei ≥ 10 Patient*innen insgesamt und bei ≥ 1 % der Patient*innen in mindestens einem Arm auftreten)	X ^S
		Auftreten von schweren UE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patient*innen in mindestens einem Arm auftreten)	X ^S
		Auftreten von SUE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patient*innen in mindestens einem Arm auftreten)	X ^S

X: Endpunkt wurde erhoben; X¹: primärer Endpunkt; X²: sekundärer Endpunkt; X^S: Sicherheitsendpunkt
 Abkürzungen: CGI-C: Clinical Global Impression of Change; FA-ADL: Friedreich Ataxia-Activities of Daily Living; mFARS: Modified Friedreich Ataxia Rating Scale; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis.

4.3.1.3.1 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.1 Krankheitsschwere (mFARS) – RCT

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

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

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

– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z. B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z. B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunkts „Krankheitsschwere“, gemessen anhand mFARS

Studie	Operationalisierung
MOXIe Teil 2	<p>In der Studie MOXIe Teil 2 wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt „Krankheitsschwere“ operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der Krankheitsschwere zur Baseline anhand der modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS), und als - Anteil an Patient*innen mit einem natürlichen Krankheitsfortschritt in der mFARS <p>Die mFARS ist ein Instrument, das die zentralen Symptome der FA erhebt und entsprechend ihrer Schwere einem Score zuordnet. Ein höherer Score indiziert eine stärker ausgeprägte Symptomatik und somit eine stärkere körperliche Beeinträchtigung der Patient*innen (19, 20). Die mFARS entstand als Weiterentwicklung der neurologischen FARS (FARSn). Der mFARS-Score wird aus vier der fünf in der FARSn bewerteten Subscores, „Bulbar Function“, „Upper Limb Coordination“, „Lower Limb Coordination“ und „Upright Stability“ berechnet. Die mFARS schließt somit die Komponente zur Funktionsfähigkeit des peripheren Nervensystems der FARSn (d. h. den Subscore „Peripheral Nervous System“) aus, welcher in einer Studie</p>

ineffiziente Korrelation innerhalb der Subskala und somit schwache Konstruktvalidität zeigte (21).

Zur Berechnung des mFARS-Scores werden die Punktwerte der einzelnen Subskalen addiert:

- Bulbar Function: 0-11 Punkte
- Upper Limb Coordination: 0-36 Punkte
- Lower Limb Coordination: 0-16 Punkte
- Upright Stability: 0-36 Punkte

Ein höherer mFARS-Score bedeutet somit eine schwerere körperliche Beeinträchtigung, während eine Verringerung des mFARS-Scores eine Verbesserung der Funktionsfähigkeit der Patient*innen demonstriert.

In der vorliegenden Studie erfolgte die Erhebung des mFARS-Scores durch den geschulten Prüfarzt, wobei darauf geachtet wurde, dass zu allen Erhebungszeitpunkten möglichst derselbe Prüfarzt die Untersuchung vornahm. Die Erhebung erfolgte während der Studie zum Screening (in einem Zeitfenster von Tag -60 bis Tag -1 vor dem Tag der ersten Verabreichung des Studienmedikaments), an Woche 4, 12, 18, 24, 36 und 48 (jeweils in einem Zeitfenster von ± 3 Tagen). Die Analyse des Endpunkts basiert auf den Daten der ITT-Population und der FAS-Population (Full Analysis Set, ITT-Population unter Ausschluss von Pes cavus-Patient*innen) des finalen Datenschnitts.

Veränderung der Krankheitsschwere zur Baseline anhand der mFARS

In der Studie MOXIE Teil 2 wurde die Veränderung im mFARS-Score zur Baseline nach Woche 48 gegenüber dem Kontrollarm erhoben. Baseline ist definiert als Mittelwert der Messungen zum Screening und an Tag 1. Zudem wurde im Studienprotokoll spezifiziert, dass die mFARS-Werte zum Screening und zu Tag 1 innerhalb einer Range von 4,5 Punkten voneinander liegen mussten, um die Einschlusskriterien für die Teilnahme zu erfüllen. Überschritten die mFARS-Werte, die im Protokoll definierte zulässige Differenz von 4,5 Punkten um mindestens das Doppelte (d. h. mindestens 9 Punkte Unterschied), wurde die Erhebung zum Screening als ungültig betrachtet und ausschließlich der mFARS-Wert zu Tag 1 als Baseline verwendet.

Für die Auswertung wurde ein Kruskal-Wallis-Rangsummentest nach Studienarm der mFARS-Veränderung zur Baseline in Woche 48 angewandt, um einen Unterschied in der Verteilung der mFARS-Veränderungen in Woche 48 zwischen den Studienarmen zu zeigen. Für die statistische Analyse wurde ein Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) verwendet.

Es werden sowohl für den Kontrollarm als auch für den Behandlungsarm die Anzahl der Patient*innen (N), der Mittelwert inklusive Standardabweichung, die Veränderung des Mittelwerts zur Baseline zu Woche 48 und die LS-Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen dargestellt. Außerdem wird der p-Wert inklusive 95 %-KI und der Hedges' g dargestellt.

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

Der durchschnittliche jährliche Progress bei Patient*innen mit FA liegt bei 1,9 Punkten auf der mFARS (12, 14). Das Verlangsamen dieses Progresses im mFARS-Score von FA-Patient*innen ist ein entscheidendes und patientenrelevantes Therapieziel in dieser Indikation. Um eine Verbesserung in der Krankheitsprogression unter Omaveloxolon-Behandlung im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung zu untersuchen, wurde deshalb eine Responderanalyse zum Anteil der Patient*innen durchgeführt, welche sich innerhalb der kontrollierten Phase von etwa einem Jahr um 1,9 Punkte in ihrem mFARS-Score verschlechtert haben. Das Responsekriterium für die RCT entspricht 1,9 Punkten auf der mFARS, da die Studiendauer von 48 Wochen als näherungsweise 1 Jahr angenommen wird.

Diese Responderanalyse wurde mittels MMRM durchgeführt. Dabei wurde die Baseline des mFARS als Kovariate und die folgenden fixen Faktoren verwendet: Behandlungsgruppe, Zeit (Woche 4 bis 48), Ort, Vorhandensein eines Pes cavus, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit sowie die Interaktion zwischen Baseline der mFARS und Zeit. Fehler innerhalb eines Individuums werden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert.

Studie	Operationalisierung
	<p>Es werden sowohl für den Kontrollarm als auch für den Behandlungsarm die Anzahl der Patient*innen (N), zudem das relative Risiko, das Odds Ratio und die Absolute Risikoreduktion inklusive der jeweiligen 95 %-KI dargestellt.</p> <p>Diese Responderanalyse wurde analog auch als Delayed-Start vs. Early-Start Analyse durchgeführt.</p> <p><i>Delayed-Start vs. Early-Start Analyse</i></p> <p>Die Early-Start-Gruppe umfasst die randomisierten Patient*innen, die in der Studie MOXIe Teil 2 Omaveloxolon erhalten haben und die Behandlung bis zum Ende der Studie MOXIe OLE fortgeführt haben. Die Delayed-Start-Gruppe wiederum umfasst alle Patient*innen, die während der initialen RCT-Phase auf die Behandlung mit Placebo randomisiert wurden und anschließend mit Start der OLE-Phase die Behandlung mit Omaveloxolon begonnen haben. Für die Analyse der Daten zur Visite bis Woche 144 wurde ein MMRM, unter Berücksichtigung der Kovariate „Baseline mFARS-Wert“ sowie der festen kategorialen Faktoren: Behandlungsgruppe, Zeit (Woche 4 bis Woche 48), Studienzentrum, Vorliegen eines Pes cavus, Interaktion Behandlungsgruppe x Zeit und Interaktion Baseline mFARS-Wert x Zeit, verwendet. Fehler innerhalb eines Individuums werden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert. Für den Fall, dass das MMRM-Modell mit einer unstrukturierten Kovarianzstruktur nicht konvergiert, wird die Toeplitz-Kovarianzstruktur für die Early-Start vs. Delayed-Start Analyse verwendet. Der LS-Mittelwert der Differenz zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, wird zusammen mit einem 95 %-KI geschätzt. Das Hedges' g für die Woche 144 wurde auf Grundlage der LS-Mittelwertdifferenzen berechnet.</p> <p>Zusätzlich wurde der Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) als Delayed-Start vs. Early-Start Analyse durchgeführt. Das diskrete Responsekriterium für die Delayed-Start vs. Early-Start Analyse beträgt dabei $\geq 7,0$ Punkte auf der mFARS, da die gesamte Beobachtungsdauer der Studienteilnehmer für diese Analyse 3,7 Jahre beträgt. (48 Wochen RCT + 4 Wochen Übergang + 144 Wochen OLE = 196 Wochen = 3,7 Jahre). $3,7 \text{ Jahre} \times 1,9 \text{ Punkte pro Jahr} = 7,0 \text{ Punkte}$.</p> <p><i>Propensity Score Matching Analyse</i></p> <p>Die Methodik der Propensity Score Matching Analyse befindet sich in Abschnitt 4.2.5.6. Die Analyse wird an dieser Stelle supportiv dargestellt.</p>
MOXIe OLE	Die Erhebung des Endpunktes erfolgte während der MOXIe OLE Analog zu Studie MOXIe Teil 2 an Tag 1 und Woche 24 der Extensionsphase sowie nachfolgend im Abstand von 24 Wochen bis Woche 144.
<p>FA: Friedreich-Ataxie; FARSn: Neurologische Friedreich Ataxia Rating Scale; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mFARS: Modified Friedreich Ataxia Rating Scale; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; OLE: Open Label Extension; RCT: Randomized Controlled Trial</p>	

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitsschwere“, gemessen anhand mFARS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

Im Anschluss an die Studie MOXIE Teil 2 wurde der Endpunkt „Krankheitsschwere“ während der einarmigen, offenen Extensionsstudie MOXIE OLE weiterhin für die ITT-Population erhoben. Patient*innen blieben während dieser Studie gegenüber der Behandlung, die sie während der vorangegangenen Studie MOXIE Teil 2 erhalten haben, verblindet. Dies macht eine Auswertung des Endpunktes über beide Studienabschnitte mittels Delayed-Start vs. Early-Start Analyse (Vorangegangene Placebo- vs. Omaveloxolon-Behandlung) ohne Beeinträchtigung des Verzerrungspotentials möglich.

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

Krankheitsschwere (mFARS) – Analyse kontinuierlicher Daten

Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“ der ITT-Population, gemessen anhand der mFARS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt mFARS ^a	Gesamtskalenwert der mFARS	
	Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51
Baseline		
n	52	51
Mittelwert (SD)	37,94 (10,767)	40,84 (10,149)
Woche 48		
n	50	42
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE) 95 %-KI	0,84 (0,605) -0,36; 2,05	-1,08 (0,647) -2,37; 0,20
LS-Mean Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert	-1,93 (0,895) -3,70; -0,15 0,0342	
Hedges' g ^a 95 %-KI	-0,44 -0,86; -0,03	
<p>a: Die LS-Mean Differenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und das Hedges'g wurden mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der Kovariate „Baseline mFARS-Wert“ sowie der festen kategorialen Faktoren: Behandlungsgruppe, Zeit (Woche 4 bis Woche 48), Studienzentrum, Vorliegen eines Pes cavus, Interaktion Behandlungsgruppe x Zeit und Interaktion Baseline mFARS-Wert x Zeit. Intraindividuelle Fehler wurden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert.</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mFARS: modified Friedreich Ataxia Rating Scale; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>		

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“ der ITT-Population, gemessen anhand der mFARS aus RCT+OLE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt mFARS	Gesamtskalenwert der mFARS	
	Delayed-Start Omaveloxolon N = 52	Early-Start Omaveloxolon N = 51
Baseline		
n	52	51
Mittelwert (SD)	37,94 (10,767)	40,84 (10,149)

Erhebungszeitpunkt mFARS	Gesamtskalenwert der mFARS	
	Delayed-Start Omaveloxolon N = 52	Early-Start Omaveloxolon N = 51
Woche 144		
n	21	20
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE) 95 %-KI	5,56 (0,958) 3,67; 7,44	3,35 (0,976) 1,43; 5,27
LS-Mean Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert	-2,21 (1,367) -4,90; 0,48 0,1069	
Hedges' g ^a 95 %-KI	-0,49 -1,12; 0,13	
<p>a: Die LS-Mean Differenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und das Hedges'g wurden mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der Kovariate „Baseline mFARS-Wert“ sowie der festen kategorialen Faktoren: Behandlungsgruppe, Zeit (Woche 4 bis Woche 48), Studienzentrum, Vorliegen eines Pes cavus, Interaktion Behandlungsgruppe x Zeit und Interaktion Baseline mFARS-Wert x Zeit. Intraindividuelle Fehler wurden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert.</p> <p>Das MMRM-Modell verwendet eine Toeplitz-Kovarianzstruktur.</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mFARS: modified Friedreich Ataxia Rating Scale; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>		

Die mFARS zur Erhebung der Krankheitsschwere und entsprechend dem Krankheitsfortschritt der FA ist der zentrale Endpunkt zur Einschätzung des Behandlungseffekts von Omaveloxolon. Die durchschnittlichen mFARS-Werte zur Baseline und zu Woche 48 sind für die ITT-Population in Tabelle 4-18 dargestellt. Darüber hinaus sind die Daten der Extensionsstudie (MOXie OLE) zu Woche 144 für die Early-Start- und die Delayed-Start-Population in Tabelle 4-19 dargestellt.

Für die ITT-Population betrug der durchschnittliche mFARS-Wert zur Baseline im Omaveloxolon-Arm 40,84 (SD = 10,149) und im Kontrollarm 37,94 (SD = 10,767). Zu Woche 48 verringerte sich der mFARS-Wert unter der Behandlung mit Omaveloxolon um durchschnittlich 1,08 Punkte (SE = 0,647; 95 %-KI = [-2,37; 0,20]), das entspricht einer klinischen Verbesserung. Unter der Behandlung mit Placebo erhöhte sich der mFARS-Wert im Mittel um 0,84 Punkte (SE = 0,605; 95 %-KI = [-0,36; 2,05]), was wiederum einer Verschlechterung entspricht. Damit zeigten die mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen nach 48 Wochen im Vergleich zur Baseline mit einer LS-Mean Differenz von -1,93 Punkten (SE = 0,895; 95 %-KI = [-3,70; -0,15]; p = 0,0342) einen statistisch signifikant geringeren Krankheitsprogress im Vergleich zum Kontrollarm. Die Verlaufswerte sind in Abbildung 4-5 dargestellt. Das Hedges'g lag bei -0,44 (95 %-KI = [-0,86; -0,03]).

In Woche 144 der MOXie OLE erhöhte sich der mFARS-Wert für die durchgängig mit Omaveloxolon therapierte Population (Early-Start Omaveloxolon) um durchschnittliche

3,35 Punkte (SE = 0,976; 95 %-KI = [1,43; 5,27]) im Vergleich zur Baseline. Der mFARS-Wert erhöhte sich für die auf Omaveloxolon umgestellte Population (Delayed-Start Omaveloxolon) im Mittel um 5,56 Punkte (SE = 0,958; 95 %-KI = [3,67; 7,44]). Die Delayed-Start vs. Early-Start Analyse zwischen den beiden Behandlungsarmen zeigte mit einer LS-Mean Differenz von -2,21 Punkten (SE = 1,367; 95 %-KI = [-4,90; 0,48]; $p = 0,1069$), dass die bereits länger mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen eine numerisch geringere Progression aufzeigen. Das Hedges'g lag bei -0,49 Punkten (95 %-KI = [-1,12; 0,13]). Der positive Behandlungseffekt durch den frühen Therapiebeginn mit Omaveloxolon bleibt entsprechend erhalten und wird von der 1 Jahr später beginnenden Omaveloxolon Therapiegruppe nicht mehr aufgeholt.

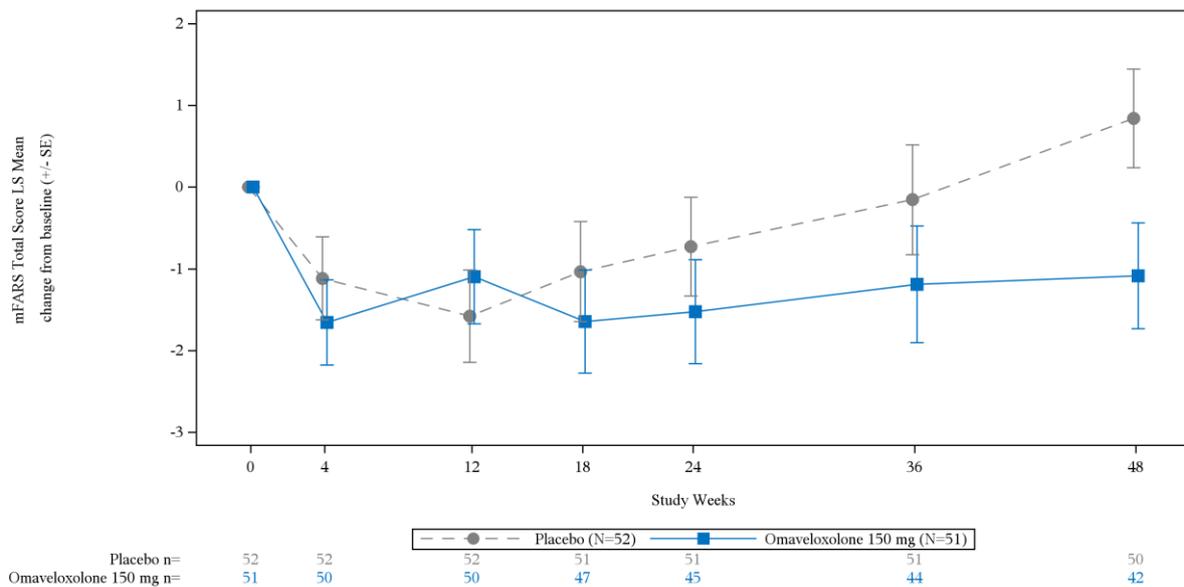


Abbildung 4-5: Verlaufskurve für die durchschnittliche absolute Veränderung in der mFARS im Vergleich zur Baseline der ITT-Population aus der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

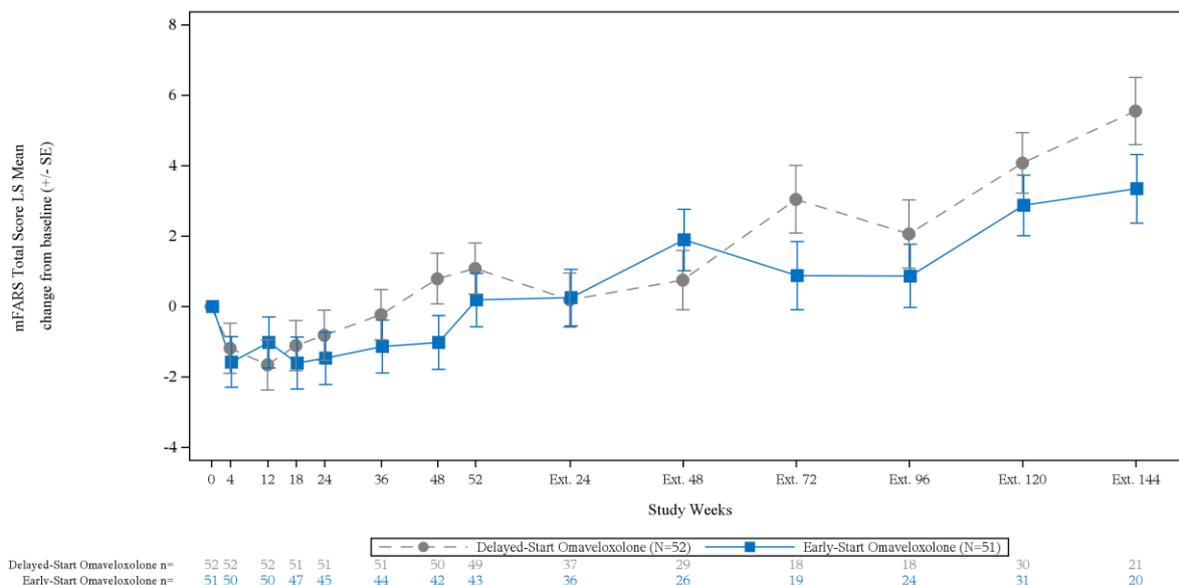


Abbildung 4-6: Verlaufskurve für die durchschnittliche absolute Veränderung in der mFARS im Vergleich zur Baseline der ITT-Population aus der OLE-Phase mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“ der FAS-Population, gemessen anhand der mFARS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt mFARS ^a	Gesamtskalenwert der mFARS	
	Placebo N = 42	Omaveloxolon N = 40
Baseline		
n	42	40
Mittelwert (SD)	38,77 (11,026)	40,94 (10,393)
Woche 48		
n	41	34
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE)	0,85 (0,640)	-1,55 (0,689)
95 %-KI	-0,43; 2,13	-2,93; -0,18
LS-Mean Differenz (SE) ^a	-2,40 (0,956)	
95 %-KI	-4,31; -0,50	
p-Wert	0,0141	
Hedges' g ^a	-0,57	
95 %-KI	-1,03; -0,10	
<p>a: Die LS-Mean Differenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und das Hedges' g wurden mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der Kovariate „Baseline mFARS-Wert“ sowie der festen kategorialen Faktoren: Behandlungsgruppe, Zeit (Woche 4 bis Woche 48), Studienzentrum, Vorliegen eines Pes cavus, Interaktion Behandlungsgruppe x Zeit und Interaktion Baseline mFARS-Wert x Zeit. Intraindividuelle Fehler wurden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert.</p> <p>Die FAS-Population umfasst alle Patient*innen ohne Pes cavus, die mindestens eine Erhebung nach der</p>		

Erhebungszeitpunkt mFARS ^a	Gesamtskalenwert der mFARS	
	Placebo N = 42	Omaveloxolon N = 40
Baseline haben.		
Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mFARS: modified Friedreich Ataxia Rating Scale; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler		

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“ der FAS-Population, gemessen anhand der mFARS aus RCT+OLE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt mFARS	Gesamtskalenwert der mFARS	
	Delayed-Start Omaveloxolon N = 42	Early-Start Omaveloxolon N = 40
Baseline		
n	42	40
Mittelwert (SD)	38,77 (11,026)	40,94 (10,393)
Woche 144		
n	15	17
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE) 95 %-KI	5,60 (1,058) 3,52; 7,68	3,02 (1,006) 1,04; 5,00
LS-Mean Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert	-2,58 (1,468) -5,47; 0,31 0,0796	
Hedges' g ^a 95 %-KI	-0,60 -1,31; 0,10	
<p>a: Die LS-Mean Differenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und das Hedges' g wurden mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der Kovariate „Baseline mFARS-Wert“ sowie der festen kategorialen Faktoren: Behandlungsgruppe, Zeit (Woche 4 bis Woche 48), Studienzentrum, Vorliegen eines Pes cavus, Interaktion Behandlungsgruppe x Zeit und Interaktion Baseline mFARS-Wert x Zeit. Intraindividuelle Fehler wurden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert.</p> <p>Das MMRM-Modell verwendet eine Toeplitz-Kovarianzstruktur.</p> <p>Die FAS-Population umfasst alle Patient*innen ohne Pes cavus, die mindestens eine Erhebung nach der Baseline haben.</p> <p>Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mFARS: modified Friedreich Ataxia Rating Scale; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>		

Die a priori definierte FAS-Population schließt alle Patient*innen aus, welche an der Fußdeformität Pes cavus leiden (19,4 % der ITT). Diese Fußdeformität kann insbesondere in den Subskalen „Lower Limb Coordination“ und „Upright Stability“ zu methodischen Problemen bei der Erhebung des mFARS führen, welche das Ergebnis verzerren können. Für

eine unverzerrte Einschätzung des Behandlungseffekts werden daher die aussagekräftigeren Ergebnisse der FAS-Population zusätzlich nachfolgend gezeigt. Die durchschnittlichen mFARS-Werte zur Baseline und zu Woche 48 sind für die FAS-Population in Tabelle 4-20 dargestellt. Darüber hinaus sind die Daten der Extensionsstudie (MOXIE OLE) zu Woche 144 für die Early-Start- und die Delayed-Start-Population in Tabelle 4-21 dargestellt.

Für die FAS-Population betrug der durchschnittliche mFARS-Wert zur Baseline im Omaveloxolon-Arm 40,94 (SD = 10,393) und im Kontrollarm 38,77 (SD = 11,026). Zu Woche 48 verringerte sich der mFARS-Wert unter der Behandlung mit Omaveloxolon um durchschnittlich 1,55 Punkte (SE = 0,689; 95 %-KI = -2,93; -0,18), was einer klinischen Verbesserung entspricht. Unter der Behandlung mit Placebo erhöhte sich der mFARS-Wert im Mittel um 0,85 Punkte (SE = 0,640; 95 %-KI = [0,43; 2,13]), was einer klinischen Verschlechterung entspricht. Damit zeigten die mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen nach 48 Wochen im Vergleich zur Baseline mit einer LS-Mean Differenz von -2,40 Punkten (SE = 0,956; 95 %-KI = [-4,31; -0,50]; $p = 0,0141$) einen statistisch signifikant geringeren Krankheitsprogress im Vergleich zum Kontrollarm. Das Hedges'g lag bei -0,57 (95 %-KI = [-1,03; -0,10]).

In Woche 144 der MOXIE OLE erhöhte sich der mFARS-Wert für die durchgängig mit Omaveloxolon therapierte Population (Early-Start Omaveloxolon) um durchschnittliche 3,02 Punkte (SE = 1,006; 95 %-KI = [1,04; 5,00]) im Vergleich zur Baseline. Der mFARS-Wert erhöhte sich für die auf Omaveloxolon umgestellte Population (Delayed-Start Omaveloxolon) im Mittel um 5,60 Punkte (SE = 1,058; 95 %-KI = [3,52; 7,68]). Die Delayed-Start vs. Early-Start Analyse zwischen den beiden Behandlungsarmen zeigte mit einer LS-Mean Differenz von -2,58 Punkten (SE = 1,468; 95 %-KI = [-5,47; 0,31]; $p = 0,0796$), dass die bereits länger mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen eine numerisch geringere Progression aufzeigen. Das Hedges'g lag bei -0,60 Punkten (95 %-KI = [-1,31; 0,10]).

Patient*innen, welche die Studie MOXIE Teil 2 in der Placebo-Gruppe durchliefen (Delayed-Start), konnten trotz anschließender Umstellung auf Omaveloxolon den erreichten Behandlungseffekt der kontinuierlich mit Omaveloxolon therapierten Patient*innen (Early-Start) über den gesamten Studienzeitraum der MOXIE OLE (144 Wochen) nicht aufholen (s. Abbildung 4-6) (6).

Verlaufswerte der dargestellten Analysen sowie die Ergebnisse in den mFARS-Subskalen (Bulbar Function, Upper Limb Coordination, Lower Limb Coordination, Upright Stability) inklusive der entsprechenden Abbildungen sind in Anhang 4-G dargestellt.

Krankheitsschwere (mFARS) – Propensity Score Matching Analyse

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“, gemessen anhand der mFARS aus Propensity Matching Analyse mit RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt mFARS ^a	MOXie Extension Population ^c N = 136			Matched FA-COMS Population ^d N = 136			MOXie Extension vs. Matched FA-COMS ^b	
	n	MW (SD)	CFB LS-Mean (SE)	n	MW (SD)	CFB LS-Mean (SE)	LS-Mean Differenz (SE)	p-Wert
MOXie OLE Propensity Matching Analyse (Primary Pooled Population^e)								
Baseline	136	42,223 (12,6019)	-	136	41,030 (16,1017)	-	-	-
Jahr 1	133	-	0,015 (0,5556)	108	-	2,113 (0,5909)	-2,098 (0,8115)	0,0101
Jahr 2	102	-	1,179 (0,5949)	103	-	4,584 (0,5930)	-3,405 (0,8401)	<0,0001
Jahr 3	77	-	3,004 (0,6638)	83	-	6,611 (0,6459)	-3,607 (0,9263)	0,0001

a: Die mFARS-Erhebungen, welche am nächsten zu Jahr 1, 2 und 3 nach der Baseline-Erhebung lagen, wurden als Erhebungen zum jeweiligen Jahr angenommen (5).
 b: Die LS-Mean Differenz (inklusive p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt. Hierbei wurden die Kovariaten Behandlungsgruppe, mFARS-Ausgangswert, Erhebungszeitpunkt sowie die Interaktionsterme Erhebungszeitpunkt x Ausgangswert und Behandlungsgruppe x Erhebungszeitpunkt berücksichtigt. Die Eignung des Modells wurde mittels eingeschränkter maximaler Wahrscheinlichkeit mit einer Toeplitz Kovarianzstruktur demonstriert (unter der Annahme, dass die Varianzen zu jedem Zeitpunkt unterschiedlich sind und dass Messungen, die zeitlich näher beieinander liegen, stärker korreliert sind als solche, die weiter auseinander liegen).
 c: Die MOXie Extension Population entspricht der gepoolten Population aus Omav-Omav- und Placebo-Omav-Population.
 d: Die Matched FA-COMS Population entspricht der Population des FA-COMS Datasets, welche in einem 1:1-Verhältnis mithilfe des Propensity Score Matchings der MOXie Extension als adäquate Vergleichskohorte zugeordnet wurde.
 e: Die Primary Pooled Population setzt sich zusammen aus der MOXie Extension und der Matched FA-COMS Population.
 Abkürzungen: CFB: Change from Baseline; FA-COMS: Friedreich Ataxia Clinical Outcome Measures Study; LS: Least Squares; mFARS: modified Friedreich Ataxia Rating Scale; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Die durchschnittlichen mFARS-Werte sind zur Baseline sowie für das erste, zweite und dritte Jahr für die MOXIE Extension Population und die Matched FA-COMS Population (welche gemeinsam die Primary Pooled Population bilden) in Tabelle 4-22 dargestellt.

Wie in 4.2.5.6 beschrieben, handelt es sich bei der Propensity Score Matching Analyse der Krankheitsschwere um einen indirekten Vergleich der MOXIE Extension Population mit der natürlichen Verlaufskohorte aus der FA-COM Studie zum natürlichen Langzeitverlauf der FA (5).

In der MOXIE Extension Population betrug der durchschnittliche mFARS-Wert zur Baseline 42,223 (SD = 12,6019) und in der Matched FA-COMS Population 41,030 (SD = 16,1017). Nach drei Jahren Behandlung mit Omaveloxolon in der MOXIE Extension Population lag die durchschnittliche Veränderung in der mFARS bei 3,004 Punkten (SD = 0,6638) im Vergleich zur Baseline. In der natürlichen Verlaufskohorte (=Matched FA-COMS Population) betrug die durchschnittliche absolute Veränderung in der mFARS 6,611 Punkte (SD = 0,6459) im Vergleich zur Baseline. Damit zeigte sich unter der Behandlung mit Omaveloxolon mit einer LS-Mean Differenz von -2,098 Punkten (SE = 0,8115; $p = 0,0101$) nach einem Jahr, von -3,405 Punkten (SE = 0,8401; $p < 0,0001$) nach zwei Jahren und von -3,607 Punkten (SE = 0,9263; $p = 0,001$) nach drei Jahren eine konstante, statistisch signifikant geringere Progression im Vergleich zu der natürlichen Verlaufskohorte.

Die Ergebnisse der Propensity Score Matching Analyse zeigen, dass eine Omaveloxolon-Behandlung den Fortschritt der Erkrankung in Patient*innen mit FA in klinisch bedeutsamem Ausmaß verlangsamen kann und bestätigt so die Ergebnisse der Studie MOXIE Teil 2. Auf Grund des langsamen Krankheitsfortschritts profitieren die Patient*innen durch eine frühe Initiierung der Therapie über einen langen Behandlungszeitraum von dem positiven Behandlungseffekt von Omaveloxolon.

Krankheitsschwere (mFARS) – Responderanalyse

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“, gemessen anhand des Anteils an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt (≥ 1,9 Punkte/ Jahr) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt mFARS ^a	Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51	Omaveloxolon vs. Placebo ^b			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
MOXie Teil 2 (ITT)						
Woche 48 ^c	21/50 (42,0 %)	12/42 (28,6 %)	0,68 [0,37; 1,22]	0,56 [0,23; 1,33]	-0,13 [-0,33; 0,06]	0,1943
MOXie Teil 2 (FAS)						
Woche 48 ^c	18/41 (43,9 %)	7/34 (20,6 %)	0,47 [0,22; 0,99]	0,33 [0,12; 0,93]	-0,23 [-0,44; -0,03]	0,0464
<p>a: Fehlende Werte für einzelne FARS-Elemente wurden mithilfe der Last Observation Carried Forward-Methode imputiert. Fehlende Werte für eine gesamte FARS-Subskala oder mFARS-Erhebung wurden nicht imputiert.</p> <p>b: Für das Risiko werden die zweiseitigen exakten 95 %-KI angegeben. Der p-Wert wurde mithilfe des linksseitigen Fisher’s Exact Test bestimmt.</p> <p>c: Das Responsekriterium für die RCT entspricht 1,9 Punkten auf der mFARS, da die Studiendauer von 48 Wochen als näherungsweise 1 Jahr angenommen wird.</p> <p>Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mFARS: modified Friedreich Ataxia Rating Scale; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p>						

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“, gemessen anhand des Anteils an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) aus RCT+OLE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt mFARS	Delayed-Start Omaveloxolon N = 42	Early-Start Omaveloxolone N = 40	Early-Start vs. Delayed-Start			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
MOXIe OLE (ITT)						
Woche 144 ^a	9/21 (42,9 %)	4/20 (20,0 %)	0,47 [0,18; 1,26]	0,34 [0,08; 1,37]	-0,23 [-0,50; 0,05]	0,1344
MOXIe OLE (FAS)						
Woche 144 ^a	7/15 (46,7 %)	3/17 (17,6 %)	0,38 [0,12; 1,21]	0,24 [0,05; 1,22]	-0,29 [-0,60; 0,02]	0,1006
<p>Die FAS-Population umfasst alle Patient*innen ohne Pes cavus, die mindestens eine Erhebung nach der Baseline haben.</p> <p>a: Das Responsekriterium für die Delayed-Start vs. Early-Start Analyse beträgt $\geq 7,0$ Punkte auf der mFARS, da die gesamte Beobachtungsdauer der Studienteilnehmer für diese Analyse 3,7 Jahre beträgt. (48 Wochen RCT + 4 Wochen Übergang + 144 Wochen OLE = 196 Wochen = 3,7 Jahre). $3,7 \text{ Jahre} \times 1,9 \text{ Punkte pro Jahr} = 7,0 \text{ Punkte}$.</p> <p>Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mFARS: modified Friedreich Ataxia Rating Scale; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; OLE: Open Label Extension; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomized Controlled Trial</p>						

Auf Basis einer umfassenden natürlichen Verlaufskohorte lässt sich der kontinuierliche Krankheitsfortschritt der FA quantifizieren: Gemessen am mFARS-Score schreiten die körperlichen und motorischen Einschränkungen um durchschnittlich 1,9 Punkte pro Jahr voran (12). Eine Verlangsamung dieses natürlichen Krankheitsfortschritts ist entsprechend ein patientenrelevantes therapeutisches Ziel. Eine Responderanalyse zum Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) in der mFARS ist in Tabelle 4-23 zu Woche 48 für die ITT-Population und das FAS (MOXIe Teil 2) dargestellt. Für die Early-Start vs. Delayed-Start Analyse wurde ein analoges Response-Kriterium von 7 Punkten zu Woche 144 bestimmt, die Ergebnisse sind für die ITT-Population und die FAS-Population in Tabelle 4-24 dargestellt. Die a priori definierte FAS-Population schließt alle Patient*innen aus, welche an der Fußdeformität Pes cavus leiden (19,4 % der ITT). Diese Fußdeformität kann insbesondere in den Subskalen „Lower Limb Coordination“ und „Upright Stability“ zu methodischen Problemen bei der Erhebung des mFARS führen, welche das Ergebnis verzerren können. Für eine unverzerrte Einschätzung des Behandlungseffekts werden daher die aussagekräftigeren Ergebnisse der FAS-Population zusätzlich dargestellt. Ergebnisse zugunsten von Omaveloxolon zeigen sich durch eine Verringerung des Anteils an Patient*innen mit einer im Kontrollarm zu erwartenden natürlichen Progression um 1,9 Punkte.

In der ITT-Population betrug der Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) zu Woche 48 im Omaveloxolon-Arm 28,6 %, während diese im Kontrollarm bei 42,0 % lag. Hier liegt ein numerischer Vorteil im Omaveloxolon-Arm vor (RR = 0,68; 95 %-KI = [0,37; 1,22], p = 0,1943).

In der FAS-Population betrug der Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) zu Woche 48 im Omaveloxolon-Arm 20,6 % und 43,9 % im Kontrollarm. Der durchschnittliche natürliche Progress von FA-Patient*innen wird somit bei 79,4 % der Betroffenen unter Omaveloxolon-Behandlung nicht erreicht. Das relative Risiko lag hier bei 0,47 (95 %-KI = [0,22; 0,99], p = 0,0464) und ist statistisch signifikant. Patient*innen mit FA erfahren somit unter Omaveloxolon-Behandlung eine signifikante und klinisch bedeutsame Verlangsamung der Krankheitsprogression.

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

In der FAS-Population betrug der Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) zu Woche 144 der Early-Start Gruppe 17,6 % und 46,7 % in der Delayed-Start Gruppe. Das relative Risiko lag hier bei 0,38 (95 %-KI = [0,12; 1,21], p = 0,1006). Sowohl für die ITT-Population als auch die FAS-Population konnte bestätigt werden, dass Patient*innen, welche die Studie MOXIe Teil 2 in der Placebo-Gruppe durchliefen (Delayed-Start), trotz anschließender Umstellung auf Omaveloxolon den erreichten Behandlungseffekt der kontinuierlich mit Omaveloxolon therapierten Patient*innen

(Early-Start) über den gesamten Studienzeitraum der MOXie OLE (144 Wochen) nicht aufholen konnten, während der initiale Behandlungseffekt erhalten blieb.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.1.2 Einschränkung in Alltagsaktivitäten (FA-ADL) – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts „Einschränkung in Alltagsaktivitäten“, gemessen anhand FA-ADL

Studie	Operationalisierung
MOXie Teil 2	<p>In der Studie MOXie Teil 2 wurde der Endpunkt „Einschränkung in Alltagsaktivitäten“ mithilfe des krankheitsspezifischen Fragebogens Friedreich Ataxia – Activities of Daily Living (FA-ADL) erfasst. Der Endpunkt wurde operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der Einschränkung in Alltagsaktivitäten im Vergleich zur Baseline gemessen anhand FA-ADL, sowie als - Anteil der Patient*innen mit einer durchschnittlichen oder schnelleren Einschränkung in Alltagsaktivitäten ($\geq 0,4$ Punkte/ Jahr) <p>Mit dem Fragebogen werden Häufigkeit und Schweregrad der bedeutsamsten Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben bei Patient*innen mit FA erfasst. Der Fragebogen enthält 9 Items (Sprache, Schlucken, Essen schneiden und Handhabung von Utensilien, Ankleiden, Persönliche Hygiene, Stürze, Gehen, Qualität der Sitzposition und Blasenfunktion), anhand derer die Patient*innen selbst ihre Einschränkungen im alltäglichen Leben beurteilen. Dabei wird jede Frage mit Werten von 0 Punkten (keine Einschränkung) bis 4 Punkten (größtmögliche Einschränkung) beantwortet. Der Gesamtscore addiert sich aus den Subscores der einzelnen Items. Die Gesamtskala des FA-ADL reicht entsprechend von 0 bis einschließlich 36 Punkten. Höhere Punktzahlen weisen dabei auf eine stärker ausgeprägte Symptomatik hin.</p> <p>In der vorliegenden Studie erfolgte die Erhebung des FA-ADL durch einen geschulten Prüfarzt, wobei darauf geachtet wurde, dass zu allen Erhebungszeitpunkten möglichst derselbe Prüfarzt die Untersuchung vornahm. Die Erhebung erfolgte während der Studie zum Screening (in einem Zeitfenster von Tag -60 bis Tag -1 vor dem Tag der ersten Verabreichung des Studienmedikaments), an Woche 24, 36 und 48 (jeweils in einem Zeitfenster von ± 3 Tagen).</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basiert auf den Daten der ITT-Population des finalen Datenschnitts. Wird ein Teil der Items des Fragebogens nicht beantwortet, wird der gesamte FA-ADL-Wert als fehlend interpretiert. Die Gesamtscores und die Rücklaufquoten des Fragebogens werden dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><i>Veränderung der Einschränkung in Alltagsaktivitäten im Vergleich zur Baseline anhand FA-ADL</i></p> <p>Baseline ist definiert als Mittelwert der Messungen zum Screening und an Tag 1.</p> <p>Zur Auswertung der Veränderung des FA-ADL-Scores zur Baseline wurde eine MMRM-Analyse durchgeführt. Der Vergleich von Omaveloxolon mit dem Kontrollarm wurde anhand der Differenz der adjustierten Mittelwerte und des 95 %-KI für die Differenz der Veränderungen zur Baseline bis Woche 48 geschätzt (3).</p> <p>Es werden sowohl für den Kontrollarm als auch für den Behandlungsarm die Anzahl der Patient*innen (N), der Mittelwert inklusive Standardabweichung, die Veränderung des Mittelwerts zur Baseline zu Woche 48 und die LS-Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen dargestellt. Außerdem wird der p-Wert inklusive 95 %-KI und das Hedges' g dargestellt.</p> <p><i>Anteil Patient*innen mit einer durchschnittlichen oder schnelleren Einschränkung in Alltagsaktivitäten ($\geq 0,4$ Punkte/ Jahr)</i></p> <p>Der durchschnittliche jährliche Progress bei Patient*innen mit FA liegt bei 0,4 Punkten auf der FA-ADL-Skala (12). Das Verlangsamen dieses Progresses, d. h. ein Hinauszögern der Verschlechterung im FA-ADL-Score einer FA-Patient*in ist ein entscheidendes und patientenrelevantes Therapieziel in dieser Indikation. Um eine Verbesserung in der Krankheitsprogression unter Omaveloxolon-Behandlung im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung zu untersuchen, wurde deshalb zudem eine Responderanalyse zum Anteil der Patient*innen durchgeführt, welche sich innerhalb der kontrollierten Phase von etwa einem Jahr nicht um $\geq 0,4$ Punkte in ihrem FA-ADL-Score verschlechtert hatten. Das Responsekriterium für die RCT entspricht somit 0,4 Punkte im FA-ADL-Score, da die Studiendauer von 48 Wochen als näherungsweise 1 Jahr angenommen wird.</p> <p>Für den Anteil der Patient*innen mit einer durchschnittlichen oder schnelleren Einschränkung in Alltagsaktivitäten ($\geq 0,4$ Punkte/ Jahr) gemessen anhand des FA-ADL wird zu Woche 48 der Anteil der Patient*innen mit Ereignis (n), die Gesamtanzahl der Patient*innen (N) und der entsprechende Anteil dargestellt. Zudem wird das Relative Risiko, das Odds Ratio und die Absolute Risiko Reduktion inklusive der 95 %-KI dargestellt. Der p-Wert wurde mittels exaktem Test nach Fischer berechnet.</p> <p>Diese Responderanalyse wurde analog auch als Delayed-Start vs. Early-Start Analyse durchgeführt.</p> <p><i>Early-Start vs. Delayed-Start Analyse</i></p> <p>Die Early-Start-Gruppe umfasst die randomisierten Patient*innen, die in der Studie MOXie Teil 2 Omaveloxolon erhalten haben und die Behandlung bis zum Ende der Studie MOXie OLE fortgeführt haben. Die Delayed-Start-Gruppe wiederum umfasst alle Patient*innen, die während der initialen RCT-Phase auf die Behandlung mit Placebo randomisiert wurden und anschließend mit Start der OLE-Phase die Behandlung mit Omaveloxolon begonnen haben. Um das Fortschreiten der Erkrankung innerhalb der Studienpopulation zu beurteilen, wurde der Anteil der Patient*innen mit einer durchschnittlichen oder schnelleren Einschränkung in Alltagsaktivitäten ($\geq 0,4$ Punkte/ Jahr) gemessen anhand des FA-ADL bestimmt. Das Responsekriterium beträgt hier $\geq 1,5$ Punkte im FA-ADL-Gesamtskalenwert, da die gesamte Beobachtungsdauer der Studienteilnehmer für diese Analyse 3,7 Jahre beträgt. (48 Wochen RCT + 4 Wochen Übergang + 144 Wochen OLE = 196 Wochen = 3,7 Jahre). $3,7 \text{ Jahre} \times 0,4 \text{ Punkte pro Jahr} = 1,5 \text{ Punkte}$.</p> <p>Für den Anteil der Patient*innen mit einer durchschnittlichen oder schnelleren Einschränkung in Alltagsaktivitäten ($\geq 0,4$ Punkte/ Jahr) gemessen anhand des FA-ADL wird zu Woche 144 der Anteil der Patient*innen mit Ereignis (n), die Gesamtanzahl der Patient*innen (N) und der entsprechende Anteil dargestellt. Zudem wird das Relative Risiko, das Odds Ratio und die Absolute Risikoreduktion inklusive der 95 %-KI dargestellt. Der p-Wert wurde mittels exaktem Test nach Fischer berechnet.</p>

Studie	Operationalisierung
MOXIe OLE	Die Erhebung des Endpunktes erfolgte während der MOXIe OLE analog zu Studie MOXIe Teil 2 an Tag 1 und Woche 24 der Extensionsphase sowie nachfolgend im Abstand von 24 Wochen bis Woche 144.
FA: Friedreich-Ataxie; FA-ADL: Friedreich Ataxia – Activities of Daily Living; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; OLE: Open Label Extension; RCT: Randomized Controlled Trial.	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Einschränkung in Alltagsaktivitäten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Die Beschreibung des Endpunkts „Einschränkung in Alltagsaktivitäten“ ist transparent dargestellt und es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet, sodass keine anderen

Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunkts bedingen würden. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als gering eingestuft.

Im Anschluss an die Studie MOXIE Teil 2 wurde der Endpunkt „Einschränkung in Alltagsaktivitäten“ während der einarmigen, offenen Extensionsstudie MOXIE OLE weiterhin für die ITT-Population erhoben. Patient*innen blieben während dieser Studie gegenüber der Behandlung, die sie während der vorangegangenen Studie MOXIE Teil 2 erhalten haben, verblindet. Dies macht eine Auswertung des Endpunktes über beide Studienabschnitte mittels Delayed-Start vs. Early-Start Analyse (Vorangegangene Placebo- vs. Omaveloxolon-Behandlung) ohne Beeinträchtigung des Verzerrungspotentials möglich.

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

Tabelle 4-27: Rücklaufquoten für die Erhebung des Endpunktes „Einschränkung in Alltagsaktivitäten“, gemessen anhand FA-ADL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt FA-ADL	Placebo n (%)	Omaveloxolon n (%)
MOXIE Teil 2 (ITT)		
Baseline	52 (100 %)	51 (100 %)
Woche 48	51 (98,1 %)	44 (86,3 %)
Abkürzungen: FA-ADL: Friedreich Ataxia – Activities of Daily Living; ITT: Intention to treat; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt		

Über den gesamten Verlauf der Studie MOXIE Teil 2 lagen die Rücklaufquoten für die Erhebung des Instrumentes FA-ADL über 70 %. Von einem negativen Einfluss der Rücklaufquoten auf die Ergebnissicherheit dieses Endpunktes ist somit nicht auszugehen.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Einschränkung in Alltagsaktivitäten“, gemessen anhand FA-ADL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt FA-ADL ^a	Gesamtskalenwert des FA-ADL	
	Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51
Baseline		
n	52	51
Mittelwert (SD)	9,85 (4,716)	11,03 (4,486)
Woche 48		
n	51	44
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE) 95 %-KI	1,05 (0,393) 0,27; 1,84	0,28 (0,421) -0,56; 1,12
LS-Mean Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert	-0,78 (0,582) -1,93; 0,38 0,1865	
Hedges' g ^a 95 %-KI	-0,27 -0,67; 0,14	
<p>a: Die LS-Mean Differenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und das Hedges' g wurden mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der Kovariate Baseline FA-ADL-Wert sowie der festen kategorialen Faktoren: Behandlungsgruppe, Zeit (Woche 24 bis Woche 48), Studienzentrum, Vorliegen eines Pes cavus, Interaktion Behandlungsgruppe x Zeit und Interaktion Baseline mFARS-Wert x Zeit. Intraindividuelle Fehler wurden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert.</p> <p>Abkürzungen: FA-ADL: Friedreich Ataxia – Activities of Daily Living; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>		

Einschränkung in Alltagsaktivitäten (FA-ADL) – Responderanalyse

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Einschränkung in Alltagsaktivitäten“, gemessen anhand FA-ADL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anteil Patient*innen mit einer durchschnittlichen oder schnelleren Einschränkung in Alltagsaktivitäten (≥ 0,4 Punkte/ Jahr) im FA-ADL-Gesamtskalenwert

Statistik	Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51	Omaveloxolon vs. Placebo			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
MOXie Teil 2 (ITT)						
Woche 48	33/51 (64,7)	23/44 (52,3)	0,81 [0,57; 1,15]	0,60 [0,27; 1,37]	-0,12 [-0,32; 0,07]	0,2348
<p>Cochran-Mantel-Haenszel-bereinigte OR und RR wurden unter Berücksichtigung des Pes cavus-Status berechnet.</p> <p>a: Das Responsekriterium für die RCT entspricht somit 0,4 Punkten im FA-ADL-Score, da die Studiendauer von 48 Wochen als näherungsweise 1 Jahr angenommen wird.</p> <p>Abkürzungen: ARR: Absolute Risiko Reduktion; FA-ADL: Friedreich Ataxia – Activities of Daily Living; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p>						

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Einschränkung in Alltagsaktivitäten“, gemessen anhand FA-ADL aus RCT+OLE mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anteil Patient*innen mit einer durchschnittlichen oder schnelleren Einschränkung in Alltagsaktivitäten (≥ 0,4 Punkte/ Jahr) im FA-ADL-Gesamtskalenwert

Statistik	Delayed-Start Omaveloxolon N = 42	Early-Start Omaveloxolon N = 40	Omaveloxolon vs. Placebo			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
MOXIe OLE (ITT)						
Woche 144 ^a	20/27 (74,1)	17/28 (60,7)	0,83 [0,57; 1,20]	0,56 [0,18; 1,78]	-0,13 [-0,38; 0,11]	0,3257
<p>Cochran-Mantel-Haenszel-bereinigte OR und RR wurden unter Berücksichtigung des Pes cavus-Status berechnet.</p> <p>a: Das Responsekriterium für die Delayed-Start vs. Early-Start Analyse beträgt ≥ 1,5 Punkte im FA-ADL-Gesamtskalenwert, da die gesamte Beobachtungsdauer der Studienteilnehmer für diese Analyse 3,7 Jahre beträgt. (48 Wochen RCT + 4 Wochen Übergang + 144 Wochen OLE = 196 Wochen = 3,7 Jahre). 3,7 Jahre x 0,4 Punkte pro Jahr = 1,5 Punkte.</p> <p>Abkürzungen: ARR: Absolute Risiko Reduktion; FA-ADL: Friedreich Ataxia – Activities of Daily Living; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p>						

In Tabelle 4-28 sind die durchschnittlichen FA-ADL-Werte zur Baseline sowie die Veränderung zur Woche 48 für die ITT-Population dargestellt. Analog zu der Quantifizierung der mFARS anhand der jährlichen natürlichen Krankheitsprogression, wurde eine Responderanalyse für den FA-ADL anhand der jährlichen natürlichen Progression durchgeführt. Dieser Schwellenwert liegt für den FA-ADL-Gesamtskalenwert bei 0,4 Punkten. Der Anteil der Patient*innen mit einer durchschnittlichen oder schnelleren Einschränkung in Alltagsaktivitäten mit $\geq 0,4$ Punkten im FA-ADL-Gesamtskalenwert zu Woche 48 ist in Tabelle 4-29 und zu Woche 144 (MOXIE OLE) in Tabelle 4-30 dargestellt.

In der ITT-Population betrug der durchschnittliche FA-ADL-Skalenwert zur Baseline im Omaveloxolon-Arm 11,03 (SD = 4,486) und im Kontrollarm 9,85 (SD = 4,716). Zu Woche 48 verschlechterte (=erhöhte) sich der FA-ADL-Skalenwert im Omaveloxolon-Arm um 0,28 Punkte (SD = 0,421; 95 %-KI = [-0,56; 1,12]) und im Kontrollarm um 1,05 Punkte (SD = 0,393; 95 %-KI = [0,27; 1,84]). Damit zeigte sich nach 48 Wochen unter der Behandlung mit Omaveloxolon im Vergleich zum Kontrollarm mit einer LS-Mean Differenz von -0,78 Punkten (SE = 0,582; 95 %-KI = [-1,93; 0,38]; $p = 0,1865$) eine numerisch geringere Verschlechterung als im Kontrollarm. Das Hedges' g lag bei -0,27 (95 %-KI = [-0,67; 0,14]).

Zum Ende der kontrollierten Phase in Woche 48 wurde eine durchschnittliche oder schnellere Einschränkung in Alltagsaktivitäten mit $\geq 0,4$ Punkten/ Jahr im FA-ADL-Gesamtskalenwert bei 23 Patient*innen (52,3 %) der Omaveloxolon-Gruppe und 33 Patient*innen (64,7 %) der Kontrollgruppe nachgewiesen, mit einem adjustierten relativen Risiko von 0,81 (95 %-KI = [0,57; 1,15]; $p = 0,2348$), woraus sich ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Omaveloxolon ergibt. Der Anteil Patient*innen mit einer durchschnittlichen oder schnelleren Einschränkung in Alltagsaktivitäten ($\geq 0,4$ Punkte/ Jahr) im FA-ADL-Gesamtskalenwert lag zu Woche 144 für die durchgehend mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen bei 17 (60,7 %) und für die später mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen bei 20 (74,1 %). Das daraus resultierende relative Risiko lag bei 0,83 (95 %-KI = [0,57; 1,20]; $p = 0,3257$). Der numerische Vorteil einer Omaveloxolon-Behandlung bleibt entsprechend erhalten und wird durch eine später begonnene Therapie nicht wieder aufgeholt.

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.1.3 Patientenberichteter Gesundheitszustand (PGI-C) – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts „Patientenberichteter Gesundheitszustand“, gemessen anhand des PGI-C

Studie	Operationalisierung
MOXIe Teil 2	<p>In der Studie MOXIe Teil 2 ist wurde der Endpunkt „Patientenberichteter Gesundheitszustand“ mithilfe des etablierten Patient Global Impression of Change (PGI-C) erhoben und operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patientenberichtetes Therapieansprechen anhand des PGI-C, und als - Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung im Gesundheitszustand/ unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand/ Verschlechterung im Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C <p>Dafür bewerteten die Patient*innen selbst die folgende Aussage anhand der dargestellten Skala: „Seit Beginn der Studienbehandlung hat sich mein Gesamtzustand sehr verbessert (1), stark verbessert (2), ein wenig verbessert (3), unverändert (4), wenig schlechter (5), viel schlechter (6) und sehr viel schlechter (7)“.</p> <p>Die Patient*innen füllten das Instrument im Anschluss an die mFARS-Erhebung oder die Clinical Global Impression of Change (CGI-C) Erhebung in Woche 12, 24, 36 und 48 (jeweils in einem Zeitfenster von ±3 Tagen) aus.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basiert auf den Daten der ITT-Population des finalen Datenschnitts.</p> <p><i>Patientenberichtetes Therapieansprechen anhand des PGI-C</i></p> <p>Zur primären Analyse des PGI-C wurde die Verteilung der Ansprechraten zwischen dem Omaveloxolon-Arm und dem Kontrollarm zu Woche 48 mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert, mit Behandlungsgruppe und Standort als Kovariaten und dem PGI-C Wert in Woche 48 als Ergebnis. Fehlende Daten wurden durch multiple Imputationen auf Grundlage des Behandlungsarms, des Studienzentrums und des Vorhandenseins eines Pes cavus imputiert.</p> <p>Es werden jeweils für beide Studienarme die Anzahl der Patient*innen (N), der Mittelwert inklusive Standardabweichung, der Median sowie für den Vergleich der Studienarme der p-Wert inklusive 95 %-KI und der Hedges' g dargestellt. Zusätzlich werden die Rücklaufquoten des Instruments gezeigt.</p> <p><i>Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung im Gesundheitszustand/ unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand/ Verschlechterung im Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C</i></p> <p>Für den Anteil der Patient*innen mit einer klinisch relevanten Verbesserung im Gesundheitszustand (<4 Punkte)/ unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand (≤4 Punkte)/ Verschlechterung im Gesundheitszustand (>4 Punkte) im PGI-C wird zu Woche 48 der Anteil der Patient*innen mit Ereignis (n), die Gesamtanzahl der Patient*innen (N) und der entsprechende Anteil dargestellt. Zudem wird das relative Risiko, das Odds Ratio und die Absolute Risikoreduktion inklusive der 95 %-KI dargestellt. Der p-Wert wurde mittels exaktem Test nach Fischer berechnet.</p>
MOXIe OLE	Der Endpunkt wurde während der MOXIe OLE erhoben, ist jedoch nicht als Delayed-Start-vs. Early-Start Analyse operationalisierbar.

Studie	Operationalisierung
	ANCOVA: Kovarianzanalyse; CGI-C: Clinical Global Impression of Change; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; mFARS: Modified Friedreich Ataxia Rating Scale; PGI-C: Patient Global Impression of Change

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Patientenberichteter Gesundheitszustand“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

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

Tabelle 4-33: Rücklaufquoten für die Erhebung des Endpunktes „Patientenberichteter Gesundheitszustand“, gemessen anhand des PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt PGI-C	Placebo n (%)	Omaveloxolon n (%)
MOXie Teil 2 (ITT)		
Woche 48	51 (98,1 %)	44 (86,3 %)
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PGI-C: Patient Global Impression of Change		

Über den gesamten Verlauf der Studie MOXie Teil 2 lagen die Rücklaufquoten für die Erhebung des Instrumentes PGI-C über 70 %. Von einem negativen Einfluss der Rücklaufquoten auf die Ergebnissicherheit dieses Endpunktes ist somit nicht auszugehen.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Patientenberichteter Gesundheitszustand“, gemessen anhand des PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt PGI-C ^a	Skalenwert PGI-C	
	Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51
Woche 48		
n	51	44
LS Mean Change (SE) 95 %-KI	4,47 (0,229) 4,02; 4,92	3,91 (0,241) 3,44; 4,38
LS-Mean Differenz (SE) ^b 95 %-KI p-Wert	-0,56 (0,254) -1,06; -0,06 0,0282	
Hedges' g ^b 95 %-KI	-0,45 -0,86; -0,04	
<p>a: Fehlende Werte wurden auf Basis der Faktoren Behandlungsgruppe, Studienzentrum und Vorliegen eines Pes cavus multipel imputiert.</p> <p>b: Die LS-Mean Differenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Hedges' g wurden mithilfe einer Varianzanalyse bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Faktoren: Behandlungsgruppe, Studienzentrum und Vorliegen eines Pes cavus.</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PGI-C: Patient Global Impression of Change; SE: Standardfehler</p>		

In Tabelle 4-34 ist die durchschnittliche Veränderung zur Baseline zur Woche 48 für die ITT-Population dargestellt. Die Patient*innen schätzen ihren Gesundheitszustand selbst zu Woche 48 im Vergleich zum eigens empfundenen Gesundheitszustand zu Studienbeginn ein. Entsprechend wird der PGI-C nicht zur Baseline erhoben. Ein Behandlungseffekt zugunsten von Omaveloxolon zeigt sich durch einen geringeren Skalenwert.

In der ITT-Population betrug der durchschnittliche LS Mean Change des PGI-C-Werts zur Woche 48 im Omaveloxolon-Arm 3,91 (SE = 0,241; 95 %-KI = [3,44; 4,38]) und im Kontrollarm 4,2 (SE = 0,229; 95 %-KI = [4,02; 4,92]). Die Patient*innen schätzten ihren Gesundheitszustand mittels PGI-C nach Behandlung mit Omaveloxolon signifikant besser ein als in der Kontrollgruppe, mit einer LS-Mean Differenz von -0,56 (SE = 0,254; 95 %-KI = [-1,06; -0,06]; p = 0,0282). Das Hedges' g lag bei -0,45 (95 %-KI = [-0,86; -0,04]).

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Patientenberichteter Gesundheitszustand“, gemessen anhand des Anteils an Patient*innen mit einer Veränderung im PGI-C Skalenwert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung im Gesundheitszustand/ unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand/ Verschlechterung im Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C

Statistik	Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51	Omaveloxolon vs. Placebo			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
Woche 48						
Anteil der Patient*innen mit Verbesserung im Gesundheitszustand	13/51 (25,5)	19/44 (43,2)	1,69 [0,95; 3,01]	2,22 [0,93; 5,29]	0,18 [-0,01; 0,37]	0,0754
Anteil der Patient*innen unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand	28/51 (54,9)	31/44 (70,5)	1,28 [0,94; 1,75]	1,94 [0,83; 4,53]	0,16 [-0,04; 0,35]	0,1223
Anteil der Patient*innen mit Verschlechterung im Gesundheitszustand	23/51 (45,1)	13/44 (29,5)	0,66 [0,38; 1,14]	0,52 [0,22; 1,20]	-0,16 [-0,35; 0,04]	0,1345
Cochran-Mantel-Haenszel-bereinigte OR und RR wurden unter Berücksichtigung des Pes cavus-Status berechnet.						
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; OR: Odds Ratio; PGI-C: Patient Global Impression of Change ; RR: Relatives Risiko						

In Tabelle 4-35 sind die Anteile der Patient*innen mit einer klinisch relevanten Verbesserung/ Verbesserung und stabilem Zustand/ Verschlechterung im PGI-C-Wert zur Woche 48 für die ITT-Population dargestellt.

Insgesamt 19 mit Omaveloxolon behandelte Patient*innen (43,2 %) gaben eine klinisch relevante Verbesserung im PGI-C-Wert an, die Anzahl der Patient*innen innerhalb des Kontrollarms lag bei 13 (25,5 %). Das relative Risiko zwischen den beiden Behandlungen liegt dabei bei 1,69 (95 %-KI = [0,95; 3,01]; $p = 0,0754$). Es zeigte sich bei 31 Patient*innen (70,5 %) unter Omaveloxolon-Behandlung und bei 28 Patient*innen (54,9 %) unter Placebo-Behandlung eine Verbesserung oder ein stabiler Gesundheitszustand im PGI-C. Das relative Risiko betrug dabei 1,28 (95 %-KI = [0,94; 1,75]; $p = 0,1223$). Eine klinisch relevante Verschlechterung im PGI-C-Wert zeigten unter der Behandlung mit Omaveloxolon zur Woche 48 insgesamt 13 Patient*innen (29,5 %) und im Kontrollarms 23 Patient*innen (45,1 %). Das relative Risiko lag bei 0,66 (95 %-KI = [0,38; 1,14]; $p = 0,1345$).

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.1.4 Klinisch erhobener Gesundheitszustand (CGI-C) – RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts „Klinisch erhobener Gesundheitszustand“, gemessen anhand des CGI-C

Studie	Operationalisierung
MOXIe Teil 2	Der CGI-C wurde operationalisiert als

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> - Klinisches Therapieansprechen anhand Clinical Global Impression of Change (CGI-C) - Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung im Gesundheitszustand/ unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand/ Verschlechterung im Gesundheitszustand gemessen anhand des CGI-C <p>Der CGI-C ist eine Fremdbeurteilungsskala zur Bewertung durch den Studienarzt, der die globale Veränderung des klinischen Gesamteindrucks des Studienteilnehmers misst.</p> <p>Auf Basis des CGI-C wird der klinische Gesamteindruck des Studienteilnehmers durch den Studienarzt zu einem bestimmten Zeitpunkt im Vergleich zu Studienbeginn gemessen. Die Bewertung des Schweregrads im Vergleich zu Studienbeginn (vor Gabe der Studienmedikation) erfolgt auf einer Sieben-Punkteskala (1=sehr starke Verbesserung, 2=starke Verbesserung, 3=geringe Verbesserung, 4=keine Veränderung, 5=geringe Verschlechterung, 6=starke Verschlechterung, 7=sehr starke Verschlechterung). Eine globale Einschätzung des Zustandes eines Studienteilnehmers kann mit dem CGI-C jederzeit durchgeführt werden (46).</p> <p>Während der Studie MOXIe Teil 2 wurde der CGI-C durch den Prüfarzt zur Woche 12, 24, 36, und 48 (jeweils in einem Zeitfenster von ± 3 Tagen) erhoben. Die Analyse des Endpunkts basiert auf den Daten der ITT-Population des finalen Datenschnitts.</p> <p><i>Klinisches Therapieansprechen anhand des CGI-C</i></p> <p>Zur primären Analyse des CGI-C wurde die Anzahl der Patient*innen in jeder Kategorie pro Studienarm summiert und anschließend die Verteilung der Ansprechraten in der Omaveloxolon- und der Kontrollgruppe in Woche 48 mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert, mit Behandlungsgruppe und Standort als Kovariaten und dem CGI-C Wert in Woche 48 als Ergebnis. Fehlende Daten wurden durch multiple Imputationen auf Grundlage des Behandlungsarms, des Studienzentrums und des Vorhandenseins eines Pes cavus imputiert (3).</p> <p>Es werden jeweils für beide Studienarme die Anzahl der Patient*innen (N), der Mittelwert inklusive Standardabweichung, der Median sowie für den Vergleich der Studienarme der p-Wert inklusive 95 %-KI und der Hedges' g dargestellt. Zusätzlich werden die Rücklaufquoten des Instruments gezeigt.</p> <p><i>Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung im Gesundheitszustand/ unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand/ Verschlechterung im Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C</i></p> <p>Für den Anteil der Patient*innen mit einer klinisch relevanten Verbesserung im Gesundheitszustand (<4 Punkte)/ unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand (≤ 4 Punkte)/ Verschlechterung im Gesundheitszustand (>4 Punkte) im CGI-C wird zu Woche 48 der Anteil der Patient*innen mit Ereignis (n), die Gesamtanzahl der Patient*innen (N) und der entsprechende Anteil dargestellt. Zudem wird das relative Risiko, das Odds Ratio und die Absolute Risikoreduktion inklusive der 95 %-KI dargestellt. Der p-Wert wurde mittels exaktem Test nach Fischer berechnet.</p>
MOXIe OLE	Der Endpunkt wurde während der MOXIe OLE erhoben, ist jedoch nicht als Delayed-Start-vs. Early-Start Analyse operationalisierbar.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; CGI-C: Clinical Global Impression of Change, ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall	

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Klinisch erhobener Gesundheitszustand“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie MOXIe Teil 2 erfolgte die Erhebung des etablierten CGI C durch den verblindeten Prüfarzt. Die Ergebnisse des Endpunkts wurden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

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

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

Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für die Erhebung des Endpunktes „Klinisch erhobener Gesundheitszustand“, gemessen anhand des CGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt CGI-C	Placebo n (%)	Omaveloxolon n (%)
MOXie Teil 2 (ITT)		
Woche 48	50 (96,2 %)	44 (86,3 %)
Abkürzungen: CGI-C: Clinical Global Impression of Change; ITT: Intention to treat; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt		

Über den gesamten Verlauf der Studie MOXie Teil 2 lagen die Rücklaufquoten für die Erhebung des Instrumentes PGI-C über 70 %. Von einem negativen Einfluss der Rücklaufquoten auf die Ergebnissicherheit dieses Endpunktes ist somit nicht auszugehen.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch erhobener Gesundheitszustand“, gemessen anhand des CGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt CGI-C ^a	Skalenwert CGI-C	
	Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51
Woche 48		
n	50	44
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE) 95 %-KI	4,18 (0,177) 3,84; 4,53	3,90 (0,175) 3,56; 4,25
LS-Mean Differenz (SE) ^b 95 %-KI p-Wert	-0,28 (0,187) -0,65; 0,09 0,1328	
Hedges' g ^b 95 %-KI	-0,31 -0,72; 0,10	
<p>a: Fehlende Werte wurden auf Basis der Faktoren Behandlungsgruppe Studienzentrum und Vorliegen eines Pes cavus multipel imputiert.</p> <p>b: Die LS-Mean Differenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und der Hedges'g wurden mithilfe einer Varianzanalyse bestimmt, unter Berücksichtigung der festen kategorialen Faktoren: Behandlungsgruppe, Studienzentrum und Vorliegen eines Pes cavus.</p> <p>Abkürzungen: CGI-C: Clinical Global Impression of Change; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; RCT: Randomized Controlled Trial; SE: Standardfehler</p>		

In Tabelle 4-39 sind die Ergebnisse zum CGI-C zu Woche 48 für die ITT-Population dargestellt. Ein Behandlungseffekt zugunsten von Omaveloxolon zeigt sich durch einen geringeren Skalenwert, d. h. einen durch den Prüfarzt attestierten verbesserten Gesundheitszustand.

In der ITT-Population betrug der durchschnittliche CGI-C-Wert zu Woche 48 im Omaveloxolon-Arm 3,90 (SE = 0,175; 95 %-KI = [3,56; 4,25]) und im Kontrollarm 4,18 (SE = 0,177; 95 %-KI = [3,84; 4,53]). Damit zeigte sich nach 48 Wochen unter der Behandlung mit Omaveloxolon im Vergleich zum Kontrollarm eine numerische Überlegenheit mit einer LS-Mean Differenz von -0,28 (SE = 0,187; 95 %-KI = [-0,65; 0,09], p = 0,1328). Das Hedges'g lag bei -0,31 (95 %-KI = [-0,72; 0,10]).

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Klinisch erhobener Gesundheitszustand“, gemessen anhand des Anteils an Patient*innen mit einer Veränderung im CGI-C Skalenwert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung im Gesundheitszustand/ unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand/ Verschlechterung im Gesundheitszustand gemessen anhand des CGI-C

Statistik	Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51	Omaveloxolon vs. Placebo			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
Woche 48						
Anteil der Patient*innen mit Verbesserung im Gesundheitszustand	15/50 (30,0)	18/44 (40,9)	1,36 [0,79; 2,36]	1,62 [0,69; 3,81]	0,11 [-0,08; 0,30]	0,2709
Anteil der Patient*innen mit unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand	33/50 (66,0)	34/44 (77,3)	1,17 [0,91; 1,51]	1,76 [0,70; 4,41]	0,11 [-0,07; 0,29]	0,2241
Anteil der Patient*innen mit Verschlechterung im Gesundheitszustand	17/50 (34,0)	10/44 (22,7)	0,67 [0,34; 1,30]	0,57 [0,23; 1,42]	-0,11 [-0,29; 0,07]	0,2348
Cochran-Mantel-Haenszel-bereinigte OR und RR wurden unter Berücksichtigung des Pes cavus-Status berechnet.						
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CGI-C: Clinical Global Impression of Change; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko						

Die Anteile der Patient*innen mit einer klinisch relevanten Verbesserung/ Verbesserung und stabilem Zustand/ Verschlechterung im CGI-C-Wert zur Woche 48 sind für die ITT-Population in Tabelle 4-40 dargestellt.

In der Omaveloxolon-Gruppe zeigten insgesamt 18 Patient*innen (40,9 %) eine klinisch relevante Verbesserung im CGI-C-Wert zu Woche 48, die Anzahl der Patient*innen innerhalb des Kontrollarms lag bei 15 (30,0 %). Das adjustierte relative Risiko zwischen den beiden Behandlungsarmen lag dabei bei 1,36 (95 %-KI = [0,79; 2,36]; $p = 0,2709$). Es zeigte sich bei 34 Patient*innen (77,3 %) unter Omaveloxolon-Behandlung und bei 33 Patient*innen (66,0 %) unter Placebo-Behandlung eine Verbesserung oder ein unveränderter Gesundheitszustand im CGI-C. Das relative Risiko betrug dabei 1,17 (95 %-KI = [0,91; 1,51]; $p = 0,2241$). Eine klinisch relevante Verschlechterung im CGI-C-Wert zeigten unter der Behandlung mit Omaveloxolon zur Woche 48 insgesamt 10 Patient*innen (22,7 %). Dieser Wert lag innerhalb des Kontrollarms bei 17 (34,0 %) Patient*innen, woraus ein relatives Risiko von 0,67 (95 %-KI = [0,34; 1,30]; $p = 0,2348$) zwischen den Behandlungsarmen resultiert.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Responderanalysen zum CGI-C konsistent einen numerischen Vorteil für die Behandlung mit Omaveloxolon.

Verlaufswerte der dargestellten Analysen zum Endpunkt Klinisch erhobener Gesundheitszustand (CGI-C) inklusive der entsprechenden Abbildungen sind in Anhang 4-G dargestellt.

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts „Feinmotorik der oberen Gliedmaßen“, gemessen anhand des 9-Hole Peg Tests

Studie	Operationalisierung
MOXIe Teil 2	<p>In der Studie MOXIe Teil 2 wurde der Wirksamkeitsendpunkt „Feinmotorik der oberen Gliedmaßen“ operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der Feinmotorik der oberen Gliedmaßen in Woche 48, gemessen anhand 9-Hole Peg Test (9-HPT). <p>Der 9-HPT wurde in der Studie MOXIe Teil 2 zur Baseline sowie zu Woche 24 und 48 erhoben. Beim 9-HPT handelt es sich um eine quantitative Messung der Funktion der oberen Extremitäten (Arme und Hände), bei dem sowohl die dominante als auch die nicht-dominante Hand in 2 aufeinander folgenden Versuchen zweimal getestet werden (2 aufeinanderfolgende Versuche mit der dominanten Hand, unmittelbar gefolgt von 2 aufeinanderfolgenden Versuchen mit der nicht-dominanten Hand).</p> <p>Der Test besteht darin, dass die Patient*innen im Sitzen an einem Tisch 9 Stifte (Pegs) aus einem genormten Behälter aufnehmen und in die 9 Löcher eines Bretts stecken und diese anschließend nacheinander wieder herausnehmen und in den Behälter zurücklegen (50). Es wird dabei die Zeit gemessen, die benötigt wird, um den Test durchzuführen.</p> <p>Der durchschnittliche Zeitwert für jede Hand wird für die Analyse mit den folgenden Methoden transformiert, um eine Normalverteilung der Daten zu ermöglichen: Die Anzahl der Pegs pro Sekunde jeder Hand wird berechnet, indem die neun gesetzte Pegs ins Verhältnis zu der für den Test benötigten Zeit gesetzt werden ($\emptyset\text{Zeitwert}=9/\text{Durchschnittszeit}$). Anschließend wird der reziproke Wert ($1/\emptyset\text{Zeitwert}$) gebildet (3, 78).</p> <p><i>Veränderung der Feinmotorik der oberen Gliedmaßen in Woche 48, gemessen anhand 9-Hole Peg Test (9-HPT)</i></p> <p>Die Analyse des Endpunkts basiert auf den Daten der ITT-Population des finalen Datenschnitts. Baseline ist definiert als Mittelwert der Messungen zum Screening und an Tag 1. Fehlende Daten wurden nicht imputiert.</p> <p>Es werden sowohl für den Behandlungsarm als auch für den Kontrollarm die Anzahl der Patient*innen (N), der mittlere reziproke Zeitwert inklusive Standardabweichung, die Veränderung des mittleren reziproken Zeitwerts zur Baseline und die LS-Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen, inklusive Hedges'g, dargestellt.</p> <p>Die Veränderung zur Baseline des reziproken Zeitwertes wurde für die Patient*innen, die mit Omaveloxolon behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo in Woche 48 mittels Mixed Models Repeated Measures (MMRM) Analyse ermittelt.</p>
MOXIe OLE	Der Endpunkt wurde während der MOXIe OLE erhoben, ist jedoch nicht als Delayed-Start-vs. Early-Start Analyse operationalisierbar.
9-HPT: 9-Hole Peg Test; ITT: Intention to treat; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Models Repeated Measures.	

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Feinmotorik der oberen Gliedmaßen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem 9-Hole Peg Test handelt es sich um ein standardisiertes, etabliertes Instrument zur Erhebung der feinmotorischen Handfunktion insbesondere bei Patient*innen mit neurologischen Krankheitsbildern (50). Zudem handelt es sich um eine objektive Erhebung, die nicht durch subjektive Einflüsse beeinflusst werden kann. Die Patient*innen und die Prüfarzte sind bei der Erhebung verblindet.

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

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

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Feinmotorik der oberen Gliedmaßen“, gemessen anhand des 9-Hole Peg Test (Dominante Hand) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt 9-Hole Peg Test	Gemessene Zeit des 9-Hole Peg Test	
	Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51
Baseline		
n	52	51
Mittelwert (SD)	0,0227 (0,00758)	0,0229 (0,00770)

Erhebungszeitpunkt 9-Hole Peg Test	Gemessene Zeit des 9-Hole Peg Test	
	Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51
Woche 48		
n	51	44
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE) 95 %-KI	-0,0007 (0,00045) -0,0016; 0,0002	-0,0002 (0,00048) -0,0011; 0,0008
LS-Mean Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert	0,0005 (0,00066) -0,0008; 0,0018 0,4223	
Hedges' g ^a 95 %-KI	0,1623 -0,2417; 0,5662	
<p>a: Die LS-Mean Differenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und das Hedges'g wurden mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der Kovariate Baseline Reziproke der Durchschnittszeit der Dominanten Hand sowie der festen kategorialen Faktoren: Behandlungsgruppe, Zeit (Woche 24 bis Woche 48), Studienzentrum, Vorliegen eines Pes cavus, Interaktion Behandlungsgruppe x Zeit und Interaktion Baseline Reziproke der Durchschnittszeit der Dominanten Hand x Zeit. Intraindividuelle Fehler wurden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert.</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>		

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Feinmotorik der oberen Gliedmaßen“, gemessen anhand des 9-Hole Peg Test (Nicht-Dominante Hand) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt 9-Hole Peg Test	Gemessene Zeit des 9-Hole Peg Test	
	Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51
Baseline		
n	52	51
Mittelwert (SD)	0,0204 (0,00699)	0,0205 (0,00797)
Woche 48		
n	51	44
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE) 95 %-KI	-0,0002 (0,00053) -0,0013; 0,0008	-0,0010 (0,00056) -0,0022; 0,0001
LS-Mean Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert	-0,0008 (0,00078) -0,0024; 0,0007 0,2976	
Hedges' g ^a 95 %-KI	-0,2108 -0,6152; 0,1936	
<p>a: Die LS-Mean Differenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und das Hedges'g wurden mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der Kovariate Baseline Reziproke der Durchschnittszeit der Nicht-Dominanten Hand sowie der festen kategorialen Faktoren: Behandlungsgruppe, Zeit (Woche 24 bis Woche 48),</p>		

Erhebungszeitpunkt 9-Hole Peg Test	Gemessene Zeit des 9-Hole Peg Test	
	Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51
Studienzentrum, Vorliegen eines Pes cavus, Interaktion Behandlungsgruppe x Zeit und Interaktion Baseline Reziproke der Durchschnittszeit der Nicht-Dominanten Hand x Zeit. Intraindividuelle Fehler wurden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert.		
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler		

Die Ergebnisse im 9-HPT werden sowohl für die dominante Hand (Tabelle 4-43) als auch für die nicht dominante Hand (Tabelle 4-44) dargestellt. Es werden durchschnittliche Werte im 9-HPT für beide Hände jeweils zur Baseline und die Veränderung zur Baseline zu Woche 48 dargestellt.

In der ITT-Population betrug der durchschnittliche reziproke Zeitwert im 9-HPT zur Baseline im Omaveloxolon-Arm für die dominante Hand 0,0229 (SD = 0,00770) und für die nicht-dominante Hand 0,0205 (SD = 0,00797). Im Kontrollarm betrug der durchschnittliche reziproke Zeitwert für die dominante Hand 0,0227 (SD = 0,00758) und für die nicht-dominante Hand 0,0204 (SD = 0,00699).

Zu Woche 48 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die dominante Hand zeigte sich unter der Behandlung mit Omaveloxolon nach 48 Wochen im Vergleich zum Kontrollarm ein Behandlungsunterschied von 0,0005 (SE = 0,00066; 95 %-KI = [-0,0008; 0,0018]; $p = 0,4223$), für die nicht dominante Hand -0,0008 (SE = 0,00078; 95 %-KI = [-0,0024; 0,0007]).

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.1.6 Beinfunktion (25 Foot Timed Walk Test) – RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts „Beinfunktion“, gemessen anhand 25-Foot Timed Walk Test

Studie	Operationalisierung
MOXIe Teil 2	<p>In der Studie MOXIe Teil 2 wurde der Endpunkt „Beinfunktion“ anhand des etablierten 25-Foot Timed Walk Test erhoben und operationalisiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der Beinfunktion anhand 25-Foot Timed Walk Test. <p>Dabei wurden die Patient*innen zu einem klar markierten Startpunkt der markierten 7,6 m langen Strecke geleitet und anschließend die Zeit erfasst, die benötigt wurde, um die Strecke so schnell, jedoch auch so sicher, wie möglich zu laufen. Längere Laufzeiten spiegeln eine stärkere Beeinträchtigung der Gehfähigkeit bzw. Beinfunktion wider. Den Patient*innen war es bei der Durchführung des Tests erlaubt, bei Bedarf Hilfsmittel (z. B. Gehhilfen, Rollatoren) zu benutzen. Wurde bei der ersten Erhebung ein Hilfsmittel verwendet, wurde es auch bei allen weiteren Erhebungen genutzt.</p> <p><i>Veränderung der Beinfunktion anhand 25-Foot Timed Walk Test</i></p> <p>Die Analyse des Endpunkts basiert auf den Daten der ITT-Population des finalen Datenschnitts. Baseline ist definiert als Mittelwert der Messungen zum Screening und an Tag 1. Fehlende Daten wurden nicht imputiert.</p> <p>In der Studie MOXIe Teil 2 wurde die durchschnittliche Zeit für die Bewältigung der 25-Fuß-Strecke deskriptiv zur Baseline zusammengefasst. Die durchschnittliche Veränderung der Werte im Vergleich zur Baseline wurde ebenfalls für jeden Behandlungsarm zur Woche 48 zusammengefasst. Die reziproken Zeit-Werte sowie die Fuß/Sekunde-Werte wurden zusätzlich für die entsprechenden Zeitpunkt zusammen mit der jeweiligen Veränderung zur Baseline erfasst.</p> <p>Für die primäre Analyse des Endpunkts wurde der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Veränderung der reziproken Zeit-Werte zu Woche 48 im Vergleich zur Baseline anhand eines MMRM bestimmt (3). Des Weiteren wurde die LS-Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen, inklusive des Hedges´g berechnet.</p> <p><i>Early-Start vs. Delayed-Start Analyse</i></p> <p>Die Early-Start-Gruppe umfasst die randomisierten Patient*innen, die in der Studie MOXIe Teil 2 Omaveloxolon erhalten haben und die Behandlung bis zum Ende der Studie MOXIe OLE fortgeführt haben. Die Delayed-Start-Gruppe wiederum umfasst alle Patient*innen, die während der initialen RCT-Phase auf die Behandlung mit Placebo randomisiert wurden und anschließend mit Start der OLE-Phase die Behandlung mit Omaveloxolon begonnen haben. Für die Analyse der Daten zur Visite in Woche 144 wurde ein Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) verwendet, unter Berücksichtigung der Kovariate „Baseline Reziproke der durchschnittlichen Laufzeit“ sowie der festen kategorialen Faktoren: Behandlungsgruppe, Zeit, Studienzentrum, Vorliegen eines Pes cavus, Interaktion Behandlungsgruppe x Zeit und Interaktion Baseline Interaktion Baseline Reziproke der durchschnittlichen Laufzeit x Zeit. Fehler innerhalb eines Individuums werden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert. Für den Fall, dass das MMRM-Modell mit einer unstrukturierten Kovarianzstruktur nicht konvergiert, wird die Toeplitz-Kovarianzstruktur für die Early-Start vs. Delayed-Start Analyse verwendet. Der LS-Mittelwert der Differenz zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, wird zusammen mit einem 95 %-KI geschätzt. Das Hedges´g für die Woche 144 wurde auf Grundlage der LS-Mittelwertdifferenzen berechnet.</p>
MOXIe OLE	<p>Die Erhebung des Endpunktes erfolgte während der MOXIe OLE Analog zu Studie MOXIe Teil 2 an Tag 1 und Woche 24 der Extensionsphase sowie nachfolgend im Abstand von 24 Wochen bis Woche 144.</p>

Studie	Operationalisierung
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures, OLE: Open Label Extension, RCT: Randomized Controlled Trial.	

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Beinfunktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der 25-Foot Timed Walk Test ist ein etabliertes Verfahren zur Erhebung der Beinfunktion von Patient*innen. Die Erhebung basiert auf einer objektiven Zeitmessung. Sowohl die Patient*innen als auch die Prüfer sind bei der Erhebung verblindet.

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

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

Im Anschluss an die Studie MOXIE Teil 2 wurde der Endpunkt „Beinfunktion“ während der einarmigen, offenen Extensionsstudie MOXie OLE weiterhin für die ITT-Population erhoben. Patient*innen blieben während dieser Studie gegenüber der Behandlung, die sie während der vorangegangenen Studie MOXie Teil 2 erhalten haben, verblindet. Dies macht eine

Auswertung des Endpunktes über beide Studienabschnitte mittels Delayed-Start vs. Early-Start Analyse (Vorangegangene Placebo- vs. Omaveloxolon-Behandlung) ohne Beeinträchtigung des Verzerrungspotentials möglich.

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Beinfunktion“, gemessen anhand 25-Foot Timed Walk Test aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt T25-FWT	Reziproke gemessene Zeit des T25-FWT	
	Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51
Baseline		
n	47	45
Mittelwert (SD)	0,14 (0,063)	0,13 (0,067)
Woche 48		
n	43	37
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE) 95 %-KI	-0,02 (0,005) -0,03; -0,01	-0,02 (0,005) -0,03; -0,01
LS-Mean Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert	0,00 (0,007) -0,01; 0,02 0,5042	
Hedges' g ^a 95 %-KI	0,15 -0,29; 0,59	
<p>a: Die LS-Mean Differenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und das Hedges'g wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der Kovariate Baseline Reziproke der durchschnittlichen Laufzeit sowie der festen kategorialen Faktoren: Behandlungsgruppe, Zeit, Studienzentrum, Vorliegen eines Pes cavus, Interaktion Behandlungsgruppe x Zeit und Interaktion Baseline Reziproke der durchschnittlichen Laufzeit x Zeit. Intraindividuelle Fehler wurden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert.</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; RCT: Randomized Controlled Trial; SE: Standardfehler</p>		

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Beinfunktion“, gemessen anhand 25-Foot Timed Walk Test aus RCT+OLE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt T25-FWT	Reziproke gemessene Zeit des T25-FWT	
	Delayed-Start Omaveloxolon N = 52	Early-Start Omaveloxolon N = 51
Baseline		
n	47	45
Mittelwert (SD)	0,14 (0,063)	0,13 (0,067)

Erhebungszeitpunkt T25-FWT	Reziproke gemessene Zeit des T25-FWT	
	Delayed-Start Omaveloxolon N = 52	Early-Start Omaveloxolon N = 51
Woche 144		
n	15	16
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE) 95 %-KI	-0,04 (0,008) -0,06; -0,03	-0,05 (0,008) -0,07; -0,04
LS-Mean Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert	-0,01 (0,011) -0,03; 0,01 0,4198	
Hedges' g ^a 95 %-KI	-0,28 -0,99; 0,43	
<p>a: Die LS-Mean Differenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Das Hedges'g wurden mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der Kovariate Baseline Reziproke der durchschnittlichen Laufzeit sowie der festen kategorialen Faktoren: Behandlungsgruppe, Zeit, Studienzentrum, Vorliegen eines Pes cavus, Interaktion Behandlungsgruppe x Zeit und Interaktion Baseline Reziproke der durchschnittlichen Laufzeit x Zeit. Intraindividuelle Fehler wurden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert.</p> <p>Das MMRM-Modell verwendet eine Toeplitz-Kovarianzstruktur.</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; OLE: Open Label Extension; RCT: Randomized Controlled Trial; SE: Standardfehler</p>		

Die durchschnittlichen Werte im 25-Foot Timed Walk Test sind zur Baseline und die Änderung zur Baseline zur Woche 48 in Tabelle 4-47 und die Änderung zur Baseline zu Woche 144 (MOXie OLE) in Tabelle 4-48 dargestellt.

In der ITT-Population betrug der durchschnittliche Wert im 25-Foot Timed Walk Test zur Baseline im Omaveloxolon-Arm 0,13 (SD = 0,067) und im Kontrollarm 0,14 (SD = 0,063). Zu Woche 48 verringerte sich der Wert in beiden Gruppen um 0,02 mit einer LS-Mean Differenz von 0,00 (SE = 0,007; 95 %-KI = [-0,01; 0,02]; p = 0,5042). Entsprechend zeigte sich hier kein signifikanter Behandlungsunterschied.

In Woche 144 der MOXie OLE verringerte sich der Wert innerhalb der länger mit Omaveloxolon behandelten Patient*innengruppe zur Baseline um durchschnittlich 0,05 (SE = 0,008; 95 %-KI = [-0,07; -0,04]). Für Patient*innen, die eine kürzere Zeit mit Omaveloxolon behandelt wurden, um durchschnittlich 0,04 (SE = 0,008; 95 %-KI = [-0,06; -0,03]).

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.1.7 Häufigkeit von Stürzen – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts „Häufigkeit von Stürzen“

Studie	Operationalisierung
MOXIe Teil 2	<p>In der Studie MOXIe Teil 2 wurde ein Sturz definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Patient kommt unbeabsichtigt auf dem Boden oder einer niedrigeren Ebene zu liegen. <p>Dabei wurden in das „Falls Diary“ unter anderem das Datum und die Uhrzeit eines jeden Sturzes, der Ort des Sturzes, die dem Sturz vorangegangene Aktivität, die wahrgenommene Ursache des Sturzes, sowie eventuelle Verletzungen nach dem Sturz vermerkt. Die Probanden bekamen das „Falls Diary“ während des Screenings zur Verfügung gestellt und mussten alle Stürze zwischen Screening und der Visite in Woche 48 vermerken. Die Gesamtzahl der Stürze vor und nach der Verabreichung des Studienmedikaments wurde angegeben und die Anzahl der Stürze wurde pro 12 Wochen-Intervall (d. h. Tag 1 bis Woche 12, Woche 12 bis 24, Woche 24 bis 36 und Woche 36 bis 48) zusammengefasst und nach Anzahl der Patient*innen pro Gruppe normalisiert. Anschließend wurde die Anzahl der Stürze deskriptiv zusammengefasst.</p> <p><i>Der Patient kommt unbeabsichtigt auf dem Boden oder einer niedrigeren Ebene zu liegen</i></p> <p>Die primäre Analyse war der Vergleich der Gesamtzahl der Stürze nach der Randomisierung, zusammengefasst durch die Berechnung der Inzidenzrate von Stürzen anhand eines Poisson-Modells. Der Vergleich mit dem Kontrollarm wurde anhand des Poisson-Modells unter Einbeziehung des natürlichen Logarithmus der Studiendauer (Tage) als Korrekturfaktor geschätzt, das 95 %-KI der Inzidenzraten und der Differenz zwischen diesen Raten wurden berechnet. Fehlende Daten wurden nicht imputiert.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basiert auf den Daten der ITT-Population des finalen Datenschnitts (3).</p>
MOXIe OLE	Der Endpunkt „Häufigkeit von Stürzen“ wurde in der Studie MOXIe OLE nicht erhoben.
KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to treat.	

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Häufigkeit von Stürzen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit von Stürzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt Häufigkeit von Stürzen	Häufigkeit von Stürzen	
	Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51
Stürze von der Baseline bis Woche 48		
Mittelwert (SD)	15,00 (23,666)	11,24 (18,975)
Adjustierte Inzidenz der Stürze 95 %-KI	0,05 0,03; 0,06	0,04 0,03; 0,05
Rate Ratio (Omav/Placebo) 95 %-KI	0,82	

Erhebungszeitpunkt Häufigkeit von Stürzen	Häufigkeit von Stürzen	
	Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51
p-Wert ^a	0,50; 1,34 0,4249	
<p>a: Der p-Wert wurde anhand einer Poisson-Regression ermittelt. Dafür wurde ein log-lineares Modell unter Berücksichtigung der festen kategorialen Faktoren Behandlungsgruppe und Vorliegen eines Pes cavus sowie dem log der Behandlungsdauer in Tagen als Offset verwendet.</p> <p>Abkürzungen: N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SD: Standardabweichung</p>		

In Tabelle 4-51 ist die Häufigkeit der Stürze der Patient*innen für beide Studienarme zusammengefasst. Während des Studienzeitraums der MOXie Teil 2 war die durchschnittliche Anzahl an Stürzen im Omaveloxolon-Arm für die ITT-Population mit durchschnittlich 11,2 Stürzen (SD = 18,98) und einer adjustierten Sturzinzidenz von 0,04 (95 %-KI = [0,03; 0,05]) geringer als im Kontrollarm (15,0 Stürze (SD = 23,67; Median = 6,5), Inzidenz von 0,05 (95 %-KI = [0,03; 0,06])). Es ergibt sich ein numerischer Vorteil für die Omaveloxolon-Gruppe mit einem rate Ratio von 0,82 (95 %-KI = [0,50; 1,34]; p = 0,4249).

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.1.8 Maximale Belastbarkeit (Peak Work Maximal Exercise Test) – RCT

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts „Maximale Belastbarkeit“, gemessen anhand Peak Work Maximal Exercise Test

Studie	Operationalisierung
MOXie Teil 2	In der Studie MOXie Teil 2 wurde der Wirksamkeitsendpunkt „Maximale Belastbarkeit“ operationalisiert als: <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der maximalen Belastbarkeit zur Baseline nach 48 Wochen anhand des Peak Work Maximal Exercise Test.

Studie	Operationalisierung
	<p>Die maximale Belastbarkeit der Patient*innen wurde mithilfe von Fahrradergometrie auf einem stationären Liegerad erhoben. Der Test wurde zum Screening sowie an Tag 1, in Woche 4, 12, 18, 24, 36 und beim Follow-Up zu Studienende durchgeführt. Die Erhebung der maximalen Belastbarkeit umfasste unter anderem die maximale Belastung (W/kg). Auf die zusätzliche Darstellung weiterer erhobener Messwerte wie beispielsweise Herzfrequenz oder systolischem Blutdruck, wird im Dossier aufgrund von fehlender Patientenrelevanz verzichtet (3).</p> <p><i>Veränderung der maximalen Belastbarkeit zur Baseline nach 48 Wochen anhand des Peak Work Maximal Exercise Test</i></p> <p>Die Analyse des Endpunkts „Maximale Belastbarkeit“ beruht auf den Ergebnissen des finalen Datenschnitts der Studie MOXIe Teil 2 und basiert auf der ITT-Population. Fehlende Daten wurden nicht imputiert.</p> <p>Die Veränderung zur Baseline wird für die im Ruhezustand und nach Beendigung der maximalen Belastung gemessenen Parameter wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der maximalen Belastung zur Baseline = (Parameter bei maximaler Belastung zu Visite X - Parameter im Ruhezustand zu Visite X) - (Parameter bei maximaler Belastung zur Baseline - Parameter im Ruhezustand zur Baseline). <p>Baseline ist definiert als Mittelwert der Messungen zum Screening und an Tag 1.</p> <p>Die Veränderung der maximalen Belastbarkeit in Watt/kg (W/kg) wurde mit Hilfe eines MMRM-Modells analog zu der für den primären Wirksamkeitsendpunkt beschriebenen Methode analysiert, wobei die mFARS-Baseline durch die Baseline der maximalen Belastung als Kovariate ersetzt wurde. Der Vergleich des Omaveloxolon-Arms mit dem Kontrollarm wurde anhand der adjustierten Mittelwerte und der entsprechenden 95 %-KI für die Veränderung von Baseline bis Woche 48 ermittelt. Des Weiteren wurde die LS-Mean Differenz sowie Hedges'g berechnet.</p>
MOXIe OLE	Der Endpunkt „Maximale Belastbarkeit“ wurde in der Studie nicht erhoben.
ITT: Intention to treat; LS: Least Squares; mFARS: Modified Friedreich Ataxia Rating Scale.	

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Maximale Belastbarkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Peak Work Maximal Exercise Test mittels Fahrradergometrie ist ein etabliertes Verfahren zur Erhebung der Belastbarkeit. Es wurden ausschließlich objektive Parameter gemessen und sowohl die Patient*innen als auch die Prüfärzte waren zum Zeitpunkt der Erhebung verblindet.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT, die alle randomisierten Patient*innen umfasst, unabhängig davon, ob sie die Studienintervention erhalten haben oder nicht, sodass das ITT-Prinzip erfüllt ist.

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

Daher wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als gering eingestuft.

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Maximale Belastbarkeit“, gemessen anhand Peak Work im Maximal Exercise Test aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt Peak Work Maximal Exercise Testing	Peak Work Maximal Exercise Testing	
	Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51
Baseline		
n	52	51
Mittelwert (SD)	1,23 (0,622)	1,09 (0,576)
Woche 48		
n	49	43
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE) 95 %-KI	0,06 (0,032) 0,00; 0,13	0,04 (0,033) -0,03; 0,10
LS-Mean Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert	-0,03 (0,046) -0,12; 0,07 0,5823	
Hedges' g ^a 95 %-KI	-0,11 -0,52; 0,30	

Erhebungszeitpunkt Peak Work Maximal Exercise Testing	Peak Work Maximal Exercise Testing	
	Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51
<p>a: Die LS-Mean Differenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und das Hedges'g wurden mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der Kovariate Baseline Wert im Peak Work des Maximal Exercise-Test sowie der festen kategorialen Faktoren: Behandlungsgruppe, Zeit (Woche 4 bis Woche 48), Studienzentrum, Vorliegen eines Pes cavus, Interaktion Behandlungsgruppe x Zeit und Interaktion Baseline Peak Work Maximal Exercise-Wert x Zeit. Intraindividuelle Fehler wurden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert.</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SE: Standardfehler</p>		

In Tabelle 4-54 ist die durchschnittliche maximale Belastbarkeit gemessen im Maximal Exercise Test für die ITT-Population zur Baseline und zu Woche 48 dargestellt.

In der ITT-Population betrug die durchschnittliche maximale Belastbarkeit zur Baseline im Omaveloxolon-Arm 1,09 (SD = 0,576) und im Kontrollarm 1,23 (SD = 0,622). Zu Woche 48 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die LS-Mean Differenz lag bei -0,03 (SE = 0,046; 95 %-KI = [-0,12; 0,07]; p = 0,5823).

Verlaufswerte der dargestellten Analysen zum Endpunkt Maximale Belastbarkeit (Peak Work Maximal Exercise Test) inklusive der entsprechenden Abbildungen sind in Anhang 4-G dargestellt.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) – RCT

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, gemessen anhand des SF-36

Studie	Operationalisierung
MOXIe Teil 2	<p>In der Studie MOXIe Teil 2 wurde der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36. - Anteil der Patient*innen mit einer 15 %-Verschlechterung im SF-36 <p>Die 36 Fragen werden in die 8 Domänen „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Körperliche Schmerzen“, „Psychisches Wohlbefinden“, „Emotionale Rollenfunktion“, „Vitalität“ und „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ eingeteilt. Die Domänen werden je nach Charakteristik in zwei Summenskalen zusammengefasst. Die Physical Component Summary (PCS) bildet die physischen Aspekte ab, während die Mental Component Summary (MCS) die psychischen Aspekte darstellt. Niedrigere SF-36 Score-Werte spiegeln als Ergebnis des Fragebogens eine schlechtere Lebensqualität wider, eine positive Veränderung gegenüber dem Ausgangswert deutet hingegen auf eine Verbesserung der Lebensqualität hin.</p> <p>PCS und MCS wurden in der Studie MOXIe Teil 2 zusammenfassend zur Baseline, zur Woche 24 und 48 (jeweils in einem Zeitfenster von ± 3 Tagen) erhoben. Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Einnahme des Studienmedikaments (Omaveloxolon oder Placebo). Wenn die erstmalige Einnahme des Studienmedikaments nach dem Datum der Randomisierung erfolgt, gilt die letzte Messung vor der ersten Einnahme des Studienmedikaments als Messung an Tag 1 für die Berechnung der Baseline.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basiert auf den Daten der ITT-Population des finalen Datenschnitts.</p> <p><i>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36</i></p> <p>Die Veränderung der SF-36-Scores im Vergleich zur Baseline an Woche 48 wurde mittels eines MMRM mit den Kovariaten Baseline-Wert PCS/MCS, Behandlungsgruppe, Erhebungszeitpunkt, Interaktion Behandlungsgruppe x Erhebungszeitpunkt sowie Interaktion Baseline-Wert PCS/MCS x Erhebungszeitpunkt analysiert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde anhand der adjustierten Mittelwerte und 95 %-KI der Veränderung des SF-36-Scores zur Baseline zu Woche 48 ermittelt. Fehlende Daten wurden nicht imputiert (3). Des Weiteren wurde die LS-Mean Differenz, inklusive Hedges'g, zwischen den Behandlungsarmen berechnet.</p> <p><i>Anteil der Patient*innen mit 15 %-Verschlechterung im SF-36</i></p> <p>Der Anteil der Patient*innen mit einer 15 %-Verschlechterung (laut IQWiG-Methodenpapier 7.0 definiertes Responsekriterium (16)) wurde bestimmt.</p> <p>Für den Anteil der Patient*innen mit einer Verschlechterung von 15 % im SF-36 wird zu Woche 48 der Anteil der Patient*innen mit Ereignis (n), die Gesamtanzahl der Patient*innen (N) und der entsprechende Anteil dargestellt. Zudem wird das Relative Risiko, das Odds Ratio und die Absolute Risikoreduktion inklusive der 95 %-KI dargestellt. Der p-Wert wurde mittels exaktem Test nach Fischer berechnet.</p>
MOXIe OLE	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form-36 Health Survey.	

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

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, gemessen anhand des SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Allerdings können Patient*innen mit FA erhebliche Beeinträchtigungen im Erkennen und Einordnen von Emotionen sowohl bei sich selbst als auch bei anderen aufweisen, was vermutlich auf ihre neuropsychologischen Beeinträchtigungen zurückzuführen ist (65, 79). Dadurch kann es zu Fehleinordnungen der eigenen Lebensqualität kommen, weshalb die Ergebnisse des Endpunkts als potenziell verzerrt einzuordnen sind.

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

Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für die Erhebung des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, gemessen anhand des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt SF-36	Placebo n (%)	Omaveloxolon n (%)
MOXIe Teil 2 (ITT)		
Baseline	52 (100 %)	51 (100 %)
Woche 48	51 (98,1 %)	44 (86,3 %)
<p>Rücklaufquote: Die Rücklaufquote der Erhebung ist definiert als Verhältnis erhaltener zu erwarteter Erhebungen. Erhebungen werden von all denjenigen Patient*innen erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind.</p> <p>Abkürzungen: ITT: Intention to treat; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SF-36: Short Form-36 Health Survey.</p>		

Die Rücklaufquoten des Instrumentes SF-36 lagen über den gesamten Studienverlauf der Studie MOXie Teil 2 über 70 %. Von einem negativen Einfluss der Rücklaufquoten auf die Ergebnissicherheit dieses Endpunktes ist daher nicht auszugehen.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, gemessen anhand des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt SF-36	Gesamtskalenwert SF-36	
	Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51
Mental Component Summary		
Baseline		
n	52	51
Mittelwert (SD)	50,22 (9,224)	51,61 (9,715)
Woche 48		
n	51	44
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE) ^b 95 %-KI	-0,18 (1,039) -2,24; 1,89	-1,19 (1,118) -3,41; 1,03
LS-Mean Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert	-1,01 (1,542) -4,08; 2,05 0,5132	
Hedges' g ^a 95 %-KI	-0,13 -0,54; 0,27	
Physical Component Summary		
Baseline		
n	52	51
Mittelwert (SD)	39,62 (8,323)	36,76 (8,207)
Woche 48		
n	51	44
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE) 95 %-KI	-2,08 (0,893) -3,85; -0,30	-1,33 (0,960) -3,23; 0,58
LS-Mean Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert	0,75 (1,326) -1,89; 3,39 0,5726	
Hedges' g ^a 95 %-KI	0,11 -0,29; 0,52	

Erhebungszeitpunkt SF-36	Gesamtskalenwert SF-36	
	Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51
<p>a: Die LS-Mean Differenz (inklusive 95 %-KI und p-Wert) wurde mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der Kovariate Baseline Mental/Physical Component Summary-Wert sowie der festen kategorialen Faktoren: Behandlungsgruppe, Zeit (Woche 24 bis Woche 48), Studienzentrum, Vorliegen eines Pes cavus, Interaktion Behandlungsgruppe x Zeit und Interaktion Baseline Kovariate Baseline Mental/Physical Component Summary-Wert x Zeit. Intraindividuelle Fehler wurden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert.</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MCS: Mental Component Summary; MMRM: Mixed Model For Repeated Measures; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PCS: Physical Component Summary; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form-36 Health Survey.</p>		

Die Tabelle 4-58 zeigt die in der ITT-Population beobachteten Werte sowie die absolute Veränderung zur Baseline der beiden Subskalen Mental Component Summary (MCS) und Physical Component Summary (PCS) des SF-36 Fragebogens.

Zur Baseline betrug der MCS-Wert für den Omaveloxolon-Arm 51,61 Punkte (SD = 9,715) und im Kontrollarm 50,22 Punkte (SD = 9,224). Zu Woche 48 zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied. Der MCS-Wert verringerte sich im Omaveloxolon-Arm um 1,19 Punkte und im Kontrollarm um 0,18 Punkte. Die LS-Mean Differenz von -1,01 MCS-Punkten (SE = 1,542; 95 %-KI = [-4,08; 2,05] p = 0,5132) im Vergleich zum Kontrollarm war nicht signifikant.

Für die PCS-Subskala des SF-36 betrug der Wert im Omaveloxolon-Arm zur Baseline 36,76 Punkte (SD = 8,207) und im Kontrollarm 39,62 Punkte (SD = 8,323). Zu Woche 48 zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied. Der PCS-Wert verringerte sich im Omaveloxolon-Arm durchschnittlich um 1,33 Punkte. Im Kontrollarm reduzierte sich der PCS-Wert durchschnittlich um 2,08 Punkte. Damit zeigte sich nach 48 Wochen unter der Behandlung mit Omaveloxolon im Vergleich zum Kontrollarm kein signifikanter Behandlungsunterschied. Die LS-Mean Differenz lag bei 0,75 PCS-Punkten (SE = 1,326; 95 %-KI = [-1,89; 3,39] p = 0,5726).

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, gemessen anhand des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 15 %-Verschlechterung im SF-36

Statistik	Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51	Omaveloxolon vs. Placebo			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
Woche 48						
<i>Mental Component Summary</i>						
Anteil der Patient*innen mit 15 % Verschlechterung	3/51 (5,9)	3/44 (6,8)	1,16 [0,25; 5,42]	1,16 [0,23; 5,99]	0,01 [-0,09; 0,11]	0,8547
<i>Physical Component Summary</i>						
Anteil der Patient*innen mit 15 % Verschlechterung	4/51 (7,8)	3/44 (6,8)	0,89 [0,21; 3,71]	0,88 [0,18; 4,24]	-0,01 [-0,12; 0,09]	0,8712
Cochran-Mantel-Haenszel-bereinigte OR und RR wurden unter Berücksichtigung des Pes cavus-Status berechnet. Eine 15 % Verschlechterung wurde als Veränderung zur Baseline zu Woche 48 um $\leq -9,4$ Punkte definiert.						
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko.						

Die Anteile der Patient*innen mit einer 15 %-Verschlechterung im MCS oder PCS des SF-36 zur Woche 48 sind für die ITT-Population in Tabelle 4-59 dargestellt.

Es zeigten insgesamt zur Woche 48 3 Patient*innen (6,8 %) eine 15 %-Verschlechterung im MCS-Wert des SF-36 unter der Behandlung mit Omaveloxolon. Die Anzahl der Patient*innen innerhalb des Kontrollarms lag bei 3 Patient*innen (5,9 %). In der PCS lagen die entsprechenden Anteile bei 6,8 % und 7,8 %. In den Responderanalysen zu beiden Skalen zeigen sich entsprechend keine signifikanten Behandlungsunterschiede.

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.3 Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse (UE)“

Studie	Operationalisierung
MOXIE Teil 2	<p>In der Studie MOXIE Teil 2 wurden „Unerwünschte Ereignisse“ operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit mindestens einem UE (UE, schwere UE, schwerwiegende UE, UE, die zum Therapieabbruch führten) - Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit UE nach Schweregrad - Jegliche UE, die zum Tod führten - Jegliche UE, analysiert nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patient*innen in mindestens einem Arm oder bei ≥ 10 Patient*innen insgesamt und bei ≥ 1 % der Patient*innen in mindestens einem Arm auftraten) <ul style="list-style-type: none"> - Zur Vereinfachung wird im Folgenden bei o.g. Analyse nach SOC und PT in den Darstellungen der Ergebnisse „SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patient*innen in mindestens einem Arm auftraten“ verwendet. - Auftreten von schweren UE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patient*innen in mindestens einem Arm auftraten)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> - Auftreten von SUE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patient*innen in mindestens einem Arm auftraten) <p>Ein UE wurde definiert als jegliche unerwünschte medizinische Erscheinung bei Patient*innen, der ein Studienmedikament erhalten hat, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stand. Ein UE ist somit jedes unvorteilhafte und unerwünschte Anzeichen (einschließlich abnormer Laborparameter), Symptom und jede Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch der Studienmedikation steht. Unerwünschte Ereignisse schließen zudem jede Verschlechterung einer bereits bestehenden Vorerkrankung ein. Fehlten Start- oder Stopp-Daten der unerwünschten Ereignisse wurden als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse folgende Ereignisse gewertet</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle Ereignisse, bei denen das Ereignis am Tag der Verabreichung des Studienmedikaments oder danach lag und nicht mehr als 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments lag, - Alle Ereignisse, bei denen das Startdatum fehlte und das Enddatum nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments lag, - Alle Ereignisse, bei denen sowohl das Start- als auch das Enddatum fehlte. <p>Als unerwünschte Ereignisse mit fehlendem Startdatum wurden alle Ereignisse eingeordnet, bei denen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tag und Monat fehlten und das Jahr dem Jahr der ersten Dosis des Studienmedikaments entspricht, - Der Tag fehlt und das Jahr dem Jahr der ersten Dosis des Studienmedikaments entspricht, - Der Tag fehlt und das Jahr gleich dem Jahr des ersten Datums der Verabreichung des Studienmedikaments ist und der Monat gleich oder nach dem Monat des ersten Datums der Verabreichung des Studienmedikaments liegt oder - Das Jahr fehlt. <p>Als unerwünschte Ereignisse mit fehlenden Startdaten, deren Startdatum innerhalb von 30 Tagen nach Verabreichung der letzten Dosis des Studienmedikaments lag, gelten solche Ereignisse, bei denen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Tag und der Monat fehlen und das Jahr vor dem Jahr der letzten Verabreichung des Studienmedikaments plus 30 Tage lag, - Der Tag fehlt und das Jahr gleich oder vor dem Jahr der letzten Verabreichung des Studienmedikaments ist und der Monat gleich oder vor dem Monat der letzten Verabreichung plus 30 Tage des Studienmedikaments liegt oder - Das Jahr fehlt. <p>Der Schweregrad eines UE wurde beurteilt. Die Baseline für die kontinuierlichen Analysen der Verträglichkeit (d. h. Vitalparameter, Gewicht, BMI und Labormessungen) ist definiert als der Mittelwert der Messungen, die bis zur ersten Verabreichung des Studienmedikaments, durchgeführt wurden.</p> <p>Die Erhebung erfolgte kontinuierlich über den gesamten Studienzeitraum, beginnend zum Zeitpunkt der ersten Verabreichung des Studienmedikaments bis zum Tag der letzten Anwendung des Studienmedikaments oder bis zu 30 Tage nach der letzten Anwendung des Studienmedikaments bei Patient*innen, die vor Studienende aus der Studie ausschieden.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety Population. Blutwerte wurden von einem Zentrallabor analysiert. Fehlende Daten wurden nicht imputiert.</p>
MOXIe OLE	Der Endpunkt wird analog zur der Studie MOXIe Teil 2 erhoben.

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

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

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

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

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

Übersicht zu unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-62: Gesamtraten von unerwünschten Ereignissen (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Statistik	Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51	Omaveloxolon vs. Placebo			
	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert ^b
MOXIe Teil 2 (Safety Population)						
Mindestens 1 UE	52 (100,0)	51 (100,0)	1,00 [0,963; 1,038]	0,98 [0,019; 50,375]	0,00 [-0,037; 0,037]	0,9924
Mindestens 1 schwerwiegendes UE	3 (5,8)	5 (9,8)	1,70 [0,428; 6,743]	1,78 [0,401; 7,853]	0,04 [-0,063; 0,144]	0,4508
Mindestens 1 UE, das zum Therapieabbruch führte	2 (3,8)	4 (7,8)	2,04 [0,391; 10,648]	2,13 [0,372; 12,164]	0,04 [-0,050; 0,130]	0,3981
Mindestens 1 UE, welches zum Tode führte	Es traten in keinem der Behandlungsarme während der Studienzeit Todesfälle auf.					
Mindestens 1 mildes UE	34 (65,4)	22 (43,1)	n.b. [n.b.; n.b]	n.b. [n.b.; n.b]	n.b. [n.b.; n.b]	n.b.
Mindestens 1 moderates UE	18 (34,6)	24 (47,1)	n.b. [n.b.; n.b]	n.b. [n.b.; n.b]	n.b. [n.b.; n.b]	n.b.
Mindestens 1 schweres UE	0 (0,0)	5 (9,8)	11,21 [0,636; 197,673]	12,42 [0,669; 230,695]	0,10 [0,009; 0,184]	0,0988
UE wurden nach MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1 kodiert. Bei einer Inzidenz von Null wird Logit-Link verwendet. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; n.b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko.						

In Tabelle 4-62 ist die Anzahl an Patient*innen mit mindestens einem UE während des Beobachtungszeitraums der Studie MOXie Teil 2 dargestellt.

Die Anzahl an Patient*innen mit mindestens einem UE unabhängig vom Schweregrad war in beiden Studienarmen vergleichbar. Unter der Behandlung mit Omaveloxolon trat bei 4 Patient*innen (7,8 %) ein UE auf, das zum Therapieabbruch führte. Im Kontrollarm brachen analog 2 Patient*innen (3,8 %) die Studie aufgrund eines UE ab. Es lag hier kein signifikanter Behandlungsunterschied vor (RR = 2,04; (95 %-KI = [0,391; 10,648]; p = 0,3981)). In Bezug auf schwere und schwerwiegende UE lag jeweils ebenfalls kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR = 11,21 (95 %-KI = [0,636; 197,673]; p = 0,0988), bzw. RR = 1,70 (95 %-KI = [0,428; 6,743]; p = 0,4508)).

Es traten in beiden Studienarmen keine Todesfälle auf.

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

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

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

Tabelle 4-63: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population)

MOXie Teil 2 (Safety Population)	Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51	Omaveloxolon vs. Placebo			
	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
SOC						
PT						
Patient*innen mit mindestens einem UE	52 (100,0)	51 (100,0)	1,00 [0,963; 1,038]	0,98 [0,019; 50,375]	0,00 [-0,037; 0,037]	0,9924
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (32,7)	19 (37,3)	1,14 [0,672; 1,932]	1,22 [0,543; 2,751]	0,05 [-0,138; 0,230]	0,6278
Ermüdung	7 (13,5)	11 (21,6)	1,60 [0,674; 3,807]	1,77 [0,626; 4,996]	0,08 [-0,065; 0,227]	0,2856
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (26,9)	20 (39,2)	1,46 [0,829; 2,558]	1,75 [0,762; 4,022]	0,12 [-0,057; 0,303]	0,1906
Schmerzen im Oropharynx	3 (5,8)	9 (17,6)	3,06 [0,878; 10,658]	3,50 [0,889; 13,775]	0,12 [-0,004; 0,241]	0,0792
Husten	4 (7,7)	6 (11,8)	1,53 [0,458; 5,102]	1,60 [0,424; 6,043]	0,04 [-0,074; 0,155]	0,4894
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (40,4)	34 (66,7)	1,65 [1,125; 2,421]	2,95 [1,322; 6,594]	0,26 [0,077; 0,449]	0,0103

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

MOXie Teil 2 (Safety Population)	Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51	Omaveloxolon vs. Placebo			
	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
Übelkeit	7 (13,5)	17 (33,3)	2,48 [1,123; 5,461]	3,21 [1,199; 8,620]	0,20 [0,040; 0,358]	0,0246
Abdominalschmerz	3 (5,8)	11 (21,6)	3,74 [1,107; 12,622]	4,49 [1,172; 17,209]	0,16 [0,029; 0,287]	0,0337
Diarrhoe	5 (9,6)	10 (19,6)	2,04 [0,749; 5,552]	2,29 [0,724; 7,258]	0,10 [-0,035; 0,235]	0,1632
Erbrechen	6 (11,5)	8 (15,7)	1,36 [0,507; 3,642]	1,43 [0,457; 4,448]	0,04 [-0,091; 0,174]	0,5414
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0 (0,0)	7 (13,7)	15,29 [0,896; 260,899]	17,70 [0,983; 318,559]	0,13 [0,036; 0,234]	0,0596
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	7 (13,5)	16 (31,4)	2,33 [1,047; 5,186]	2,94 [1,090; 7,924]	0,18 [0,022; 0,337]	0,0381
Erkrankungen des Nervensystems	22 (42,3)	27 (52,9)	1,25 [0,831; 1,885]	1,53 [0,705; 3,339]	0,11 [-0,085; 0,298]	0,2832
Kopfschmerzen	13 (25,0)	19 (37,3)	1,49 [0,826; 2,689]	1,78 [0,764; 4,152]	0,12 [-0,055; 0,300]	0,1854
Schwindel	6 (11,5)	3 (5,9)	0,51 [0,135; 1,929]	0,48 [0,113; 2,030]	-0,06 [-0,165; 0,052]	0,3211
Herzerkrankungen	7 (13,5)	5 (9,8)	0,73 [0,247; 2,146]	0,70 [0,207; 2,364]	-0,04 [-0,160; 0,087]	0,5653

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

MOXie Teil 2 (Safety Population)	Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51	Omaveloxolon vs. Placebo			
	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	30 (57,7)	32 (62,7)	1,09 [0,794; 1,489]	1,24 [0,560; 2,723]	0,05 [-0,138; 0,239]	0,6008
Infektion der oberen Atemwege	15 (28,8)	14 (27,5)	0,95 [0,513; 1,765]	0,93 [0,395; 2,204]	-0,01 [-0,188; 0,160]	0,8750
Nasopharyngitis	9 (17,3)	7 (13,7)	0,79 [0,320; 1,968]	0,76 [0,260; 2,224]	-0,04 [-0,175; 0,104]	0,6171
Psychiatrische Erkrankungen	9 (17,3)	6 (11,8)	0,68 [0,261; 1,772]	0,64 [0,209; 1,941]	-0,06 [-0,191; 0,080]	0,4297
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	21 (40,4)	24 (47,1)	1,17 [0,750; 1,810]	1,31 [0,601; 2,864]	0,07 [-0,124; 0,258]	0,4959
Arthralgie	10 (19,2)	9 (17,6)	0,92 [0,407; 2,070]	0,90 [0,332; 2,439]	-0,02 [-0,166; 0,134]	0,8360
Muskelspasmen	3 (5,8)	8 (15,7)	2,72 [0,764; 9,676]	3,04 [0,758; 12,184]	0,10 [-0,019; 0,217]	0,1225
Rückenschmerzen	4 (7,7)	7 (13,7)	1,78 [0,556; 5,727]	1,91 [0,523; 6,969]	0,06 [-0,059; 0,179]	0,3305
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (5,8)	8 (15,7)	2,72 [0,764; 9,676]	3,04 [0,758; 12,184]	0,10 [-0,019; 0,217]	0,1225
Verminderter Appetit	2 (3,8)	6 (11,8)	3,06 [0,647; 14,455]	3,33 [0,640; 17,360]	0,08 [-0,024; 0,182]	0,1582

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

MOXie Teil 2 (Safety Population)	Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51	Omaveloxolon vs. Placebo			
	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	32 (61,5)	33 (64,7)	1,05 [0,783; 1,413]	1,15 [0,514; 2,553]	0,03 [-0,155; 0,218]	0,7391
Kontusion	19 (36,5)	17 (33,3)	0,91 [0,538; 1,547]	0,87 [0,386; 1,954]	-0,03 [-0,216; 0,152]	0,7333
Exkoration	12 (23,1)	13 (25,5)	1,10 [0,558; 2,187]	1,14 [0,463; 2,809]	0,02 [-0,141; 0,190]	0,7753
Risswunde	8 (15,4)	8 (15,7)	1,02 [0,414; 2,509]	1,02 [0,352; 2,972]	0,00 [-0,137; 0,143]	0,9663
Bänderzerrung	8 (15,4)	5 (9,8)	0,64 [0,223; 1,818]	0,60 [0,182; 1,968]	-0,06 [-0,183; 0,072]	0,3996
Untersuchungen	8 (15,4)	27 (52,9)	3,44 [1,730; 6,847]	6,19 [2,435; 15,724]	0,38 [0,207; 0,544]	0,0004
Alanin-Aminotransferase erhöht	1 (1,9)	19 (37,3)	19,37 [2,692; 139,392]	30,28 [3,864; 237,321]	0,35 [0,215; 0,491]	0,0032
Aspartat-Aminotransferase erhöht	1 (1,9)	11 (21,6)	11,22 [1,502; 83,735]	14,03 [1,737; 113,227]	0,20 [0,078; 0,315]	0,0184
<p>UE wurden nach MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1 kodiert. Die Anzahl der Patient*innen, bei denen mindestens ein UE auftrat, wird in der jeweiligen Zeile zusammengefasst. SOC werden in alphabetischer Reihenfolge dargestellt, und die PT innerhalb der SOC werden in abnehmender Häufigkeit angegeben. Patient*innen wurden unabhängig von der Gesamtanzahl der UE nur einmal pro SOC bzw. PT gezählt.</p> <p>Aufgrund der übereinstimmenden Ergebnisse bei der vorliegenden Studienpopulation, wurden die Anforderungen des G-BA nach UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten oder die bei mindestens 10 Patient*innen und bei mindestens 1 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, zusammengefasst.</p>						

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

MOXIe Teil 2 (Safety Population)	Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51	Omaveloxolon vs. Placebo			
	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
Bei einer Inzidenz von Null wird Logit-Link verwendet. ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko.						

In Tabelle 4-63 sind UE nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patient*innen oder die bei mindestens 10 Patient*innen und bei mindestens 1 % der Patient*innen unter der Therapie mit Omaveloxolon oder Placebo während des Auswertungszeitraums der MOXIE Teil 2 auftraten. Im Folgenden werden jene UE nach SOC und PT näher beschrieben, die zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant unterschiedlich waren.

Bei 34 Patient*innen (66,7 %) im Omaveloxolon-Arm und bei 21 Patient*innen (40,4 %) im Kontrollarm wurden UE, der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ diagnostiziert. Das entspricht einem signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Omaveloxolon mit einem relativen Risiko von 1,65 (95 %-KI = [1,125; 2,421; 37,73]; $p = 0,0103$).

Innerhalb der o.g. SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ traten UE nach der PT „Übelkeit“ bei 17 Patient*innen (33,3 %) im Omaveloxolon-Arm und bei 7 Patient*innen (13,5 %) im Kontrollarm auf. Das entspricht einem signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Omaveloxolon mit einem relativen Risiko von 2,48 (95 %-KI = [1,123; 5,461]; $p = 0,0246$). Zudem traten UE der PT „Abdominalschmerz“ bei 11 Patient*innen (21,6 %) im Omaveloxolon-Arm und bei 3 Patient*innen (5,8 %) im Kontrollarm auf, mit einem signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Omaveloxolon (RR = 3,74 (95 %-KI = [1,107; 12,622]; $p = 0,0337$)).

Bei 16 Patient*innen (31,4 %) im Omaveloxolon-Arm trat mindestens ein UE der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ auf. Die entsprechende Anzahl der Patient*innen in der Kontrollgruppe lag bei 7 Patient*innen (13,5 %). Es ergibt sich mit einem relativen Risiko von 2,33 (95 %-KI = [1,047; 5,186]; $p = 0,0381$) ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Omaveloxolon.

Innerhalb der SOC „Untersuchungen“ traten UE der PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ sowie „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ signifikant häufiger im Behandlungsarm auf (RR = 19,37, 95 %-KI = [2,692; 139,392]; $p = 0,0032$, bzw. RR = 11,22, 95 %-KI = [1,502; 83,735]; $p = 0,0184$).

In der Gesamtschau ergeben sich für einzelne UE nach SOC und PT signifikante Nachteile zuungunsten von Omaveloxolon.

Tabelle 4-64: Zeit bis Auftreten und Dauer der statistisch signifikanten unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (Safety-Population)

Safety-Population		UE nach SOC und PT	
		Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Patient*innen mit UE	Anzahl n (%)	21 (40,4)	34 (66,7)
Getroffene Maßnahmen	Dosis nicht angepasst n (%)	21 (40,4)	34 (66,7)
	Studienmedikament vorübergehend abgesetzt n (%)	0	2 (3,9)
	Studienmedikament dauerhaft abgesetzt n (%)	0	0
Zeit bis zum ersten Auftreten des UE in Tagen	n	21	34
	Mean (SD)	93,6 (115,36)	42,7 (78,53)
	Median	24,0	13,0
	25 %; 75 %	6,0; 144,0	3,0; 43,0
	Min; Max	2; 359	1; 348
Dauer des ersten Auftretens des UE in Tagen	n	21	29
	Mean (SD)	10,1 (23,57)	30,6 (57,55)
	Median	2,0	4,0
	25 %; 75 %	1,0; 8,0	2,0; 49,0
	Min; Max	1; 106	1; 290
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Übelkeit			
Patient*innen mit UE	Anzahl n (%)	7 (13,5)	17 (33,3)
Getroffene Maßnahmen	Dosis nicht angepasst n (%)	7 (13,5)	16 (31,4)
	Studienmedikament vorübergehend abgesetzt n (%)	0	1 (2,0)
	Studienmedikament dauerhaft abgesetzt n (%)	0	0
Zeit bis zum ersten Auftreten des UE in Tagen	n	7	17
	Mean (SD)	100,7 (133,11)	72,6 (125,60)
	Median	15,0	7,0
	25 %; 75 %	5,0; 165,0	2,0; 45,0
	Min; Max	2; 359	1; 348
	n	7	15

Safety-Population		UE nach SOC und PT	
		Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51
Dauer des ersten Auftretens des UE in Tagen	Mean (SD)	22,0 (39,41)	40,9 (76,00)
	Median	2,0	11,0
	25 %; 75 %	1,0; 38,0	2,0; 54,0
	Min; Max	1; 106	1; 290
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Abdominalschmerz			
Patient*innen mit UE	Anzahl n (%)	3 (5,8)	11 (21,6)
Getroffene Maßnahmen	Dosis nicht angepasst n (%)	3 (5,8)	11 (21,6)
	Studienmedikament vorübergehend abgesetzt n (%)	0	0
	Studienmedikament dauerhaft abgesetzt n (%)	0	0
Zeit bis zum ersten Auftreten des UE in Tagen	n	3	11
	Mean (SD)	58,0 (86,63)	48,6 (95,00)
	Median	10,0	20,0
	25 %; 75 %	6,0; 158,0	4,0; 45,0
	Min; Max	6; 158	2; 331
Dauer des ersten Auftretens des UE in Tagen	n	3	9
	Mean (SD)	8,3 (6,51)	9,4 (16,29)
	Median	8,0	2,0
	25 %; 75 %	2,0; 15,0	1,0; 4,0
	Min; Max	2; 15	1; 49
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Patient*innen mit UE	Anzahl n (%)	7 (13,5)	16 (31,4)
Getroffene Maßnahmen	Dosis nicht angepasst n (%)	7 (13,5)	15 (29,4)
	Studienmedikament vorübergehend abgesetzt n (%)	1 (1,9)	0
	Studienmedikament dauerhaft abgesetzt n (%)	1 (1,9)	1 (2,0)
Zeit bis zum ersten Auftreten des UE in Tagen	n	7	16
	Mean (SD)	101,4 (108,12)	151,6 (134,74)
	Median	71,0	136,5
	25 %; 75 %	14,0; 190,0	22,0; 282,5

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

Safety-Population		UE nach SOC und PT	
		Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51
	Min; Max	7; 305	1; 366
Dauer des ersten Auftretens in Tagen	n	4	10
	Mean (SD)	46,8 (60,28)	41,8 (76,30)
	Median	19,0	12,0
	25 %; 75 %	14,5; 79,0	4,0; 32,0
	Min; Max	12; 137	1; 247
Untersuchungen			
Patient*innen mit UE	Anzahl n (%)	8 (15,4)	27 (52,9)
Getroffene Maßnahmen	Dosis nicht angepasst n (%)	8 (15,4)	23 (45,1)
	Studienmedikament vorübergehend abgesetzt n (%)	0	6 (11,8)
	Studienmedikament dauerhaft abgesetzt n (%)	0	1 (2,0)
Zeit bis zum ersten Auftreten des UE in Tagen	n	8	27
	Mean (SD)	206,0 (132,99)	76,9 (102,73)
	Median	215,0	16,0
	25 %; 75 %	98,0; 338,5	15,0; 127,0
	Min; Max	1; 344	1; 345
Dauer des ersten Auftretens des UE in Tagen	n	4	25
	Mean (SD)	96,8 (160,80)	72,8 (87,32)
	Median	24,0	26,0
	25 %; 75 %	7,0; 186,5	15,0; 94,0
	Min; Max	2; 337	1; 330
Untersuchungen - Alanin-Aminotransferase erhöht			
Patient*innen mit UE	Anzahl n (%)	1 (1,9)	19 (37,3)
Getroffene Maßnahmen	Dosis nicht angepasst n (%)	1 (1,9)	13 (25,5)
	Studienmedikament vorübergehend abgesetzt n (%)	0	6 (11,8)
	Studienmedikament dauerhaft abgesetzt n (%)	0	1 (2,0)
	n	1	19
	Mean (SD)	127,0	48,1 (55,51)

Safety-Population		UE nach SOC und PT	
		Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51
Zeit bis zum ersten Auftreten des UE in Tagen	Median	127,0	16,0
	25 %; 75 %	127,0; 127,0	15,0; 86,0
	Min; Max	127; 127	12; 165
Dauer des ersten Auftretens des UE in Tagen	n	1	19
	Mean (SD)	6,0	69,2 (73,89)
	Median	6,0	26,0
	25 %; 75 %	6,0; 6,0	15,0; 113,0
	Min; Max	6; 6	7; 236
Untersuchungen - Aspartat-Aminotransferase erhöht			
Patient*innen mit UE	Anzahl n (%)	1 (1,9)	11 (21,6)
Getroffene Maßnahmen	Dosis nicht angepasst n (%)	1 (1,9)	7 (13,7)
	Studienmedikament vorübergehend abgesetzt n (%)	0	3 (5,9)
	Studienmedikament dauerhaft abgesetzt n (%)	0	1 (2,0)
Zeit bis zum ersten Auftreten des UE in Tagen	n	1	11
	Mean (SD)	127,0	35,9 (47,32)
	Median	127,0	16,0
	25 %; 75 %	127,0; 127,0	14,0; 29,0
	Min; Max	127; 127	12; 165
Dauer des ersten Auftretens des UE in Tagen	n	1	11
	Mean (SD)	6,0	68,9 (74,13)
	Median	6,0	22,0
	25 %; 75 %	6,0; 6,0	15,0; 113,0
	Min; Max	6; 6	7; 235
Patient*innen können zu mehreren Kategorien innerhalb der getroffenen Maßnahmen gezählt werden. Die Dauer des ersten Auftretens wird für Patient*innen mit unerwünschten Ereignissen, die sich erholten oder deren UE abgeklungen sind, zusammengefasst. Abkürzungen: n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SD: Standardabweichung; SOC: System Organklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis.			

In Tabelle 4-64 sind die Zeit bis zum ersten Auftreten und die Dauer der die statistisch signifikanten UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patient*innen oder die bei mindestens 10 Patient*innen und bei mindestens 1 % der Patient*innen unter der Therapie mit

Omaveloxolon oder Placebo während des Auswertungszeitraums der MOXIE Teil 2 auftraten, dargestellt. Die UE werden für die Patient*innen näher beschrieben und kontextualisiert.

Keine der berichteten UEs in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ führte zu einem Abbruch der Studienmedikation. Für die Mehrheit der Patient*innen unter der Behandlung mit Omaveloxolon (29/34) waren die berichteten UEs innerhalb dieser SOC nach erstmaligem Auftreten transient und sind innerhalb weniger Tage abgeklungen (Median = 4; Min., Max. = 1, 290). Selbes gilt auch für die Patient*innen im Placebo-Arm (21/21; Median = 2; Min.; Max.:1; 106).

Das UE „Übelkeit“ dauerte bei der Mehrheit der betroffenen Patient*innen im Omaveloxolon-Arm (15/17) nach erstmaligem Auftreten im Median 11 Tage an (Min., Max. = 1, 290). Unter der Behandlung mit Placebo lag dieser Wert für die Patient*innen im Median bei 2 Tagen (Min.; Max. = 1;106). Das UE „Abdominalschmerz“ ist bei 9 der 11 betroffenen Patient*innen unter der Behandlung mit Omaveloxolon nach erstmaligem Auftreten im Median nach 2 Tagen (Min.; Max. = 1; 49) abgeklungen. Im Placebo-Arm lag die mediane Dauer des UE bei 8 Tagen (Min.; Max. = 2; 15).

Die UEs innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ waren nicht schwerwiegend und können als gut handhabbare, transient auftretende unerwünschte Ereignisse angesehen werden, die keine nachhaltigen Auswirkungen auf die Fortsetzung der Omaveloxolon-Therapie haben.

In der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ gab es in beiden Studienarmen jeweils einen Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines UEs innerhalb dieser SOC. In der Omaveloxolon-Gruppe (10/16) lag die mediane Dauer des ersten aufgetretenen UE bei 12 Tagen (Min.; Max. = 1; 247). In der Placebo-Gruppe (4/7) lag die mediane Zeit bis zum Abklingen bei 19 Tagen (Min.; Max. = 12; 137).

Die UEs innerhalb der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ waren nicht schwerwiegend und sind als transient auftretende unerwünschte Ereignisse anzusehen, die keine nachhaltigen Auswirkungen auf die Fortsetzung der Omaveloxolon-Therapie haben.

In der SOC „Untersuchungen“ führte ein UE zu einem Abbruch der Studienmedikation (PT: Alanin-Aminotransferase erhöht). Die Mehrheit der Patient*innen unter Omaveloxolon zeigte nach 2-3 Monaten eine Erholung von dem aufgetretenen UE (Median = 26 Tage; Min.; Max. = 1; 330). Die mediane Dauer des ersten Auftretens des UE innerhalb der SOC „Untersuchungen“ lag im Placebo-Arm bei 24 Tagen (Min.; Max. = 2; 337).

Das UE „Alanin-Aminotransferase erhöht“ dauerte bei den betroffenen Patient*innen im Omaveloxolon-Arm (19/19) nach erstmaligem Auftreten im Median 26 Tage an (Min., Max. = 7, 236). Unter der Behandlung mit Placebo lag dieser Wert für die Patient*innen im Median bei 6 Tagen (Min.; Max. = 6;6). Das UE „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ ist bei den betroffenen Patient*innen unter der Behandlung mit Omaveloxolon nach erstmaligem

Auftreten im Median nach 22 Tagen abgeklungen (Min.; Max. = 7; 235). Im Placebo-Arm lag die mediane Dauer des UE bei 6 Tagen (Min.; Max. = 6; 6).

Die Erhöhungen in ALT/AST waren asymptomatisch und standen nicht in Verbindung mit einer Erhöhung des Gesamt-Bilirubin. Keine der Studienpatient*innen entsprach den Hy's law Kriterien, die als grundsätzliche Risikoeinschätzung einer schweren Medikamenten-induzierten Leberschädigung dienen (17). Die Überwachung der ALT/AST-Werte wird in der Fachinformation entsprechend festgelegt. Durch eine engmaschige Überwachung der ALT/AST-Werte ist dieses unerwünschte Ereignis gut handhabbar und ermöglicht eine Weiterführung der Omaveloxolon-Therapie unter Einhaltung der zu beachtenden Grenzwerte.

Schwerwiegende UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm auftraten

Tabelle 4-65: Schwerwiegende UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm auftraten (Safety-Population)

Statistik	Omaveloxolon (N=51)	Placebo (N=52)	Omaveloxolon vs. Placebo			
	n (%) [95 %-KI]	n (%) [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
MOXie Teil 2 (Safety Population)						
Patient*innen mit unerwünschten Ereignissen	Nicht zutreffend.					
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko.						

Während des Beobachtungszeitraums der Studie MOXie Teil 2 (siehe Tabelle 4-65) traten keine schwerwiegende UE nach SOC und PT bei mindestens 5 % der Patient*innen auf.

UE, die zum Therapieabbruch führten

Tabelle 4-66: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die zum Abbruch der Studie MOXie Teil 2 führten (Safety-Population)

Statistik	Placebo N = 52	Omaveloxolon N = 51
	n (%)	n (%)
Patient*innen mit unerwünschtem Ereignis	2 (3,8)	4 (7,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (1,9)	1 (2,0)
Rosazea	0 (0)	1 (2,0)
Erythroze	1 (1,9)	0 (0)
Herzerkrankungen	1 (1,9)	1 (2,0)
Tachykardie ventrikulär	0 (0)	1 (2,0)
Vorhofflimmern	1 (1,9)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0 (0)	1 (2,0)
Muskelspasmen	0 (0)	1 (2,0)
Untersuchungen	0 (0)	1 (2,0)
Alanin-Aminotransferase erhöht	0 (0)	1 (2,0)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	0 (0)	1 (2,0)
<p>UE wurden nach MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1 kodiert. Die Anzahl der Patient*innen, bei denen mindestens ein UE auftrat, wird in der jeweiligen Zeile zusammengefasst. SOC werden in alphabetischer Reihenfolge dargestellt, und die PT innerhalb der SOC werden in abnehmender Häufigkeit angegeben.</p> <p>Abkürzungen: N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

In Tabelle 4-66 sind die UE nach SOC und PT, die in der MOXIE Teil 2 zu einem Therapieabbruch führten, deskriptiv dargestellt.

Mindestens ein UE, das zum Therapieabbruch führte, trat während der Studie MOXIE Teil 2 unter der Behandlung mit Omaveloxolon bei 4 Patient*innen (7,8 %) und im Kontrollarm bei 2 Patient*innen (3,8 %) auf.

In beiden Behandlungsarmen trat jeweils einmal (2,0 % bzw. 1,9 %) ein entsprechendes UE der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ auf, welches zum Therapieabbruch führte. Innerhalb des Omaveloxolon-Arms trat bei dem*der Patient*in eine Rosazea auf. Die Ereignisse wurden als mild eingestuft und als wahrscheinlich im Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend eingeordnet (3).

Nach einem UE der SOC „Herzerkrankungen“ brachen jeweils eine Patient*in (2,0 %) im Omaveloxolon-Arm sowie eine Patient*in (1,9 %) im Kontrollarm die Studie ab. Im Omaveloxolon-Arm wurde die Ursache als ventrikuläre Tachykardie erfasst. Der Prüfarzt erachtete diese Tachykardie nach zusätzlicher Evaluation durch einen Kardiologen als schwerwiegend, allerdings von geringer Intensität und als unwahrscheinlich im Zusammenhang mit dem Studienmedikament. Als mögliche Ursache des Ereignisses identifizierte der Prüfarzt eine zugrunde liegende Herzerkrankung (3).

Nach einem UE der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ brach unter der Behandlung mit Omaveloxolon ein*e Patient*in (2,0 %) die Behandlung ab. Die zugrundeliegenden „Muskelkrämpfe“ waren nach Absetzen des Studienmedikaments reversibel und wurden als moderat eingeordnet (3).

Innerhalb der SOC „Untersuchungen“ brach unter der Behandlung mit Omaveloxolon ein*e Patient*in (2,0 %) die Behandlung ab. Der*die betroffene Patient*in wies innerhalb der SOC sowohl erhöhte ALT- als auch AST-Werte auf, welche zum Therapieabbruch führten. Weitere Leberwerte wie Gesamtbilirubin, sowie die Ergebnisse der hepatischen Bildgebung (abdominale Ultraschalluntersuchung), blieben während dieses Ereignisses innerhalb normaler Grenzen (3). Das Ereignis wurde als von geringer Intensität und wahrscheinlich auf das Studienmedikament zurückzuführen eingeordnet. Sowohl ALT- als auch AST-Werte des*der Patient*in normalisierten sich nach Absetzen des Studienmedikaments.

Ergänzende Darstellung von UE

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

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

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.4 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.2.¹⁵

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Krankheitsschwere (mFARS) – Analyse kontinuierlicher Daten

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“, gemessen anhand der mFARS für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt mFARS ^a	Gesamtskalenwert der mFARS	
	Placebo	Omaveloxolon
GAA1-Repeat-Länge ≥ 675		
Baseline		
n	21	26
Mittelwert (SD)	42,27 (11,607)	44,45 (9,657)
Woche 48		
n	21	22
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE) 95 %-KI	1,57 (0,942) -0,31; 3,45	-1,13 (0,907) -2,94; 0,68
LS-Mean Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert		-2,70 (1,283) -5,26; -0,14 0,0392
Hedges' g ^a 95 %-KI		-0,62 -1,23; -0,01
GAA1-Repeat-Länge < 675		
Baseline		
n	22	15
Mittelwert (SD)	33,14 (9,728)	39,69 (9,383)
Woche 48		
n	21	13
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE) 95 %-KI	0,66 (0,977) -1,29; 2,61	-0,21 (1,176) -2,56; 2,14
LS-Mean Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert		-0,87 (1,501) -3,86; 2,13 0,5661
Hedges' g ^a 95 %-KI		-0,20 -0,89; 0,50
a: Die LS-Mean Differenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und das Hedges'g wurden mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der Dreifachinteraktion „Subgruppe x Behandlungsgruppe x Zeit“.		
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mFARS: modified Friedreich Ataxia Rating Scale; MMRM: Mixed-Effect-Model With Repeated Measures; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler		

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“, gemessen anhand der mFARS für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“ der FAS-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt mFARS ^a	Gesamtskalenwert der mFARS	
	Placebo	Omaveloxolon
GAA1-Repeat-Länge ≥ 675		
Baseline		
n	18	21
Mittelwert (SD)	42,46 (12,407)	44,26 (10,343)
Woche 48		
n	18	19
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE) 95 %-KI	1,92 (0,971) -0,03; 3,87	-2,35 (0,937) -4,23; -0,47
LS-Mean Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert	-4,27 (1,342) -6,96; -1,57 0,0025	
Hedges' g ^a 95 %-KI	-1,00 -1,68; -0,32	
GAA1-Repeat-Länge < 675		
Baseline		
n	18	10
Mittelwert (SD)	34,97 (9,697)	39,80 (10,353)
Woche 48		
n	18	9
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE) 95 %-KI	0,87 (0,992) -1,12; 2,87	-1,07 (1,334) -3,74; 1,61
LS-Mean Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert	-1,94 (1,619) -5,19; 1,31 0,2355	
Hedges' g ^a 95 %-KI	-0,46 -1,27; 0,35	
<p>a: Die LS-Mean Differenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und das Hedges'g wurden mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der Dreifachinteraktion „Subgruppe x Behandlungsgruppe x Zeit“.</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mFARS: modified Friedreich Ataxia Rating Scale; MMRM: Mixed-Effect-Model With Repeated Measures; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>		

Die durchschnittlichen mFARS-Werte zur Baseline und zu Woche 48 sind für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“ für die ITT-Population in Tabelle 4-67 und für die FAS-Population in Tabelle 4-68 dargestellt.

Für die Patient*innen innerhalb der ITT-Population mit einer GAA1-Repeat-Länge von ≥ 675 betrug der durchschnittliche mFARS-Wert zur Baseline im Omaveloxolon-Arm 44,45 (SD = 9,657) und im Kontrollarm 42,27 (SD = 11,607). Zu Woche 48 verringerte sich der mFARS-Wert unter der Behandlung mit Omaveloxolon um durchschnittlich 1,13 Punkte (SE = 0,907; 95 %-KI = [-2,94; 0,68]), was einer klinischen Verbesserung entspricht. Unter der Behandlung mit Placebo erhöhte sich der mFARS-Wert im Mittel um 1,57 Punkte (SE = 0,942; 95 %-KI = [-0,31; 3,45]), was wiederum einer Verschlechterung entspricht. Damit zeigten die mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen nach 48 Wochen im Vergleich zur Baseline mit einer LS-Mean Differenz von -2,70 Punkten (SE = 1,283; 95 %-KI = [-5,26; -0,14]; $p = 0,0392$) einen statistisch signifikant geringeren Krankheitsprogress im Vergleich zum Kontrollarm. Das Hedges' g lag bei -0,62 (95 %-KI = [-1,23; -0,01]).

Die Patient*innen der ITT-Population mit einer GAA1-Repeat-Länge < 675 zeigten unter der Behandlung mit Omaveloxolon einen durchschnittlichen mFARS-Wert von 39,69 Punkten (SE = 9,383) zur Baseline, während der Baseline-Wert bei den Patient*innen innerhalb des Kontrollarms im Mittel bei 33,14 Punkten (SE = 9,728) lag. Zu Woche 48 verringerte sich der mFARS-Wert unter der Behandlung mit Omaveloxolon um durchschnittlich 0,21 Punkte (SE = 1,176; 95 %-KI = [-2,56; 2,14]), was einer klinischen Verbesserung entspricht. Unter der Behandlung mit Placebo erhöhte sich der mFARS-Wert im Mittel um 0,66 Punkte (SE = 0,977; 95 %-KI = [-1,29; 2,61]), was wiederum einer Verschlechterung entspricht. Die mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen zeigten nach 48 Wochen im Vergleich zur Baseline mit einer LS-Mean Differenz von -0,87 Punkten (SE = 1,501; 95 %-KI = [-3,86; 2,13]; $p = 0,5661$) einen numerisch geringeren Krankheitsprogress im Vergleich zum Kontrollarm. Das Hedges' g lag bei -0,20 (95 %-KI = [-0,89; 0,50]).

Für den Anteil an Patient*innen innerhalb der FAS-Population mit einer GAA1-Repeat-Länge von ≥ 675 betrug der durchschnittliche mFARS-Wert zur Baseline im Omaveloxolon-Arm 44,26 (SD = 10,343) und im Kontrollarm 42,46 (SD = 12,407). Zu Woche 48 verringerte sich der mFARS-Wert unter der Behandlung mit Omaveloxolon um durchschnittlich 2,35 Punkte (SE = 0,937; 95 %-KI = [-4,23; -0,47]), was einer klinischen Verbesserung entspricht. Unter der Behandlung mit Placebo erhöhte sich der mFARS-Wert im Mittel um 1,92 Punkte (SE = 0,971; 95 %-KI = [-0,03; 3,87]), was wiederum einer Verschlechterung entspricht. Damit zeigten die mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen nach 48 Wochen im Vergleich zur Baseline mit einer LS-Mean Differenz von -4,27 Punkten (SE = 1,342; 95 %-KI = [-6,96; -1,57]; $p = 0,0025$) einen statistisch signifikant geringeren Krankheitsprogress im Vergleich zum Kontrollarm. Das Hedges' g lag bei -1,00 (95 %-KI = [-1,68; -0,32]).

Die Patient*innen der FAS-Population mit einer GAA1-Repeat-Länge < 675 zeigten unter der Behandlung mit Omaveloxolon einen durchschnittlichen mFARS-Wert von 39,80 Punkten (SE = 10,353) zur Baseline, während der Baseline-Wert bei den Patient*innen innerhalb des

Kontrollarms im Mittel bei 34,97 Punkten (SE = 9,697) lag. Zu Woche 48 verringerte sich der mFARS-Wert unter der Behandlung mit Omaveloxolon um durchschnittlich 1,07 Punkte (SE = 1,334; 95 %-KI = [-3,74; 1,61]), was einer klinischen Verbesserung entspricht. Unter der Behandlung mit Placebo erhöhte sich der mFARS-Wert im Mittel um 0,87 Punkte (SE = 0,992; 95 %-KI = [-1,12; 2,87]), was wiederum einer Verschlechterung entspricht. Die mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen zeigten nach 48 Wochen im Vergleich zur Baseline mit einer LS-Mean Differenz von -1,94 Punkten (SE = 1,619; 95 %-KI = [-5,19; 1,31]; $p = 0,2355$) einen numerisch geringeren Krankheitsprogress im Vergleich zum Kontrollarm. Das Hedges' g lag bei -0,46 (95 %-KI = [-1,27; 0,35]).

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

Krankheitsschwere (mFARS) – Responderanalyse

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“, für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“ gemessen anhand des Anteils an Patient*innen in der ITT-Population mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt (≥ 1,9 Punkte/ Jahr) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt mFARS	Placebo	Omaveloxolon	Omaveloxolon vs. Placebo			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
ITT-Population						
GAA1-Repeat-Länge ≥ 675						
Woche 48	12/21 (57,1 %)	6/22 (27,3 %)	0,48 [0,21; 1,08]	0,33 [0,10; 1,14]	-0,30 [-0,58; -0,02]	0,0767
GAA1-Repeat-Länge < 675						
Woche 48	6/21 (28,6 %)	5/13 (38,5 %)	1,43 [0,47; 4,32]	1,64 [0,37; 7,29]	0,10 [-0,23; 0,43]	1,0000
Cochran-Mantel-Haenszel-bereinigte OR und RR wurden unter Berücksichtigung des Pes cavus-Status berechnet.						
Abkürzungen: ARR: Absolute Risk Reduktion; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mFARS: modified Friedreich Ataxia Rating Scale; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko						

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

Krankheitsschwere (mFARS) – Responderanalyse

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschwere“, für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“ gemessen anhand des Anteils an Patient*innen in der FAS-Population mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt (≥ 1,9 Punkte/ Jahr) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt mFARS	Placebo	Omaveloxolon	Omaveloxolon vs. Placebo			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
FAS-Population						
<i>GAA1-Repeat-Länge ≥ 675</i>						
Woche 48	11/18 (61,1 %)	3/19 (15,8 %)	0,26 [0,09; 0,78]	0,12 [0,03; 0,57]	-0,45 [-0,73; -0,17]	0,0161
<i>GAA1-Repeat-Länge < 675</i>						
Woche 48	6/18 (33,3 %)	3/9 (33,3 %)	1,00 [0,32; 3,10]	1,00 [0,18; 5,46]	0,00 [-0,38; 0,38]	1,0000
Die FAS-Population (Full Analysis Set) umfasst Patient*innen ohne Pes cavus, die mindestens eine Messung nach Erfassung der Baseline hatten. Abkürzungen: ARR: Absolute Risiko Reduktion; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mFARS: modified Friedreich Ataxia Rating Scale; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko						

Auf Basis einer umfassenden natürlichen Verlaufskohorte lässt sich der kontinuierliche Krankheitsfortschritt der FA quantifizieren: Gemessen am mFARS-Score schreiten die körperlichen und motorischen Einschränkungen um durchschnittlich 1,9 Punkte pro Jahr voran (12). Eine Verlangsamung dieses natürlichen Krankheitsfortschritts ist entsprechend ein patientenrelevantes therapeutisches Ziel. Eine Responderanalyse zum Anteil der Patient*innen mit einer Progression von mindestens 1,9 Punkten in der mFARS ist zu Woche 48 für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“ der FAS- und ITT-Population in Tabelle 4-69 und Tabelle 4-70 dargestellt. Ergebnisse zugunsten von Omaveloxolon zeigen sich durch eine Verringerung des Anteils an Patient*innen mit einer im Kontrollarm zu erwartenden natürlichen Progression um mindestens 1,9 Punkte.

Der Anteil an Patient*innen in der ITT-Population mit einer GAA1-Repeat-Länge von ≥ 675 , welche eine Verschlechterung in der mFARS von mindestens 1,9 Punkten aufwiesen, lag zu Woche 48 im Omaveloxolon-Arm bei 27,3 % und im Kontrollarm bei 57,1 %. Hier liegt ein numerischer Vorteil im Omaveloxolon-Arm vor (RR = 0,48; 95 %-KI = [0,21; 1,08], $p = 0,0767$). Der Anteil an Patient*innen mit einer GAA1-Repeat-Länge von < 675 und einer Verschlechterung im mFARS von mindestens 1,9 Punkten lag unter der Behandlung mit Omaveloxolon bei 38,5 % und innerhalb des Kontrollarms bei 28,6 %. Daraus resultierte ein relatives Risiko von 1,43 (95 %-KI = [0,47; 4,32], $p = 1,0000$).

Der Anteil an Patient*innen in der FAS-Population mit einer GAA1-Repeat-Länge von ≥ 675 , welche eine Verschlechterung in der mFARS von mindestens 1,9 Punkten aufwiesen, lag zu Woche 48 im Omaveloxolon-Arm bei 15,8 % und im Kontrollarm bei 61,1 %. Hier liegt ein statistisch signifikanter Vorteil im Omaveloxolon-Arm vor (RR = 0,26; 95 %-KI = [0,09; 0,78], $p = 0,0161$). Der Anteil an Patient*innen mit einer GAA1-Repeat-Länge von < 675 und einer Verschlechterung im mFARS von mindestens 1,9 Punkten lag in beiden Studienarmen bei 33,3 %. Damit zeigte sich kein Behandlungsunterschied zwischen den beiden Studienarmen (RR = 1,00; 95 %-KI = [0,32; 3,10], $p = 1,0000$).

Die Wirksamkeit von Omaveloxolon ist für Patient*innen die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einer höheren Progressionsrate betroffen sind, im Zeitrahmen einer klinischen Studie besser darstellbar. Der Effekt der Verlangsamung der FA-Krankheitsprogression ist daher in dieser Subgruppe besonders ausgeprägt. Es ist davon auszugehen, dass Patient*innen mit einer GAA1-Repeat-Länge < 675 und einer durchschnittlich langsameren Krankheitsprogression auf längere Sicht ebenfalls von der Wirksamkeit von Omaveloxolon klinisch signifikant profitieren werden, obgleich dies aufgrund der sehr langsamen Progression im Rahmen einer klinischen Studie in dieser Seltenen Erkrankung nur schwer darstellbar ist.

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

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

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Einschränkung in Alltagsaktivitäten“, für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“ gemessen anhand FA-ADL aus RCT bzw. RCT+OLE mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anteil Patient*innen mit einer durchschnittlichen oder schnelleren Einschränkung in Alltagsaktivitäten mit $\geq 0,4$ Punkten/ Jahr im FA-ADL-Gesamtskalenwert

Statistik	Placebo	Omaveloxolon	Omaveloxolon vs. Placebo			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
GAA1-Repeat-Länge ≥ 675						
Anteil Patient*innen mit einer durchschnittlichen oder schnelleren Einschränkung in Alltagsaktivitäten ($\geq 0,4$ Punkte/ Jahr)	15/21 (71,4)	12/22 (54,5)	0,77 [0,49; 1,20]	0,45 [0,12; 1,70]	-0,17 [-0,45; 0,12]	0,2437
GAA1-Repeat-Länge < 675						
Anteil Patient*innen mit einer durchschnittlichen oder schnelleren Einschränkung in Alltagsaktivitäten ($\geq 0,4$ Punkte/ Jahr)	12/22 (54,5)	8/14 (57,1)	1,06 [0,55; 2,05]	1,14 [0,31; 4,23]	0,03 [-0,31; 0,36]	0,8517
Cochran-Mantel-Haenszel-bereinigte OR und RR wurden unter Berücksichtigung des Pes cavus-Status berechnet. Abkürzungen: ARR: Absolute Risiko Reduktion; FA-ADL: Friedreich Ataxia – Activities of Daily Living; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; OLE: Open Label Extension; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko						

Analog zu der Quantifizierung der mFARS anhand der jährlichen natürlichen Krankheitsprogression, wurde eine Responderanalyse für den FA-ADL anhand der jährlichen natürlichen Progression durchgeführt. Dieser Schwellenwert liegt für den FA-ADL-Gesamtskalenwert bei 0,4 Punkten. Die Anteile der Patient*innen mit einer Verschlechterung von 0,4 Punkten im FD-ADL Gesamtskalenwert zu Woche 48 für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“ sind in Tabelle 4-71 dargestellt.

Zum Ende der kontrollierten Phase wurde für den Anteil der Patient*innen mit einer GAA1-Repeat-Länge von ≥ 675 eine Verschlechterung um 0,4 Punkte des Gesamtskalenwerts bei 12 Patient*innen (54,5 %) der Omaveloxolon-Gruppe und 15 Patient*innen (71,4 %) der Kontrollgruppe nachgewiesen. Mit einem adjustierten relativen Risiko von 0,77 (95 %-KI = [0,49; 1,20]; $p = 0,2437$) lag ein numerischer Behandlungsvorteil zugunsten von Omaveloxolon vor.

Für den Anteil der Patient*innen mit einer GAA1-Repeat-Länge von < 675 wurde unter der Behandlung mit Omaveloxolon bei 8 Patient*innen (57,1 %) und in der Placebo-Gruppe bei 12 Patient*innen (54,5 %) eine Verschlechterung um 0,4 Punkte des FA-ADL-Gesamtskalenwerts festgestellt. Das relative Risiko lag bei 1,06 (95 %-KI = [0,55; 2,05]; $p = 0,8517$).

Patientenberichteter Gesundheitszustand, gemessen anhand des Anteils an Patient*innen mit einer Veränderung im PGI-C Skalenwert

Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Patientenberichteter Gesundheitszustand“, für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“ gemessen anhand des Anteils an Patient*innen mit einer Veränderung im PGI-C Skalenwert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung im Gesundheitszustand/ unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand/ Verschlechterung im Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C

Statistik	Placebo	Omaveloxolon	Omaveloxolon vs. Placebo			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
GAA1-Repeat-Länge ≥ 675						
Anteil der Patient*innen mit Verbesserung im Gesundheitszustand	4/21 (19,0)	12/22 (54,5)	2,86 [1,09; 7,49]	4,92 [1,26; 19,14]	0,35 [0,09; 0,62]	0,0330
Anteil der Patient*innen mit unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand	10/21 (47,6)	16/22 (72,7)	1,52 [0,91; 2,53]	2,98 [0,82; 10,82]	0,25 [-0,03; 0,53]	0,1067
Anteil der Patient*innen mit Verschlechterung im Gesundheitszustand	11/21 (52,4)	6/22 (27,3)	0,52 [0,24; 1,15]	0,34 [0,09; 1,22]	-0,25 [-0,53; 0,03]	0,1073
GAA1-Repeat-Länge < 675						
Anteil der Patient*innen mit Verbesserung im Gesundheitszustand	6/22 (27,3)	3/14 (21,4)	0,84 [0,26; 2,70]	0,80 [0,16; 3,87]	-0,06 [-0,34; 0,23]	0,7745
Anteil der Patient*innen mit unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand	14/22 (63,6)	10/14 (71,4)	1,11 [0,70; 1,74]	1,37 [0,32; 5,91]	0,08 [-0,23; 0,39]	0,6666

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

Statistik	Placebo	Omaveloxolon	Omaveloxolon vs. Placebo			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
Anteil der Patient*innen mit Verschlechterung im Gesundheitszustand	8/22 (36,4)	4/14 (28,6)	0,81 [0,30; 2,21]	0,73 [0,17; 3,16]	-0,08 [-0,39; 0,23]	0,6807
<p>Cochran-Mantel-Haenszel-bereinigte OR und RR wurden unter Berücksichtigung des Pes cavus-Status berechnet.</p> <p>Abkürzungen: ARR: Absolute Risiko Reduktion; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; OR: Odds Ratio; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RR: Relatives Risiko</p>						

In Tabelle 4-72 sind die Anteile der Patient*innen in der Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“ mit einer klinisch relevanten Verbesserung/ Verbesserung und stabilem Zustand/ Verschlechterung im PGI-C-Wert zur Woche 48 für die ITT-Population dargestellt.

Im Anteil der Patient*innen mit einer GAA1-Repeat-Länge von ≥ 675 gaben insgesamt 12 mit Omaveloxolon behandelte Patient*innen (54,5 %) eine klinisch relevante Verbesserung im PGI-C-Wert an, die Anzahl der Patient*innen innerhalb des Kontrollarms lag bei 4 (19,0 %). Das relative Risiko zwischen den beiden Behandlungen lag dabei bei 2,86 (95 %-KI = [1,09; 7,49]; $p = 0,0330$). Es zeigte sich bei 16 Patient*innen (72,7 %) unter Omaveloxolon-Behandlung und bei 10 Patient*innen (47,6 %) unter Placebo-Behandlung eine Verbesserung oder ein unveränderter Gesundheitszustand im PGI-C. Das relative Risiko betrug dabei 1,52 (95 %-KI = [0,91; 2,53]; $p = 0,1067$). Eine klinisch relevante Verschlechterung im PGI-C-Wert zeigten unter der Behandlung mit Omaveloxolon zur Woche 48 insgesamt 6 Patient*innen (27,3 %) und im Kontrollarm 11 Patient*innen (52,4 %). Das relative Risiko lag bei 0,52 (95 %-KI = [0,24; 1,15]; $p = 0,1073$).

Insgesamt zeigte sich für den Anteil der Patient*innen mit einer GAA1-Repeat-Länge von ≥ 675 und einer klinisch relevanten Verbesserung im PGI-C-Wert ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Omaveloxolon.

Innerhalb des Anteils der Patient*innen mit einer GAA1-Repeat-Länge von < 675 zeigten in der Omaveloxolon-Gruppe insgesamt 3 Patient*innen (21,4 %) eine klinisch relevante Verbesserung im PGI-C-Wert zu Woche 48, die Anzahl der Patient*innen innerhalb des Kontrollarms lag bei 6 (27,3 %). Das adjustierte relative Risiko zwischen den beiden Behandlungsarmen lag dabei bei 0,84 (95 %-KI = [0,26; 2,70]; $p = 0,7745$). Es zeigte sich bei 10 Patient*innen (71,4 %) unter Omaveloxolon-Behandlung und bei 14 Patient*innen (63,6 %) unter Placebo-Behandlung eine Verbesserung oder ein unveränderter Gesundheitszustand im PGI-C-Wert. Das relative Risiko betrug dabei 1,11 (95 %-KI = [0,70; 1,74]; $p = 0,6666$). Eine klinisch relevante Verschlechterung im PGI-C-Wert zeigten unter der Behandlung mit Omaveloxolon zur Woche 48 insgesamt 4 Patient*innen (28,6 %). Dieser Wert lag innerhalb des Kontrollarms bei 8 (36,4 %) Patient*innen, woraus ein relatives Risiko von 0,81 (95 %-KI = [0,30; 2,21]; $p = 0,6807$) zwischen den Behandlungsarmen resultierte.

Die Wirksamkeit von Omaveloxolon ist für Patient*innen die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einer höheren Progressionsrate betroffen sind, im Zeitrahmen einer klinischen Studie besser darstellbar. Der Effekt der Omaveloxolon-Behandlung ist daher in dieser Subgruppe besonders ausgeprägt. Es ist davon auszugehen, dass Patient*innen mit einer GAA1-Repeat-Länge < 675 und einer durchschnittlich langsameren Krankheitsprogression auf längere Sicht ebenfalls von der Wirksamkeit von Omaveloxolon klinisch signifikant profitieren werden, obgleich dies aufgrund der sehr langsamen Progressionsrate im Rahmen einer klinischen Studie in dieser Seltenen Erkrankung nur schwer darstellbar ist.

Klinisch erhobener Gesundheitszustand, gemessen anhand des Anteils an Patient*innen mit einer Veränderung im CGI-C Skalenwert

Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Klinisch erhobener Gesundheitszustand“, für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“ gemessen anhand des Anteils an Patient*innen mit einer Veränderung im CGI-C Skalenwert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung im Gesundheitszustand/ unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand/ Verschlechterung im Gesundheitszustand gemessen anhand des CGI-C

Statistik	Placebo	Omaveloxolon	Omaveloxolon vs. Placebo			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
GAA1-Repeat-Länge ≥ 675						
Anteil der Patient*innen mit Verbesserung im Gesundheitszustand	7/21 (33,3)	10/22 (45,5)	1,37 [0,64; 2,91]	1,67 [0,49; 5,75]	0,12 [-0,17; 0,41]	0,4196
Anteil der Patient*innen mit unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand	12/21 (57,1)	17/22 (77,3)	1,35 [0,88; 2,07]	2,58 [0,68; 9,82]	0,20 [-0,07; 0,48]	0,1716
Anteil der Patient*innen mit Verschlechterung im Gesundheitszustand	9/21 (42,9)	5/22 (22,7)	0,53 [0,21; 1,32]	0,39 [0,10; 1,47]	-0,20 [-0,48; 0,07]	0,1732
GAA1-Repeat-Länge < 675						
Anteil der Patient*innen mit Verbesserung im Gesundheitszustand	6/21 (28,6)	6/14 (42,9)	1,45 [0,58; 3,67]	1,79 [0,42; 7,58]	0,14 [-0,18; 0,47]	0,4274
Anteil der Patient*innen mit unverändertem und verbessertem Gesundheitszustand	15/21 (71,4)	11/14 (78,6)	1,11 [0,75; 1,64]	1,53 [0,30; 7,74]	0,07 [-0,22; 0,36]	0,5967

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

Statistik	Placebo	Omaveloxolon	Omaveloxolon vs. Placebo			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
Anteil der Patient*innen mit Verschlechterung im Gesundheitszustand	6/21 (28,6)	3/14 (21,4)	0,73 [0,21; 2,49]	0,65 [0,13; 3,31]	-0,07 [-0,36; 0,22]	0,6125
<p>Cochran-Mantel-Haenszel-bereinigte OR und RR wurden unter Berücksichtigung des Pes cavus-Status berechnet. Abkürzungen: ARR: Absolute Risiko Reduktion; CGI-C: Clinical Global Impression of Change; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p>						

In Tabelle 4-73 sind die Anteile der Patient*innen in der Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“ mit einer klinisch relevanten Verbesserung/ Verbesserung und stabilem Zustand/ Verschlechterung im CGI-C-Wert zur Woche 48 für die ITT-Population dargestellt.

Unter den Patient*innen mit einer GAA1-Repeat-Länge von ≥ 675 wurde bei insgesamt 10 mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen (45,5 %) eine klinisch relevante Verbesserung im CGI-C-Wert festgestellt, die Anzahl der Patient*innen innerhalb des Kontrollarms lag bei 7 (33,3 %). Das relative Risiko zwischen den beiden Behandlungen lag dabei bei 1,37 (95 %-KI = [0,64; 2,91]; $p = 0,4196$). Es zeigte sich bei 17 Patient*innen (77,3 %) unter Omaveloxolon-Behandlung und bei 12 Patient*innen (57,1 %) unter Placebo-Behandlung eine Verbesserung oder ein unveränderter Gesundheitszustand im CGI-C-Wert. Das relative Risiko betrug dabei 1,35 (95 %-KI = [0,88; 2,07]; $p = 0,1716$). Eine klinisch relevante Verschlechterung im CGI-C-Wert zeigten unter der Behandlung mit Omaveloxolon zur Woche 48 insgesamt 5 Patient*innen (22,7 %) und im Kontrollarm 9 Patient*innen (42,9 %). Das relative Risiko lag bei 0,53 (95 %-KI = [0,21; 1,32]; $p = 0,1732$).

Innerhalb des Anteils der Patient*innen mit einer GAA1-Repeat-Länge von < 675 zeigten in der Omaveloxolon-Gruppe insgesamt 6 Patient*innen (42,9 %) eine klinisch relevante Verbesserung im CGI-C-Wert zu Woche 48, die Anzahl der Patient*innen innerhalb des Kontrollarms lag bei 6 (28,6 %). Das adjustierte relative Risiko zwischen den beiden Behandlungsarmen lag dabei bei 1,45 (95 %-KI = [0,58; 3,67]; $p = 0,4274$). Es zeigte sich bei 11 Patient*innen (78,6 %) unter Omaveloxolon-Behandlung und bei 15 Patient*innen (71,1 %) unter Placebo-Behandlung eine Verbesserung oder ein unveränderter Gesundheitszustand im CGI-C-Wert. Das relative Risiko betrug dabei 1,11 (95 %-KI = [0,75; 1,64]; $p = 0,5967$). Eine klinisch relevante Verschlechterung im CGI-C-Wert zeigten unter der Behandlung mit Omaveloxolon zur Woche 48 insgesamt 3 Patient*innen (21,4 %). Dieser Wert lag innerhalb des Kontrollarms bei 6 (28,6 %) Patient*innen, woraus ein relatives Risiko von 0,73 (95 %-KI = [0,21; 2,49]; $p = 0,6125$) zwischen den Behandlungsarmen resultierte.

Die Wirksamkeit von Omaveloxolon ist für Patient*innen die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einer höheren Progressionsrate betroffen sind, im Zeitrahmen einer klinischen Studie besser darstellbar. Der Effekt der Omaveloxolon-Behandlung ist daher in dieser Subgruppe besonders ausgeprägt. Es ist davon auszugehen, dass Patient*innen mit einer GAA1-Repeat-Länge < 675 und einer durchschnittlich langsameren Krankheitsprogression auf längere Sicht ebenfalls von der Wirksamkeit von Omaveloxolon klinisch signifikant profitieren werden, obgleich dies aufgrund der sehr langsamen Progressionsrate im Rahmen einer klinischen Studie in dieser Seltenen Erkrankung nur schwer darstellbar ist

„Beinfunktion“, gemessen anhand des 25-Foot Timed Walk Test

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Beinfunktion“, gemessen anhand 25-Foot Timed Walk Test für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt T25-FWT	Reziproke gemessene Zeit des T25-FWT	
	Placebo	Omaveloxolon
GAA1-Repeat-Länge ≥ 675		
Baseline		
n	16	24
Mittelwert (SD)	0,13 (0,067)	0,11 (0,070)
Woche 48		
n	14	19
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE) 95 %-KI	-0,03 (0,009) -0,04; -0,01	-0,02 (0,008) -0,03; 0,00
LS-Mean Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert	0,01 (0,012) -0,01; 0,03 0,4252	
Hedges' g ^a 95 %-KI	0,27 -0,42; 0,96	
GAA1-Repeat-Länge < 675		
Baseline		
n	22	11
Mittelwert (SD)	0,15 (0,060)	0,14 (0,063)
Woche 48		
n	21	10
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE) 95 %-KI	-0,02 (0,007) -0,03; 0,00	-0,03 (0,011) -0,05; -0,01
LS-Mean Differenz (SE) ^a 95 %-KI p-Wert	-0,01 (0,012) -0,03; 0,01 0,4270	
Hedges' g ^a 95 %-KI	-0,29 -1,05; 0,46	
<p>a: Die LS-Mean Differenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und das Hedges'g wurden mithilfe eines MMRM bestimmt, unter Berücksichtigung der Dreifachinteraktion „Subgruppe x Behandlungsgruppe x Zeit“.</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed-Effect-Model With Repeated Measures; MW: Mittelwert; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>		

Die durchschnittlichen Werte im 25-Foot Timed Walk Test für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“ sind zur Baseline und die Änderung zur Baseline zur Woche 48 in Tabelle 4-74 dargestellt.

In der ITT-Population betrug der durchschnittliche Wert im 25-Foot Timed Walk Test für den Anteil der Patient*innen mit einer GAA1-Repeat-Länge von ≥ 675 zur Baseline im Omaveloxolon-Arm 0,11 (SD = 0,070) und im Kontrollarm 0,13 (SD = 0,067). Zu Woche 48 verringerte sich der Wert für die Patient*innen unter Omaveloxolon um 0,02 (SD = 0,008), der entsprechende Wert lag im Kontrollarm bei -0,03 (SD = 0,009). Die LS-Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen lag bei 0,01 (SE = 0,012; 95 %-KI = [-0,01; 0,03]; $p = 0,4252$). Das Hedges'g betrug 0,27 (95 %-KI = [-0,42; 0,96]). Entsprechend zeigte sich hier kein signifikanter Behandlungsunterschied.

Für die Patient*innen mit einer GAA1-Repeat-Länge von < 675 zeigte sich unter der Behandlung mit Omaveloxolon ein Wert von 0,14 (SD = 0,063) zur Baseline für den 25-Foot Timed Walk Test, der entsprechende Wert lag im Kontrollarm bei 0,15 (SD = 0,060). Zu Woche 48 verringerte sich der Wert für die Patient*innen unter Omaveloxolon um 0,03 (SD = 0,011) und im Kontrollarm um -0,02 (SD = 0,007). Die LS-Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen lag bei -0,01 (SE = 0,012; 95 %-KI = [-0,03; 0,01]; $p = 0,4270$). Das Hedges'g betrug -0,29 (95 %-KI = [-1,05; 0,46]). Entsprechend zeigte sich hier kein signifikanter Behandlungsunterschied.

Die Wirksamkeit von Omaveloxolon ist für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einer höheren Progressionsrate betroffen sind, im Zeitrahmen einer klinischen Studie besser darstellbar. Der Effekt der Omaveloxolon-Behandlung ist daher in dieser Subgruppe besonders ausgeprägt. Es ist davon auszugehen, dass Patient*innen mit einer GAA1-Repeat-Länge < 675 und einer durchschnittlich langsameren Krankheitsprogression auf längere Sicht ebenfalls von der Wirksamkeit von Omaveloxolon klinisch signifikant profitieren werden, obgleich dies aufgrund der sehr langsamen Progressionsrate im Rahmen einer klinischen Studie in dieser Seltenen Erkrankung nur schwer darstellbar ist.

Häufigkeit von Stürzen

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit von Stürzen“ für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt Häufigkeit von Stürzen	Häufigkeit von Stürzen	
	Placebo	Omaveloxolon
GAA1-Repeat-Länge ≥ 675		
Stürze von der Baseline bis Woche 48		
Mittelwert (SD)	19,95 (31,899)	10,81 (13,764)
Adjustierte Inzidenz der Stürze 95 %-KI	0,06 0,04; 0,09	0,03 0,02; 0,06
Rate Ratio (OmaV/Placebo) 95 %-KI p-Wert ^a	0,60 0,30; 1,18 0,1391	
GAA1-Repeat-Länge < 675		
Stürze von der Baseline bis Woche 48		
Mittelwert (SD)	10,41 (11,537)	11,87 (21,560)
Adjustierte Inzidenz der Stürze 95 %-KI	0,03 0,02; 0,06	0,04 0,02; 0,08
Rate Ratio (OmaV/Placebo) 95 %-KI p-Wert ^a	1,26 0,52; 3,07 0,6049	
a: Der p-Wert wurde anhand einer Poisson-Regression ermittelt. Dafür wurde ein log-lineares Modell unter Berücksichtigung der festen kategorialen Faktoren Behandlungsgruppe und Vorliegen eines Pes cavus sowie dem log der Behandlungsdauer in Tagen als Offset verwendet. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung		

In Tabelle 4-75 ist die Häufigkeit der Stürze der Patient*innen für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“ für beide Studienarme zusammengefasst. Während des Studienzeitraums der MOXie Teil 2 war die durchschnittliche Anzahl an Stürzen im Omaveloxolon-Arm für den Anteil der Patient*innen mit einer GAA1-Repeat-Länge von ≥ 675 in der ITT-Population mit durchschnittlich 10,8 Stürzen (SD = 13,76) und einer adjustierten Sturzinzidenz von 0,03 (95 %-KI = [0,02; 0,06]) geringer als im Kontrollarm (20,0 Stürze (SD = 31,90), Inzidenz von 0,06 (95 %-KI = [0,04; 0,09])). Es ergibt sich ein numerischer Vorteil für die Omaveloxolon-Gruppe mit einer Rate Ratio von 0,60 (95 %-KI = [0,30; 1,18]; p = 0,1391).

Für den Anteil der Patient*innen im Omaveloxolon-Arm mit einer GAA1-Repeat-Länge von < 675 lag die Häufigkeit der Stürze während der RCT unter der Behandlung mit Omaveloxolon bei 11,9 (SD = 21,56) mit einer Inzidenz von 0,04 (95 %-KI = [0,02; 0,08]). Der entsprechende

Wert lag im Placebo-Arm bei 10,4 (SD = 11,54) und einer Inzidenz von 0,03 (95 %-KI = [0,02; 0,06]). Die Rate Ratio lag bei 1,26 (95 %-KI = [0,52; 3,07]; p = 0,6049).

Die Wirksamkeit von Omaveloxolon ist für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einer höheren Progressionsrate betroffen sind, im Zeitrahmen einer klinischen Studie besser darstellbar. Der Effekt der Omaveloxolon-Behandlung ist daher in dieser Subgruppe besonders ausgeprägt. Es ist davon auszugehen, dass Patient*innen mit einer GAA1-Repeat-Länge < 675 und einer durchschnittlich langsameren Krankheitsprogression auf längere Sicht ebenfalls von der Wirksamkeit von Omaveloxolon klinisch signifikant profitieren werden, obgleich dies aufgrund der sehr langsamen Progressionsrate im Rahmen einer klinischen Studie in dieser Seltenen Erkrankung nur schwer darstellbar ist.

Übersicht zu unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-76: Gesamtraten von unerwünschten Ereignissen (UE) für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel die in der Studie MOXIE Teil 2 auftraten

Statistik	Placebo	Omaveloxolon	Omaveloxolon vs. Placebo			
	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert ^b
GAA1-Repeat-Länge ≥ 675						
Mindestens 1 UE	21 (100)	26 (100)	1,00 [0,925; 1,090]	1,23 [0,023; 64,721]	0,00 [-0,076; 0,085]	0,9183
GAA1-Repeat-Länge < 675						
Mindestens 1 UE	22 (100)	15 (100)	0,99 [0,890; 1,102]	0,69 [0,013; 36,609]	-0,01 [-0,114; 0,095]	0,8580
Hinweis: UE wurden nach MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1 kodiert.						
Hinweis: Bei einer Inzidenz von Null wird Logit-Link verwendet.						
Abkürzungen: ARR: Absolute Risiko Reduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko.						

In Tabelle 4-76 ist die Anzahl an Patient*innen mit mindestens einem UE während des Beobachtungszeitraums der Studie MOXIE Teil 2 für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“ dargestellt.

Die Anzahl an Patient*innen mit mindestens einem UE unabhängig vom Schweregrad war in beiden Studienarmen und für beide Subgruppencharakteristika vergleichbar, da bei allen Patient*innen während der gesamten Studie mindestens ein UE unabhängig vom Schweregrad auftrat.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind.

Tabelle 4-77: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten oder die bei mindestens 10 Patient*innen und bei mindestens 1 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind.

Statistik	Placebo	Omaveloxolon	Omaveloxolon vs. Placebo			
	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
<i>GAA1-Repeat-Länge ≥ 675</i>						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (47,6)	20 (76,9)	1,62 [0,984; 2,651]	3,67 [1,049; 12,814]	0,29 [0,025; 0,561]	0,0578
Übelkeit	5 (23,8)	11 (42,3)	1,78 [0,732; 4,314]	2,35 [0,659; 8,359]	0,18 [-0,078; 0,448]	0,2040
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (9,5)	8 (30,8)	3,23 [0,766; 13,620]	4,22 [0,788; 22,615]	0,21 [-0,005; 0,430]	0,1102
Untersuchungen	4 (19,0)	12 (46,2)	2,42 [0,914; 6,421]	3,64 [0,959; 13,836]	0,27 [0,016; 0,526]	0,0751
<i>GAA1-Repeat-Länge < 675</i>						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (27,3)	8 (53,3)	1,96 [0,852; 4,487]	3,05 [0,765; 12,135]	0,26 [-0,053; 0,574]	0,1135
Übelkeit	1 (4,5)	2 (13,3)	2,93 [0,291; 29,522]	3,23 [0,266; 39,285]	0,09 [-0,105; 0,281]	0,3610
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	5 (22,7)	5 (33,3)	1,47 [0,512; 4,198]	1,70 [0,393; 7,358]	0,11 [-0,190; 0,402]	0,4753

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

Statistik	Placebo	Omaveloxolon	Omaveloxolon vs. Placebo			
	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
Untersuchungen	2 (9,1)	9 (60,0)	6,60 [1,653; 26,353]	15,00 [2,521; 89,235]	0,51 [0,234; 0,785]	0,0076
<p>Hinweis: UE wurden nach MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1 kodiert. Die Anzahl der Patient*innen, bei denen mindestens ein UE auftrat, wird in der jeweiligen Zeile zusammengefasst. SOC werden in alphabetischer Reihenfolge dargestellt, und die PT innerhalb der SOC werden in abnehmender Häufigkeit angegeben. Patient*innen wurden unabhängig von der Gesamtanzahl der UE nur einmal pro SOC bzw. PT gezählt.</p> <p>Hinweis: Bei einer Inzidenz von Null wird Logit-Link verwendet.</p> <p>ARR: Absolute Risiko Reduktion; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko.</p>						

In Tabelle 4-77 sind UE für die Subgruppe „GAA1-Repeat-Länge“ nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patient*innen oder die bei mindestens 10 Patient*innen und bei mindestens 1 % der Patient*innen unter der Therapie mit Omaveloxolon oder Placebo während des Auswertungszeitraums der MOXie Teil 2 auftraten. Im Folgenden werden jene UE nach SOC und PT näher beschrieben, die zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant unterschiedlich waren.

Für den Anteil der Patient*innen mit einer GAA1-Repeat-Länge von ≥ 675 gab es in keiner SOC / keinem PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Im Anteil der Patient*innen mit einer GAA1-Repeat-Länge von < 675 traten im Omaveloxolon-Arm 9 UE (60,0 %) auf, die der SOC „Untersuchungen“ zugeordnet werden konnten. Die Anzahl der im Placebo-Arm festgestellten UE lag bei 2 (9,1 %). Das relative Risiko lag bei 6,60 (95 %-KI = [1,653; 26,353]; $p = 0,0076$).

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Publikationen

1. Lynch, D. R., Chin, M. P., Delatycki, M. B., Subramony, S. H., Corti, M., Hoyle, J. C., Boesch, S., Nachbauer, W., Mariotti, C., Mathews, K. D., Giunti, P., Wilmot, G., Zesiewicz, T., Perlman, S., Goldsberry, A., O'Grady, M., & Meyer, C. J. (2021). Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIE Study). *Ann Neurol*, 89(2), 212-225. doi:10.1002/ana.25934
2. Lynch, D. (2023). Correction to Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIE Study). *Ann Neurol*, 94(6), 1190. doi:10.1002/ana.26808
3. Lynch, D. R., Chin, M. P., Boesch, S., Delatycki, M. B., Giunti, P., Goldsberry, A., Hoyle, J. C., Mariotti, C., Mathews, K. D., & Nachbauer, W. (2023). Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's Ataxia: Delayed-Start Analysis of the MOXIE Extension. *Movement disorders*, 38(2), 313-320.
4. Lynch, D., Goldsberry, A., Rummey, C., Farmer, J., Boesch, S., delatycki, m., Giunti, P., Hoyle, j. c., Mariotti, C., & Mathews, K. (2022). Direct utility of natural history data in analysis of clinical trials: Propensity match-based analysis of Omaveloxolone in Friedreich ataxia using the FA-COMS dataset. *medRxiv*, 2022.2008. 2012.22278684.
5. Lynch, D. R., Goldsberry, A., Rummey, C., Farmer, J., Boesch, S., Delatycki, M. B., Giunti, P., Hoyle, J. C., Mariotti, C., Mathews, K. D., Nachbauer, W., Perlman, S., Subramony, S. H., Wilmot, G., Zesiewicz, T., Weissfeld, L., & Meyer, C. (2023). Propensity matched comparison of omaveloxolone treatment to Friedreich ataxia natural history data. *Annals of clinical and translational neurology*, 11(1), 4-16. doi:https://doi.org/10.1002/acn3.51897

Registereinträge

6. ClinicalTrials.gov. (2015). RTA 408 Capsules in Patients With Friedreich's Ataxia - MOXIE. In Nct02255435: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02255435>.
7. EUCTR. (2016). A Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia. In 2015-002762-23: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002762-23
8. ICTRP. (2014). RTA 408 Capsules in Patients With Friedreich's Ataxia - MOXIE. In Nct02255435: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02255435>.

Studienberichte

9. Reata Ireland Limited. (2020). Clinical Study Report: A Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia.
10. Reata Ireland Limited. (2022). Interim Clinical Study Report (408-C-1402 (Extension)): A Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia.

4.3.2 Weitere Unterlagen**4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-78: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.2.**

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

Tabelle 4-79: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-82: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.2)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.4.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

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

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

Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-86: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.4.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 0 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 0 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-87: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.4.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Als Arzneimittel zur Behandlung einer Seltenen Erkrankung gilt der medizinische Zusatznutzen von Omaveloxolon nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt.

Im Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Beratungsanforderung 2022-B-214) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Omaveloxolon am 26. Oktober 2022 hat dieser im vorliegenden Anwendungsgebiet Best-Supportive-Care (BSC) als derzeitigen Versorgungsstandard in der Behandlung der Friedreich-Ataxie (FA) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren definiert.

In den im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier dargestellten Studien MOXIE Teil 2 und MOXIE OLE inklusive der Auswertungen als Delayed-Start vs. Early-Start Analyse und als Propensity Score Matching Analyse ist die Behandlung mit BSC sowohl im Kontroll- als auch im Behandlungsarm adäquat umgesetzt. Die vorgelegten Studien sind entsprechend prinzipiell

angemessen, um den Zusatznutzen von Omaveloxolon im vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber dem bisherigen Versorgungsstandard abzuleiten. Der bereits durch die Behandlung einer Seltenen Erkrankung durch die Zulassung bestätigte medizinische Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Studienqualität

MOXIe Teil 2

Bei der pivotalen Phase 2-Studie MOXIe Teil 2 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Studie. Die methodische Qualität der Studie wurde gemäß G-BA Vorlagen anhand des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E) überprüft und als hoch bewertet. Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und beauftragte Personen sowie alle Laboratorien mit direkter Beteiligung an der Studie sowie diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet. Alle Endpunkte wurden entsprechend objektiver und in der klinischen Praxis etablierter Methoden erhoben und gemäß dem Intention-to-treat (ITT-) Prinzip ausgewertet. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die eine Verzerrung der Ergebnisse vermuten lassen. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingeschätzt.

MOXIe OLE

In der Studie MOXIe OLE (Open Label Extension), der einarmigen, offenen Extension des MOXIe-Studienprogramms, wurden alle Patient*innen mit Omaveloxolon behandelt, unabhängig von der vorrausgegangenen Behandlung. Die Studie wurde ohne Kontrollgruppe und damit unverblindet durchgeführt. Das Verzerrungspotential wird daher per se als hoch eingestuft. Alle Endpunkte wurden dennoch entsprechend objektiver und in der klinischen Praxis etablierter Methoden erhoben. Zusätzlich blieben die eingeschlossenen Patient*innen gegenüber ihrer Vorbehandlung verblindet. Dies macht eine integrierte Auswertung über beide Studienteile hinweg mittels Delayed-Start vs. Early-Start Analyse (vorangegangene Placebo- vs. Omaveloxolon-Behandlung) mit einem geringen Verzerrungspotential möglich. Die MOXIe OLE Daten wurden zusätzlich in einem indirekten Vergleich mittels Propensity Score Matching mit einer natürlichen Verlaufskohorte (FA-COMS; Friedreich Ataxia – Clinical Outcome Measures Study) ausgewertet. Wenngleich das Vorliegen einer umfassenden, mehrjährigen natürlichen Verlaufskohorte in der hier vorliegenden Seltenen Erkrankung von besonderem Wert für die Einschätzung des Behandlungseffekts ist, wird aufgrund des einarmigen Studiendesigns für diese Analyse formal von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

In der Gesamtschau ergibt sich für die im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Studien eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Evidenzstufe

Entsprechend der Darstellung im vorherigen Abschnitt wird gemäß der VerFO des G-BA der Studie MOXIe Teil 2 die Evidenzstufe Ib zugeordnet. Bei der Studie MOXIe OLE liegt die Evidenzstufe III vor.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Die Validität der im Nutzendossier dargestellten Endpunkte ist als hoch einzuschätzen. Die Symptomatik und der Krankheitsfortschritt der FA wurde für die eingeschlossenen Patient*innen in den dargestellten Studien mithilfe multipler geeigneter Endpunkte erhoben.

Das typische Krankheitsbild der FA wird durch die mFARS umfänglich und valide erfasst. Die Bewertung der funktionellen Einschränkungen in den Kategorien „Bulbar Function“, „Upper Limb Coordination“, „Lower Limb Coordination“ sowie „Upright Stability“ wurden als patientenrelevante Schlüsselparameter für die Einschätzung der Krankheitsprogression in FA identifiziert (22). Die inhaltliche Validierung der mFARS und der jeweiligen einzelnen Komponenten erfolgte anhand einer prospektiven Kohortenstudie (FA-COMS) mit ca. 1.000 Patient*innen (12, 21). Zusätzlich konnte für die mFARS eine exzellente Test-Retest Reliabilität bewiesen werden und sie hat sich in klinischen Studien und in der klinischen Praxis als eine Standardmethode etabliert (23-25).

Ein weiteres etabliertes Instrument zur Erhebung der Symptomatik und des Krankheitsverlaufs bei Patient*innen mit FA ist die Erfassung von Einschränkungen in Alltagsaktivitäten anhand des FA-ADL. Dieser wurde bereits in mehreren Studien zur FA als Instrument verwendet und korreliert mit Krankheitscharakteristika wie Alter zu Krankheitsbeginn oder Krankheitsprogression und mit den Ergebnissen weiterer validierter Instrumente, wie der mFARS (12, 28, 35, 36).

Die subjektive Wahrnehmung der Patient*innen bezüglich der Veränderung ihres Gesamtgesundheitszustandes wurde mittels Patient Global Impression of Change (PGI-C) ermittelt. Der PGI-C wurde für eine Reihe anderer Erkrankungen auf Grundlage etablierter Messungen der Schmerzintensität, der Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch Schmerzen und der Wirksamkeit der Behandlung validiert (40-42). Dabei konnte sowohl Konstruktvalidität als auch klinische Relevanz belegt werden.

Zusätzlich wurde die globale Veränderung des klinischen Gesamteindrucks anhand des Clinical Global Impression of Change (CGI-C) durch den Studienarzt erhoben. Die CGI-Skala ist ein einfaches, international validiertes und zuverlässiges Instrument (46, 47). Die CGI-C hat sich in vielen klinischen Studien als robustes Maß zur Messung des klinischen Gesamteindrucks erwiesen und ist einfach und schnell zu handhaben (46).

Weitere erhobene Endpunkte umfassen die Veränderung der Feinmotorik der oberen Gliedmaßen gemessen anhand des 9-HPT, die Veränderung der Beinfunktion gemessen anhand des 25-Foot Timed Walk Test, die Veränderung des Koordinationsvermögens und des Gleichgewichts bestimmt anhand der Häufigkeit von Stürzen sowie die maximale Belastbarkeit

gemessen mittels des Peak Work Maximal Exercise Test. Die Ergebnisse dieser Endpunkte dienen als zusätzliche Informationen zur krankheitsspezifischen Einschätzung der Krankheitsschwere mit der mFARS. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des SF-36 erfasst (62-64).

Zuletzt wurde die Sicherheit von Omaveloxolon durch die Bestimmung der Inzidenz von unerwünschten sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen standardisiert und transparent erfasst und dargestellt.

Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen

Vor dem Hintergrund einer Seltenen Erkrankung ist in der Gesamtschau die Aussagekraft der vorgelegten Evidenz als Nachweis für einen Zusatznutzen auf Studien- und Endpunktebene als hoch einzuschätzen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Omaveloxolon (Skyclarys™) ist zugelassen zur Behandlung der FA bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren. Durch die EU-Zulassung am 09.02.2024 konnte bereits die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität von Omaveloxolon belegt werden (1, 2).

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

Als Arzneimittel zur Behandlung einer Seltenen Erkrankung gilt der medizinische Zusatznutzen von Omaveloxolon nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Dessen ungeachtet erlaubt die vorliegende klinische Evidenz der Studien MOXIE Teil 2 und MOXIE OLE inklusive der Auswertungen als Delayed-Start vs. Early-Start Analyse sowie als Propensity Score Matching Analyse die Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens gegenüber derzeitigen Versorgungsstandard Best-Supportive-Care (BSC).

Die relevanten Ergebnisse aus den Studien MOXIE Teil 2 und MOXIE OLE für den Zusatznutzen von Omaveloxolon gegenüber BSC sind in Tabelle 4-89 zusammengefasst. Die dargestellten Ergebnisse sind zudem im Anschluss textlich zusammengefasst und durch weitere Ergebnisse aus Abschnitt 4.3.1.3 ergänzt.

Tabelle 4-89: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien MOXie Teil 2 und MOXie OLE einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunktdimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Mortalität		
<i>Todesfälle</i>		
MOXie Teil 2 RCT Woche 48	Während der gesamten Studiendauer traten keine Todesfälle auf.	
+ MOXie OLE (Delayed-Start vs. Early-Start) Woche 144		
Morbidität		
<i>Krankheitsschwere (mFARS)</i>		
Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS		
MOXie Teil 2 RCT Woche 48	ITT: n _{Placebo} = 50/52; n _{Omaveloxolon} = 42/51 LS-Mean Differenz (SE) = -1,93 (0,895) 95 %-KI = -3,70; -0,15, p-Wert = 0,0342 Hedges' g = -0,44, 95 %-KI = -0,86; -0,03	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
	FAS: n _{Placebo} = 41/42; n _{Omaveloxolon} = 34/40 LS-Mean Differenz (SE) = -2,40 (0,956) 95 %-KI = -4,31; -0,50, p-Wert = 0,0141 Hedges' g = -0,57, 95 %-KI = -1,03; -0,10	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
	SG GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 (ITT): n _{Placebo} = 21/21; n _{Omaveloxolon} = 22/26 LS-Mean Differenz (SE) = -2,70 (1,283) 95 %-KI = -5,26; -0,14, p-Wert = 0,0392 Hedges' g = -0,62, 95 %-KI = -1,23; -0,01	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Endpunktdimension Endpunkt Operationalisierung	Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
	SG GAA1-Repeat-Länge \geq 675 (FAS): n _{Placebo} = 18/18; n _{Omareloxolon} = 19/21 LS-Mean Differenz (SE) = -4,27 (1,342) 95 %-KI = -6,96; -1,57, p-Wert = 0,0025 Hedges' g = -1,00, 95 %-KI = -1,68; -0,32	Beträchtlicher Zusatznutzen
Propensity Score Matching Analyse	Primary Pooled Population: n _{MOXie Extension} = 77/136; n _{Matched FA-COMS} = 83/136 LS-Mean Differenz (SE) in Jahr 3 = -3,607 (0,9263) 55 % Verlangsamung der Progression p-Wert = 0,0001	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt (\geq 1,9 Punkte/ Jahr)		
MOXie Teil 2 RCT Woche 48	FAS: n/N _{Placebo} = 18/41 (43,9 %); n/N _{Omareloxolon} = 7/34 (20,6 %) RR = 0,47 95 %-KI = 0,22; 0,99, p-Wert = 0,0464	Geringer Zusatznutzen
	SG GAA1-Repeat-Länge \geq 675 (FAS): n/N _{Placebo} = 11/18 (61,1 %); n/N _{Omareloxolon} = 3/19 (15,8 %) RR = 0,26 95 %-KI = 0,09; 0,78, p-Wert = 0,0161	Beträchtlicher Zusatznutzen
<i>Patientenberichteter Gesundheitszustand (PGI-C)</i>		
Patientenberichteter Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C		
MOXie Teil 2 RCT Woche 48	ITT: n/N _{Placebo} = 51/52; n/N _{Omareloxolon} = 44/51 LS-Mean Differenz (SE) = -0,56 (0,254) 95 %-KI = -1,06; -0,06, p-Wert = 0,0282 Hedges' g = -0,45, 95 %-KI = -0,86; -0,04	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Anteil der Patient*innen mit Verbesserung im Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C		
MOXie Teil 2 RCT Woche 48	SG GAA1-Repeat-Länge \geq 675 (ITT): n/N _{Placebo} = 4/21 (19,0); n/N _{Omareloxolon} = 12/22 (54,5) RR = 2,86 95 %-KI = 1,09; 7,49, p-Wert = 0,0330	Geringer Zusatznutzen

Endpunktdimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Sicherheit		
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE)</i>		
Übersicht zu unerwünschten Ereignissen (MOXIe Teil 2 RCT Woche 48; Safety Population)		
Mindestens 1 UE	n/N _{Placebo} = 52/52 (100,0 %); n/N _{Omaaveloxolon} = 51/51 (100,0 %) RR = 1,00 95 %-KI = 0,963; 1,038, p-Wert = 0,9924	Zusatznutzen nicht belegt
Mindestens 1 schweres UE	n/N _{Placebo} = 0/52 (0,0 %); n/N _{Omaaveloxolon} = 5/51 (9,8 %) RR = 11,21 95 %-KI = 0,636; 197,67, p-Wert = 0,0988	Zusatznutzen nicht belegt
Mindestens 1 schwerwiegendes UE	n/N _{Placebo} = 3/52 (5,8 %); n/N _{Omaaveloxolon} = 5/51 (9,8 %) RR = 1,70 95 %-KI = 0,428; 6,743, p-Wert = 0,4508	Zusatznutzen nicht belegt
Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (MOXIe Teil 2 RCT; Safety Population)		
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (mild/ moderat)</i>	n/N _{Placebo} = 21/52 (40,4 %); n/N _{Omaaveloxolon} = 34/51 (66,7 %) RR = 1,65 95 %-KI = 1,125; 2,421, p-Wert = 0,0103	Zuungunsten von Omaaveloxolon
Übelkeit	n/N _{Placebo} = 7/52 (13,5 %); n/N _{Omaaveloxolon} = 17/51 (33,3 %) RR = 2,48 95 %-KI = 1,123; 5,461, p-Wert = 0,0246	Zuungunsten von Omaaveloxolon
Abdominalschmerz	n/N _{Placebo} = 3/52 (5,8 %); n/N _{Omaaveloxolon} = 11/51 (21,6 %) RR = 3,74 95 %-KI = 1,107; 12,62, p-Wert = 0,0337	Zuungunsten von Omaaveloxolon
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (mild/ moderat)</i>	n/N _{Placebo} = 7/52 (13,5 %); n/N _{Omaaveloxolon} = 16/51 (31,4 %) RR = 2,33 95 %-KI = 1,047; 5,186, p-Wert = 0,0381	Zuungunsten von Omaaveloxolon
<i>Untersuchungen (mild/ moderat)</i>	n/N _{Placebo} = 8/52 (15,4 %); n/N _{Omaaveloxolon} = 27/51 (52,9 %) RR = 3,44 95 %-KI = 1,730; 6,847, p-Wert = 0,0004	Zuungunsten von Omaaveloxolon

Endpunktdimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Alanin-Aminotransferase erhöht	n/N _{Placebo} = 1/52 (1,9 %); n/N _{Omaveloxolon} = 19/51 (37,3 %) RR = 19,37 95 %-KI = 2,69; 139,39, p-Wert = 0,0032	Zuungunsten von Omaveloxolon
Aspartat-Aminotransferase erhöht	n/N _{Placebo} = 1/52 (1,9 %); n/N _{Omaveloxolon} = 11/51 (21,6 %) RR = 11,22 95 %-KI = 1,502; 83,74, p-Wert = 0,0184	Zuungunsten von Omaveloxolon
Abkürzungen: 9-HPT: 9-Hole Peg Test; 25-FTWT: 25 Foot Timed Walk Test; CGI-C: Clinical Global Impression of Change; FA-ADL: Friedreich Ataxia-Activities of Daily Living; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mFARS: Modified Friedreich Ataxia Rating Scale; N: Zahl der Patient*innen in der Analysepopulation; n: Zahl der Patient*innen mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SG: Subgruppe.		

Morbidität

Krankheitsschwere (mFARS)

Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS

Die Modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS) zur Erhebung der Krankheitsschwere und entsprechend dem Krankheitsfortschritt der FA ist der zentrale Endpunkt zur Einschätzung des Behandlungseffekts von Omaveloxolon. Sie misst die körperliche Funktion von Patient*innen mittels verschiedener Funktionstests in den vier Domänen: Bulbäre Funktion, Koordination der oberen Extremitäten, Koordination der unteren Extremitäten und aufrechte Stabilität. Auf der validierten Skala von 99 Punkten schreiten Betroffene im natürlichen Verlauf der FA jährlich durchschnittlich um 1,9 Punkte voran (mittlerer Progress über 5 Jahre und über alle Altersgruppen hinweg, erhoben in der FA-COMS, siehe Modul 3.2.1) (12). Bereits 1 Punkt Verschlechterung auf der mFARS kann für die Patient*innen z. B. den Verlust der Sprachfähigkeit oder Verlust der Geh- und Stehfähigkeit bedeuten. Beispielsweise werden stark betroffene FA-Patient*innen im Durchschnitt 11 Jahre nach der Diagnose rollstuhlpflichtig, was bereits durch eine Verschlechterung um einen Punkt im Subscore „Gang“ (E7) der Subdomäne „aufrechte Stabilität“ des mFARS sichtbar ist (13). Jegliche Verlangsamung der Progression, die zu einem längeren Rollstuhl-unabhängigen Leben führt, stellt somit auch einen klinisch relevanten Nutzen dar (14).

In der ITT-Population der dargestellten Studien sind auch Patient*innen eingeschlossen, welche an der Fußdeformität Pes cavus leiden (19,4 %). Diese Fußdeformität kann insbesondere in den Subskalen „Lower Limb Coordination“ und „Upright Stability“ zu methodischen Schwierigkeiten bei der Erhebung der mFARS führen, welche das Ergebnis verzerren können. Für eine unverzerrte Einschätzung des Behandlungseffekts werden daher für den mFARS

zusätzlich die Ergebnisse des Full Analysis Sets (FAS) unter Ausschluss der Patient*innen mit Pes cavus dargestellt. Dieses Vorgehen wurde a priori definiert und geschieht rein auf Basis der methodisch eingeschränkten Aussagekraft der dargestellten Analysen. Es bleibt festzuhalten, dass die Verzerrung der mFARS-Ergebnisse bei Patient*innen mit Pes cavus allein der Testung geschuldet sind, da sich aus medizinischer und pathophysiologischer Sicht der Wirkungsgrad der Omaveloxolon-Therapie nicht nennenswert in den beiden Patient*innen-Gruppen (mit/ohne Pes cavus-Ausprägung) unterscheiden sollte. In der ITT-Population verringerte sich der mFARS-Wert zu Woche 48 unter der Behandlung mit Omaveloxolon um durchschnittlich 1,08 Punkte (SE = 0,647; 95 %-KI = [-2,37; 0,20]), das entspricht einer klinischen Verbesserung. Unter der Behandlung mit Placebo erhöhte sich der mFARS-Wert im Mittel um 0,84 Punkte (SE = 0,605; 95 %-KI = [-0,36; 2,05]), was wiederum einer Verschlechterung entspricht. Patient*innen, die eine Behandlung mit Omaveloxolon erhalten haben, zeigten somit nach 48 Wochen im Vergleich zur Baseline mit einer LS-Mean Differenz von -1,93 Punkten in der mFARS (SE = 0,895; 95 %-KI = [-3,70; -0,15]; p = 0,0342) einen statistisch signifikant langsameren Krankheitsprogress im Vergleich zum Kontrollarm.

In der FAS-Population verringerte sich zu Woche 48 der mFARS-Wert unter der Behandlung mit Omaveloxolon um durchschnittlich 1,55 Punkte (SE = 0,689; 95 %-KI = -2,93; -0,18)), was einer klinischen Verbesserung entspricht. Unter der Behandlung mit Placebo erhöhte sich der mFARS-Wert im Mittel um 0,85 Punkte (SE = 0,640; 95 %-KI = [0,43; 2,13]), was einer klinischen Verschlechterung entspricht. Damit zeigten die mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen nach 48 Wochen im Vergleich zur Baseline mit einer LS-Mean Differenz von -2,40 Punkten (SE = 0,956; 95 %-KI = [-4,31; -0,50]; p = 0,0141) ebenfalls einen statistisch signifikant langsameren Krankheitsprogress im Vergleich zum Kontrollarm.

In diesem ersten Therapiejahr verbessern sich die FA-Patient*innen unter der Omaveloxolon-Behandlung somit auf der mFARS und es kommt, entgegen des natürlichen Krankheitsverlaufes zu einer Stabilisierung des Krankheitsbildes. Im weiteren Verlauf (nach 144 Wochen OLE) zeigte in der ITT-Population die frühe Omaveloxolon-Therapiestartgruppe in der Delayed-Start vs. Early-Start Analyse eine numerisch langsamere Krankheitsprogression gegenüber der späten Omaveloxolon-Therapiestartgruppe (ehemalige Placebo-Gruppe), LS-Mean Differenz von 2,21 Punkten, (SE = 1,367; 95 %-KI = [-4,90; 0,48]; p = 0,1069). In der FAS-Population zeigte sich mit einer LS-Mean Differenz von 2,58 Punkten (SE = 1,468; 95 %-KI = [-5,47; 0,31]; p = 0,0796) ein noch deutlicherer Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen. Der positive Behandlungseffekt durch den frühen Therapiebeginn mit Omaveloxolon bleibt entsprechend erhalten und wird von der 1 Jahr später beginnenden Omaveloxolon Therapiegruppe nicht mehr aufgeholt.

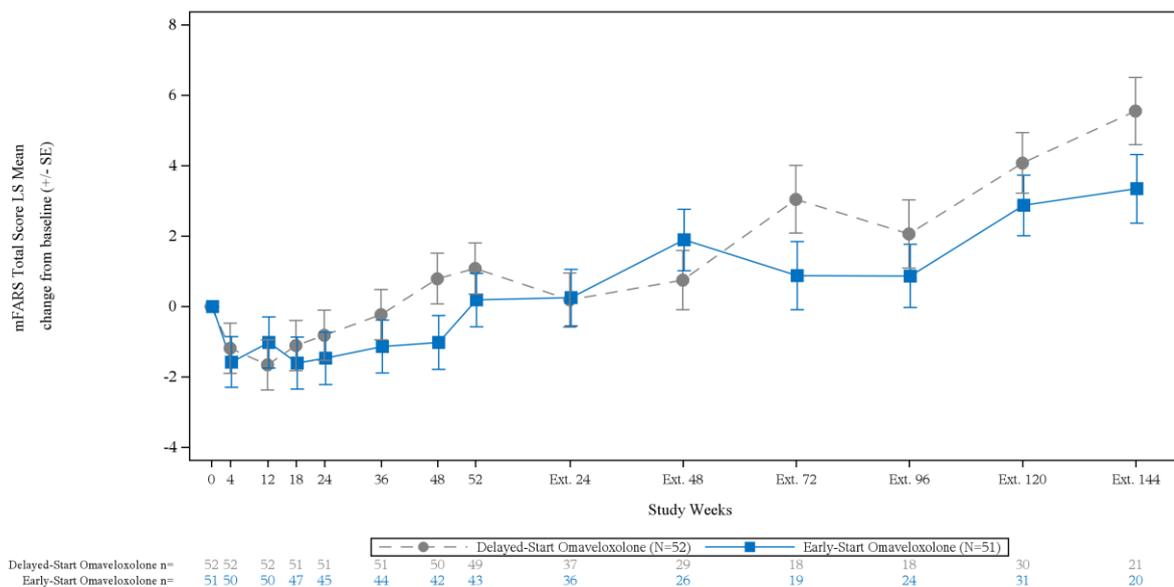


Abbildung 4-7: Verlaufskurve für die durchschnittliche absolute Veränderung in der mFARS im Vergleich zur Baseline der ITT-Population aus der OLE-Phase mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Diese Ergebnisse werden zusätzlich gestützt durch eine Propensity Score Matching Analyse, bei der der Verlauf der Krankheitsschwere in der MOXIE Extension Population in einem indirekten Vergleich mit einer natürlichen Verlaufskohorte aus der FA-COM Studie (Matched FA-COMS Population) gegenübergestellt wurde. Vor dem Hintergrund des durchschnittlichen natürlichen jährlichen Progresses von 1,9 Punkten in der mFARS, zeigte sich mit einer LS-Mean Differenz von -3,61 Punkten (SE = 0,9263; p = 0,0001) nach 3 Jahren unter Behandlung mit Omaveloxolon eine um 55 % verlangsamte Progression im Vergleich zu der natürlichen Verlaufskohorte. Demnach kommt es nach der beobachteten Stabilisierung des Krankheitsbildes im ersten Therapiejahr zu einer signifikanten Verlangsamung der Krankheitsprogression im Vergleich zum natürlichen Verlauf der mFARS-Entwicklung in der FA-COMS.

Für Patient*innen die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, stellt sich diese Verlangsamung der Krankheitsprogression durch Omaveloxolon noch deutlicher dar: Mit einer LS-Mean Differenz von 2,70 Punkten (SE = 1,283; 95 %-KI = [-5,26; -0,14]; p = 0,0392) zeigte sich in dieser Patientenpopulation nach 48 Wochen im Vergleich zur Baseline ein statistisch signifikant geringerer Krankheitsprogression der Omaveloxolon-Gruppe im Vergleich zum Kontrollarm (vgl. -1,93 Punkte in der Gesamtpopulation).

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

Der durchschnittliche jährliche Progress von FA-Patient*innen beträgt 1,9 Punkte auf der mFARS (mittlerer Progress über 5 Jahre und über alle Altersgruppen hinweg, erhoben in der FA-COMS, siehe Modul 3.2.1) (12). Dieser evidenzbasierte Wert wurde a priori als Schwellenwert definiert, um die klinische Relevanz des Behandlungseffekts in der FA einschätzen zu können (3). Als Responder gelten entsprechend jene Patient*innen, welche den mittleren natürlichen Progress von 1,9 Punkten auf der Skala des mFARS unterschreiten (Verschlechterung um $\geq +1,9$ Punkte).

Im Jahr 2020 schlug das IQWiG eine generische Minimal Important Difference (MID) von 15 % der Gesamtskala für alle derartigen skalen-basierten Fragebögen vor (15). Die Anwendung und Praxistauglichkeit dieser generischen MID ist allerdings zum Nachweis eines Zusatznutzens bei sehr langsam progredienten Erkrankungen wie der FA ungeeignet, da der Krankheitsfortschritt neurodegenerativer Erkrankungen im Regelfall nicht mehr rückgängig gemacht werden kann. Vielmehr liegt der Gewinn der entsprechenden Therapeutika darin, den Krankheitsprogress zu stoppen bzw. zu verlangsamen. Eine Extrapolation der durchschnittlichen Verschlechterung von 1,9 Punkten in der mFARS pro Jahr führt insgesamt erst bei einer Beobachtungsdauer von fast 8 Jahren zu einem klinisch relevanten Progress von über 15 % des Gesamtscores der mFARS (15 Punkte). Ein derartiger Zeitraum bis zur erstmaligen Anerkennung eines tatsächlich klinisch relevanten (therapeutischen) Effekts bei einer schwerwiegenden Seltenen Erkrankung ist medizinisch nicht nachvollziehbar und im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie ethisch nicht vertretbar, weshalb die Biogen GmbH für die Responderanalyse im mFARS den Literatur-gestützten Wert von 1,9 Punkten der Skala heranzieht.

In der ITT-Population betrug der Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) zu Woche 48 28,6 % im Omaveloxolon-Arm und 42 % im Kontrollarm. Der mittlere natürliche Progress der FA ($= +1,9$ Punkte in der mFARS) wird somit in der ITT-Population bei 71,4 % der Patient*innen unter Omaveloxolon-Behandlung unterschritten, d. h. das Fortschreiten der Erkrankung wird klinisch relevant verlangsamt. Hier ergibt sich ein numerischer Vorteil gegenüber dem Kontrollarm (RR = 0,68 (95 %-KI = [0,37; 1,22], p = 0,1943)). Dieser zeigt sich innerhalb des Studienrahmens in deutlicherer Ausprägung auch für die Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind (RR = 0,48 (95 %-KI = [0,21; 1,08], p = 0,0767)).

Der Anteil an Patient*innen in der FAS-Population mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) zu Woche 48 betrug im Omaveloxolon-Arm 20,6 % und im Kontrollarm 43,9 %. Der durchschnittliche natürliche Progress von FA-Patient*innen wird somit bei 79,4 % der Betroffenen unter Omaveloxolon-Behandlung nicht erreicht, d. h. das natürliche Fortschreiten der Erkrankung wird klinisch relevant verlangsamt. Das relative Risiko liegt hier bei 0,47 (95 %-KI = [0,22; 0,99], p = 0,0464) und ist statistisch signifikant. Für Patient*innen in der FAS-Population die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge

≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, zeigt sich dieser signifikant positive Behandlungseffekt von Omaveloxolon noch deutlicher (RR = 0,26 (95 %-KI = [0,09; 0,78], $p = 0,0161$)).

Im weiteren Verlauf der Behandlung zu Woche 144 betrug für die ITT-Population der Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) in der Gruppe, die durchgehend mit Omaveloxolon therapiert wurde, 20,0 %, während diese in der zuerst mit Placebo behandelten Gruppe bei 42,9 % lag. Hier liegt ein numerischer Vorteil für die früher beginnende Omaveloxolon-Therapiegruppe vor (RR = 0,47 (95 %-KI = [0,18; 1,26], $p = 0,1344$)). In der FAS-Population betrug der Anteil an Patient*innen mit einem durchschnittlichen oder schnelleren Krankheitsfortschritt ($\geq 1,9$ Punkte/ Jahr) zu Woche 144 der Early-Start Omaveloxolon-Gruppe 17,6 % und 46,7 % in der Delayed-Start Omaveloxolon-Gruppe. Das relative Risiko lag hier bei 0,38 (95 %-KI = [0,12; 1,21], $p = 0,1006$). Sowohl für die ITT-Population als auch in der FAS-Population konnte somit bestätigt werden, dass Patient*innen, welche die Studie MOXIe Teil 2 in der Placebo-Gruppe durchliefen (Delayed-Start), trotz anschließender Umstellung auf Omaveloxolon den erreichten Behandlungseffekt der kontinuierlich mit Omaveloxolon therapierten Patient*innen (Early-Start) über den gesamten Studienzeitraum der MOXIe OLE (144 Wochen) nicht aufholen konnten, während der initial beobachtete Behandlungseffekt erhalten blieb.

In der Gesamtschau zeigt sich für die Erhebung der Krankheitsschwere, dass eine Behandlung mit Omaveloxolon den natürlichen Progress der Erkrankung signifikant und klinisch relevant verlangsamen kann. Dies bedeutet für die Patient*innen einen längeren Erhalt von entscheidenden Körperfunktionen wie der Sprachfähigkeit, manueller Koordinationsfähigkeit oder der Fähigkeit zu gehen und zu stehen. Die Wirksamkeit von Omaveloxolon ist für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einer höheren Progressionsrate betroffen sind, im Zeitrahmen einer klinischen Studie besser darstellbar. Der Effekt der Verlangsamung der FA-Krankheitsprogression ist daher in dieser Subgruppe besonders ausgeprägt.

Für die Gesamtpopulation ergibt sich auf Grundlage der dargestellten Ergebnisse im Endpunkt Krankheitsschwere (mFARS) ein Hinweis für einen mindestens geringen Zusatznutzen. Auf Basis der nochmals stärker ausgeprägten Behandlungseffekte für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, ergibt sich ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen (16).

Einschränkung in Alltagsaktivitäten (FA-ADL)

Einschränkung in Alltagsaktivitäten gemessen anhand FA-ADL

Der durchschnittliche jährliche Progress von FA-Patient*innen im FA-ADL, einem krankheitsspezifischen Fragebogen, der die Fähigkeit von FA-Patient*innen zur Ausführung von Alltagsaktivitäten erfasst, beträgt 0,4 Punkte. Dieser evidenzbasierte Wert kann

entsprechend als Anhaltspunkt gesehen werden, um das Ausmaß des Behandlungseffekts in der FA einschätzen zu können (3, 12). Unter der Behandlung mit Omaveloxolon im Vergleich zum Kontrollarm zeigte sich für die ITT-Population nach 48 Wochen mit einer LS-Mean Differenz im FA-ADL Fragebogen von -0,78 Punkten (SE = 0,582; 95 %-KI = [-1,93; 0,38]; p = 0,1865) eine numerisch geringere Verschlechterung der Einschränkung in Alltagsaktivitäten als im Kontrollarm. Dies entspricht einer Krankheitsverlangsamung, die über das Ausmaß der zu erwartenden, natürlich fortschreitenden Einschränkungen des ADL von etwa 0,4 Punkten pro Jahr hinausgeht.

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

*Anteil der Patient*innen mit einer durchschnittlichen oder schnelleren Einschränkung in Alltagsaktivitäten ($\geq 0,4$ Punkte/ Jahr)*

Zum Ende der kontrollierten Phase in Woche 48 wurde in der ITT-Population eine durchschnittliche oder schnellere Einschränkung in Alltagsaktivitäten mit $\geq 0,4$ Punkten im FA-ADL-Gesamtskalenwert bei 23 Patient*innen (52,3 %) der Omaveloxolon-Gruppe und 33 Patient*innen (64,7 %) der Kontrollgruppe nachgewiesen, mit einem adjustierten relativen Risiko von 0,81 (95 %-KI = [0,57; 1,15]; p = 0,2348). Für Patient*innen die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, bestätigt sich dieser positive Behandlungseffekt von Omaveloxolon (RR = 0,77 (95 %-KI = [0,49; 1,20]; p = 0,2437)). Zu Woche 144 lag der Anteil Patient*innen mit einer durchschnittlichen oder schnelleren Einschränkung in Alltagsaktivitäten ($\geq 0,4$ Punkte/ Jahr) im FA-ADL-Gesamtskalenwert in der ITT-Population für die durchgehend mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen bei 17 (60,7 %) und für die später mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen bei 20 (74,1 %). Das daraus resultierende relative Risiko lag bei 0,83 (95 %-KI = [0,57; 1,20]; p = 0,3257). Der positive Behandlungseffekt von Omaveloxolon bleibt somit erhalten und kann durch eine später begonnene Therapie nicht mehr aufgeholt werden.

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

Patientenberichteter Gesundheitszustand (PGI-C)

Patientenberichteter Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C

In der ITT-Population zeigte sich unter der Behandlung mit Omaveloxolon nach 48 Wochen im Vergleich zum Kontrollarm mit einer LS-Mean Differenz im Patient Global Impression of Change (PGI-C) von -0,56 (SE = 0,254; 95 %-KI = [-1,06; -0,06]; p = 0,0282) eine statistisch signifikant geringere Verschlechterung im patientenberichteten Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C als im Kontrollarm. Das bedeutet, die Patient*innen schätzten ihren Gesundheitszustand nach 48 Wochen kontrollierter Studienphase in der mit Omaveloxolon behandelten Gruppe insgesamt signifikant besser ein als in der Kontrollgruppe.

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

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

19 Patient*innen (43,2 %) zeigten eine klinisch relevante Verbesserung im PGI-C-Wert unter der Behandlung mit Omaveloxolon zur Woche 48. Die entsprechende Anzahl der Patient*innen innerhalb des Kontrollarms lag bei 13 (25,5 %) (RR = 1,69 (95 %-KI = [0,95; 3,01]; p = 0,0754)). Für Patient*innen die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, war der Anteil an Patient*innen mit Verbesserung im PGI-C signifikant erhöht (RR = 2,86 (95 %-KI = [1,09; 7,49]; p = 0,0330)).

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

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

Für die ITT-Population lag innerhalb des Omaveloxolon-Arms die Anzahl der Patient*innen mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Gesundheitszustands im PGI-C oder einem unveränderten Gesundheitszustand im PGI-C zu Woche 48 bei 31 (70,5 %), während die entsprechende Anzahl unter der Behandlung mit Placebo bei 28 Patient*innen (54,9 %) (RR = 1,28 (95 %-KI = [0,94; 1,75]; p = 0,1223). Für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, zeigte sich der positive Behandlungseffekt von Omaveloxolon in stärkerer Ausprägung (RR = 1,52 (95 %-KI = [0,91; 2,53]; p = 0,1067)).

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

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

Eine klinisch relevante Verschlechterung im PGI-C-Wert zeigten unter der Behandlung mit Omaveloxolon zur Woche 48 insgesamt 13 Patient*innen (29,5 %), während dieser Wert innerhalb des Kontrollarms bei 23 (45,1 %) Patient*innen lag (RR = 0,66 (95 %-KI = [0,38; 1,14]; p = 0,1345)). Für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, zeigte sich der positive Behandlungseffekt von Omaveloxolon in stärkerer Ausprägung (RR = 0,52 (95 %-KI = [0,24; 1,15]; p = 0,1073)).

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

Für die Gesamtpopulation ergibt sich auf Grundlage der dargestellten Ergebnisse im Endpunkt Patientenberichteter Gesundheitszustand (PGI-C) ein Hinweis für einen mindestens geringen Zusatznutzen. Auf Basis der nochmals stärker ausgeprägten Behandlungseffekte für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, ergibt sich ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

Klinisch erhobener Gesundheitszustand (CGI-C)*Klinisch erhobener Gesundheitszustand gemessen anhand des CGI-C*

Bei der Erhebung des Clinical Global Impression of Change (CGI-C) bewerten die Prüffärzte den Gesundheitszustand der Patient*innen zu Beginn und zum Ende der Studie. Unter der Behandlung mit Omaveloxolon zeigte sich nach 48 Wochen im Vergleich zum Kontrollarm mit einer LS-Mean Differenz im CGI-C von -0,28 (SE = 0,187; 95 %-KI = [-0,65; 0,09]; $p = 0,1328$) eine numerisch geringere Verschlechterung im Gesundheitszustand gemessen anhand des CGI-C als im Kontrollarm.

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

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

Insgesamt 18 Patient*innen (40,9 %) der Omaveloxolon-Gruppe wurde eine klinisch relevante Verbesserung des Gesundheitszustands gemessen anhand des CGI-C zur Woche 48 attestiert, die entsprechende Anzahl der Patient*innen innerhalb des Kontrollarms lag bei 15 (30,0 %) (RR = 1,36 (95 %-KI = [0,79; 2,36]; $p = 0,2709$)). Für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, bestätigte sich der positive Behandlungseffekt von Omaveloxolon (RR = 1,37 (95 %-KI = [0,64; 2,91]; $p = 0,4196$)).

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

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

Innerhalb des Omaveloxolon-Arms lag die Anzahl der Patient*innen mit einer als klinisch relevant eingestuften Verbesserung oder einem unveränderten Gesundheitszustand im CGI-C zu Woche 48 bei 34 (77,3 %), während die entsprechende Anzahl unter der Behandlung mit Placebo bei 33 Patient*innen (66,0 %) lag (RR = 1,17 (95 %-KI = [0,91; 1,51]; $p = 0,2241$)). Für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, bestätigte sich der positive Behandlungseffekt von Omaveloxolon (RR = 1,35 (95 %-KI = [0,88; 2,07]; $p = 0,1716$)).

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

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

Eine klinisch relevante Verschlechterung im CGI-C-Wert unter der Behandlung mit Omaveloxolon wurde insgesamt 10 Patient*innen (22,7 %) attestiert. Innerhalb des Kontrollarms lag der Wert bei 17 (34,0 %) Patient*innen (RR = 0,67 (95 %-KI = [0,34; 1,30]; $p = 0,2348$)). Für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675

durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, bestätigte sich der positive Behandlungseffekt von Omaveloxolon (RR = 0,53 (95 %-KI = [0,21; 1,32]; p = 0,1732)).

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

Weitere sekundäre Endpunkte

Im Rahmen der MOXIE-Studien wurden zusätzlich zur mFARS der 9-Hole Peg Test, der 25-Foot Timed Walk Test, die Häufigkeit von Stürzen, der Peak Work Maximal Exercise Test und der SF-36 als weitere sekundäre Endpunkte erhoben.

Dabei zeigte sich in der ITT-Population nach 48 Wochen im 9-Hole Peg Test, im 25-Foot Timed Walk Test und Peak Work Maximal Exercise Test kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, während bei der Häufigkeit von Stürzen ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Omaveloxolon vorliegt. Für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, zeigten sich innerhalb von 48 Wochen keine wesentlichen Unterschiede zur ITT-Population. Im SF-36 Fragebogen zur Lebensqualität zeigten sich keine signifikanten Nachteile für die mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen im Vergleich zum Kontrollarm.

Da die FA eine kontinuierlich, allerdings langsam voranschreitende Erkrankung ist, ist insbesondere im Rahmen vertretbarer kontrollierter klinischer Studien ein hoch spezifisches Erhebungsinstrument zum Nachweis des Behandlungseffekts notwendig. Mit weniger spezifischen Endpunkten kann entsprechend über den Studienzeitraum kein signifikanter Behandlungseffekt abgebildet werden. Die mFARS ist eine spezifisch für das Krankheitsbild der FA entwickelte und validierte Skala zur präzisen und verlässlichen Erhebung der Krankheitsschwere und stellt somit im vorliegenden Anwendungsgebiet von Omaveloxolon den maßgeblichen Endpunkt zur Feststellung eines Behandlungseffektes dar.

Sicherheit

Im klinischen Entwicklungsprogramm von Omaveloxolon wurde ein günstiges Sicherheits- und Tolerabilitätsprofil beobachtet. Sowohl beim Auftreten schwerer, schwerwiegender UE und jener UE, die zum Therapieabbruch führten, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Omaveloxolon-Arm und dem Kontrollarm. Bei vier Patient*innen (7,8 %) im Omaveloxolon-Arm führte ein TEAE zum Abbruch der Studienmedikation (ventrikuläre Tachykardie, Rosazea, ALT/AST-Erhöhung und Muskelspasmen) im Vergleich zu zwei Patient*innen (3,8 %) im Placebo-Arm (Vorhofflimmern and Erythrose).

Signifikante Unterschiede zuungunsten von Omaveloxolon zeigten sich in vereinzelt UEs innerhalb drei verschiedener Systemorganklasse (SOC):

SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (40,4 % Placebo vs. 66,7 % Omaveloxolon; RR = 1,65 (95 %-KI = [1,125; 2,421]; p = 0,0103)): Keine der berichteten UEs in der SOC

„Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ führte zu einem Abbruch der Studienmedikation. Für die Mehrheit der Patient*innen (29/34) waren die berichteten UEs innerhalb dieser SOC nach erstmaligem Auftreten transient und sind innerhalb weniger Tage abgeklungen (Median = 4 Tage). Die dieser SOC zugehörigen Preferred Terms (PT) waren „Übelkeit“ (13,5 % Placebo vs. 33,3 % Omaveloxolon; RR = 2,48 (95 %-KI = [1,123; 5,461]; p = 0,0246)) und „Abdominalschmerz“ (5,8 % Placebo vs. 21,6 % Omaveloxolon; RR = 3,74 (95 %-KI = [1,107; 12,622]; p = 0,0337)). Das UE „Übelkeit“ dauerte bei der Mehrheit der betroffenen Patient*innen (15 von 17) nach erstmaligem Auftreten im Median 11 Tage an. Das UE „Abdominalschmerz“ ist bei 9 der 11 betroffenen Patient*innen nach erstmaligem Auftreten im Median nach 2 Tagen abgeklungen. Die UEs innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ waren nicht schwerwiegend und können als gut handhabbare, transient auftretende unerwünschte Ereignisse angesehen werden, die keine nachhaltigen Auswirkungen auf die Fortsetzung der Omaveloxolon-Therapie haben.

Signifikante Unterschiede zeigten sich auch in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (13,5 % Placebo vs. 31,4 % Omaveloxolon; RR = 2,33 (95 %-KI = [1,047; 5,186]; p = 0,0381). In beiden Studienarmen gab es jeweils einen Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines UEs innerhalb dieser SOC. Sowohl in der Placebo- als auch in der Omaveloxolon-Gruppe lag die durchschnittliche Zeit bis zum Abklingen dieser Nebenwirkungen nach Erstauftreten bei der Mehrheit der betroffenen Patienten bei ca. 6-7 Wochen. Die UEs innerhalb der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ waren nicht schwerwiegend und sind als transient auftretende unerwünschte Ereignisse anzusehen, die keine nachhaltigen Auswirkungen auf die Fortsetzung der Omaveloxolon-Therapie haben.

Außerdem war der Anteil an Patient*innen mit UEs der SOC „Untersuchungen“ signifikant erhöht (15,4 % Placebo vs. 37,3 % Omaveloxolon; RR = 3,44 (95 %-KI = [1,730; 6,847]; p = 0,0004)), basierend auf den beiden PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ (1,9 % Placebo vs. 37,3 % Omaveloxolon; RR = 19,37 (95 %-KI = [2,692; 139,392]; p = 0,0032)) und „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ (1,9 % Placebo vs. 21,6 % Omaveloxolon; RR = 11,22 (95 %-KI = [1,502; 83,735]; p = 0,0184)). Die Behandlung mit dem Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2)-Aktivator Omaveloxolon kann hier aufgrund der pharmakologischen Wirkung zu einer vorübergehenden asymptomatischen Erhöhung von ALT und AST führen, die nicht mit einer zugrundeliegenden Leberschädigung assoziiert ist (siehe Modul 2.1.2). Entsprechend stehen diese Ergebnisse wahrscheinlich mit der Nrf2-bezogenen Wirkung in Zusammenhang. Von den Patient*innen mit einer beobachteten Erhöhung von AST/ALT-Werten (n=19) führte dieses UE in einem Fall zu einem Abbruch der Studienmedikation. Die Erhöhungen in ALT/AST waren asymptomatisch und stand nicht in Verbindung mit einer Erhöhung des Gesamt-Bilirubins. Keine der Studienpatient*innen entsprach den Hy's law-Kriterien, die als grundsätzliche Risikoeinschätzung einer schweren Medikamenten-induzierten Leberschädigung dienen (17). Die Überwachung der ALT/AST-Werte wird in der Fachinformation entsprechend festgelegt. Durch eine engmaschige Überwachung der ALT/AST-Werte ist dieses unerwünschte Ereignis gut handhabbar und ermöglicht eine Weiterführung der Omaveloxolon-Therapie unter Einhaltung der zu beachtenden Grenzwerte.

Für die Subgruppen GAA-Repeat-Länge ≥ 675 und < 675 wird keine separate Betrachtung der Sicherheitsendpunkte herangezogen.

In der Gesamtschau der sicherheitsbezogenen Endpunkte zeigten sich in den zentralen Erhebungen zu Therapieabbrüchen und schwerwiegenden Nebenwirkungen keine signifikanten Nachteile durch die Behandlung mit Omaveloxolon. Die vereinzelt vermehrt aufgetretenen UEs im Omaveloxolon-Arm waren vorübergehend, gut behandelbar und wurden in keinem Fall als schwer oder schwerwiegend eingestuft. Zudem erfuhren die behandelten Patient*innen durch diese UEs keine Verschlechterung der Lebensqualität, was anhand der in beiden Studienarmen stabil bleibenden Werte im SF-36 deutlich wird. Der Anteil der UE-bedingten Therapieabbrüche war gering. Vor dem Hintergrund dieser Datenlage zur Sicherheit sowie der Schwere der Erkrankung besitzt Omaveloxolon ein günstiges Nebenwirkungsprofil.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Der symptomatische Krankheitsfortschritt ist im Vergleich zu vielen anderen neurodegenerativen Erkrankungen zwar langsamer, jedoch unabwendbar. Um die Krankheitsschwere und den kontinuierlichen Progress der Betroffenen präzise und verlässlich zu bestimmen, wurde die mFARS als spezifische Skala für das Krankheitsbild der FA entwickelt. Auf dieser validierten Skala wurde der durchschnittliche natürliche jährliche Progress quantifiziert (12). Eine entsprechende Responderanalyse im Bezug zur durchschnittlichen natürlichen jährlichen Progression zeigte bereits nach 48 Wochen in der ITT-Population einen numerischen und in der FAS-Population einen signifikanten Vorteil für Omaveloxolon: Das natürliche jährliche Fortschreiten der Erkrankung wird signifikant und klinisch relevant verlangsamt. Bei Betrachtung der kontinuierlichen Veränderung des mFARS-Scores zeigte sich ebenfalls trotz des langsamen natürlichen Progresses bereits in der kontrollierten Studienphase ein signifikanter Vorteil. Die Ergebnisse der Delayed-Start vs. Early-Start Analyse aus der offenen Extensionsphase bestätigten, dass dieser positive Behandlungseffekt auch langfristig erhalten bleibt und von Patient*innen, die erst später mit Omaveloxolon behandelt werden, nicht mehr aufzuholen ist. Für Patient*innen bedeutet eine Behandlung mit Omaveloxolon somit einen längeren Erhalt von entscheidenden Körperfunktionen wie der Sprachfähigkeit, manueller Koordinationsfähigkeit oder der Fähigkeit zu gehen und zu stehen. Dieser Effekt ist für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, nochmals ausgeprägter.

Diese Ergebnisse werden durch den von den Patient*innen selbstbeurteilten Gesundheitszustand unterstrichen. Hier ergab sich ein signifikanter Vorteil für die Behandlung

mit Omaveloxolon, welcher durch die gleichgerichteten Ergebnisse der dargestellten Responderanalysen gestützt wird. Hier zeigte sich zudem bereits nach 48 Wochen ein signifikanter Behandlungseffekt in der entsprechenden Responderanalyse für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind. In Bezug auf die weiteren sekundären Endpunkte wird davon ausgegangen, dass aufgrund des langsamen Krankheitsfortschritts innerhalb der 48 Wochen kontrollierter Studienphase, einige nicht FA-spezifische Erhebungen bisher lediglich numerische Vorteile aufweisen. Entsprechend wird in Bezug auf die Wirksamkeit der tatsächliche therapeutische Effekt auf Basis der aktuellen Datenlage als mindestens gering für die Gesamtpopulation eingestuft. Auf Basis der nochmals stärker ausgeprägten Behandlungseffekte für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, ergibt sich hier entsprechend ein beträchtlicher therapeutischer Effekt. In der Gesamtschau der sicherheitsbezogenen Endpunkte zeigten sich in den zentralen Erhebungen zu Therapieabbrüchen und schwerwiegenden Nebenwirkungen keine signifikanten Nachteile durch die Behandlung mit Omaveloxolon. Die vereinzelt vermehrt aufgetretenen UEs im Omaveloxolon-Arm waren vorübergehend und gut behandelbar.

Der Markteintritt von Skyclarys™ bietet Betroffenen mit FA ab 16 Jahren erstmals eine effektive, sichere und spezifisch für die Erkrankung zugelassene Therapieoption. Auf Basis der o.g. Datenlage, der Schwere der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs sieht die Biogen GmbH für die Gesamtpopulation **einen Hinweis für einen mindestens geringen Zusatznutzen**. Auf Basis der nochmals stärker ausgeprägten Behandlungseffekte für Patient*innen, die aufgrund einer GAA1-Repeat-Länge ≥ 675 durchschnittlich von einem früheren Krankheitsbeginn und einer höheren Progressionsrate betroffen sind, ergibt sich ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-90: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie	Mindestens gering
Patient*innen mit Friedreich-Ataxie ab einem Alter von 16 Jahren mit einer GAA-Repeat-Länge ≥ 675	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Im vorliegenden Dossier ist für den primären Endpunkt Krankheitsschwere (mFARS) supportiv ein indirekter Vergleich in Form einer Propensity Score Matching Analyse dargestellt, bei der der Verlauf der Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS aus der MOXIE Extension Population in einem indirekten Vergleich einer natürlichen Verlaufskohorte aus der FA-COM Studie zum natürlichen Langzeitverlauf der FA (Matched FA-COMS Population) gegenübergestellt wurde. Die angewendete Methodik ist unter 4.2.5.6 dargestellt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.1.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁶, Molenberghs 2010¹⁷).

¹⁶ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁷ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁸) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁸ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Reata Ireland Limited. *Fachinformation: Omaveloxolon (Skyclarys™)* Stand: Februar 2024. 2024.
2. European Commission (EC). *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 09.02.2024 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Skyclarys - Omaveloxolon" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates.* 2024.
3. Reata Ireland Limited. *Clinical Study Report: A Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia.* 2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Dezember 2022, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 06.04.2023 B2, in Kraft getreten am 7. April 2023.* 2023.
5. Lynch D, Goldsberry A, Rummey C, Farmer J, Boesch S, delatycki m, et al. *Direct utility of natural history data in analysis of clinical trials: Propensity match-based analysis of Omaveloxolone in Friedreich ataxia using the FA-COMS dataset.* medRxiv. 2022:2022.08. 12.22278684.
6. Lynch DR, Chin MP, Boesch S, Delatycki MB, Giunti P, Goldsberry A, et al. *Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's Ataxia: Delayed-Start Analysis of the MOXIe Extension.* *Movement disorders.* 2023;38(2):313-20.
7. Reata Ireland Limited. *Clinical Study Protocol v12 (RTA 408 (Part 2)): A Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia.* 2022.
8. Reata Ireland Limited. *Statistical Analysis Plan v2 (408-C-1402 (Part 2)): A Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia.* 2019.
9. Reata Ireland Limited. *Interim Clinical Study Report (408-C-1402 (Extension)): A Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia.* 2022.
10. Reata Ireland Limited. *Statistical Analysis Plan (408-C-1402 (Extension)): A Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia.* 2021.
11. European Medicines Agency (EMA). *Omaveloxolon (Skyclarys™) EPAR Produktinformation, Stand: 26.02.2024.* 2024.
12. Patel M, Isaacs CJ, Seyer L, Brigatti K, Gelbard S, Strawser C, et al. *Progression of Friedreich ataxia: quantitative characterization over 5 years.* *Annals of clinical and translational neurology.* 2016;3(9):684-94.
13. Rummey C, Farmer JM, Lynch DR. *Predictors of loss of ambulation in Friedreich's ataxia.* *EClinicalMedicine.* 2020;18:100213.
14. Rummey C, Corben LA, Delatycki M, Wilmot G, Subramony SH, Corti M, et al. *Natural History of Friedreich's Ataxia: Heterogeneity of Neurological Progression and*

- Consequences for Clinical Trial Design.* Neurology. 2022;10.1212/WNL.0000000000200913.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Klinische Relevanz patientenberichteter Endpunkte: Neuer Schwellenwert erweist sich als praxistauglich* 2021 [28.07.2023]. https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_27520.html.
 16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023*. 2023.
 17. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. *Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation* 2009.
 18. European Medicines Agency (EMA). *Omaveloxolon Public summary of opinion on orphan designation; Stand: 16.05.2023*. 2018.
 19. Friedman LS, Farmer JM, Perlman S, Wilmot G, Gomez CM, Bushara KO, et al. *Measuring the rate of progression in Friedreich ataxia: implications for clinical trial design*. Movement disorders. 2010;25(4):426-32.
 20. Rummey C, Harding IH, Delatycki MB, Tai G, Rezende T, Corben LA. *Harmonizing results of ataxia rating scales: mFARS, SARA, and ICARS*. Annals of clinical and translational neurology. 2022.
 21. Rummey C, Corben LA, Delatycki MB, Subramony S, Bushara K, Gomez CM, et al. *Psychometric properties of the Friedreich ataxia rating scale*. Neurology Genetics. 2019;5(6).
 22. Rummey C, Zesiewicz TA, Perez-Lloret S, Farmer JM, Pandolfo M, Lynch DR. *Test-retest reliability of the Friedreich's ataxia rating scale*. Annals of clinical and translational neurology. 2020;7(9):1708-12.
 23. Saccà F, Puorro G, Marsili A, Antenora A, Pane C, Casali C, et al. *Long-term effect of epoetin alfa on clinical and biochemical markers in friedreich ataxia*. Movement disorders. 2016;31(5):734-41.
 24. Cook A, Boesch S, Heck S, Brunt E, Klockgether T, Schöls L, et al. *Patient-reported outcomes in Friedreich's ataxia after withdrawal from idebenone*. Acta Neurologica Scandinavica. 2019;139(6):533-9.
 25. Zesiewicz T, Salemi JL, Perlman S, Sullivan KL, Shaw JD, Huang Y, et al. *Double-blind, randomized and controlled trial of EPI-743 in Friedreich's ataxia*. Neurodegenerative Disease Management. 2018;8(4):233-42.
 26. Bidichandani SI, Delatycki MB. *Friedreich Ataxia*. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright© 1993-2022, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
 27. 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;5(4):222-34.
 28. Corben LA, Lynch D, Pandolfo M, Schulz JB, Delatycki MB. *Consensus clinical management guidelines for Friedreich's ataxia*. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:184.
 29. Cook A, Giunti P. *Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management*. Br Med Bull. 2017;124(1):19-30.

30. Zhang S, Napierala M, Napierala JS. *Therapeutic Prospects for Friedreich's Ataxia*. Trends Pharmacol Sci. 2019;40(4):229-33.
31. de Silva R, Greenfield J, Cook A, Bonney H, Vallortigara J, Hunt B, et al. *Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias*. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):51.
32. Subramony S, May W, Lynch D, Gomez C, Fischbeck K, Hallett M, et al. *Measuring Friedreich ataxia: interrater reliability of a neurologic rating scale*. Neurology. 2005;64(7):1261-2.
33. Wilson CL, Fahey MC, Corben LA, Collins VR, Churchyard AJ, Lamont PJ, et al. *Quality of life in Friedreich ataxia: what clinical, social and demographic factors are important?* Eur J Neurol. 2007;14(9):1040-7.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2022-B-214, Datum des Gespräches: 26.10.2022*. 2022.
35. Brandsema JF, Stephens D, Hartley J, Yoon G. *Intermediate-dose idebenone and quality of life in Friedreich ataxia*. Pediatr Neurol. 2010;42(5):338-42.
36. Di Prospero NA, Baker A, Jeffries N, Fischbeck KH. *Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomised, placebo-controlled trial*. Lancet Neurol. 2007;6(10):878-86.
37. Ocana-Santero G, Díaz-Nido J, Herranz-Martín S. *Future Prospects of Gene Therapy for Friedreich's Ataxia*. Int J Mol Sci. 2021;22(4).
38. Delatycki MB, Bidichandani SI. *Friedreich ataxia- pathogenesis and implications for therapies*. Neurobiol Dis. 2019;132:104606.
39. Klockgether T, Lüdtke R, Kramer B, Abele M, Bürk K, Schöls L, et al. *The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients*. Brain: a journal of neurology. 1998;121(4):589-600.
40. Perrot S, Lantéri-Minet M. *Patients' global impression of change in the management of peripheral neuropathic pain: clinical relevance and correlations in daily practice*. European Journal of Pain. 2019;23(6):1117-28.
41. Bjelic-Radisic V, Ulrich D, Hinterholzer S, Reinstadler E, Geiss I, Aigmueller T, et al. *Psychometric properties and validation of two global impression questionnaires (PGI-S, PGI-I) for stress incontinence in a German-speaking female population*. Neurourology and Urodynamics. 2018;37(4):1365-71.
42. Viktrup L, Hayes RP, Wang P, Shen W. *Construct validation of patient global impression of severity (PGI-S) and improvement (PGI-I) questionnaires in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia*. BMC urology. 2012;12:1-8.
43. Rampakakis E, Ste-Marie PA, Sampalis JS, Karellis A, Shir Y, Fitzcharles MA. *Real-life assessment of the validity of patient global impression of change in fibromyalgia*. RMD Open. 2015;1(1):e000146.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Opicapon*. 2017.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Migalastat*. 2021.

46. Busner J, Targum SD. *The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice*. Psychiatry (edmont). 2007;4(7):28.
47. Guy W. *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service ...; 1976.
48. Leucht S, Fennema H, Engel RR, Kaspers-Janssen M, Lepping P, Szegedi A. *What does the MADRS mean? Equipercentile linking with the CGI using a company database of mirtazapine studies*. Journal of Affective Disorders. 2017;210:287-93.
49. Jones RM, Patel K, Moscovici M, McMaster R, Glancy G, Simpson AI. *Adaptation of the clinical global impression for use in correctional settings: the CGI-C*. Frontiers in Psychiatry. 2019;10:687.
50. Feys P, Lamers I, Francis G, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, et al. *The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis*. Mult Scler. 2017;23(5):711-20.
51. Hervault M, Balto JM, Hubbard EA, Motl RW. *Reliability, precision, and clinically important change of the Nine-Hole Peg Test in individuals with multiple sclerosis*. Int J Rehabil Res. 2017;40(1):91-3.
52. Proud EL, Miller KJ, Bilney B, Morris ME, McGinley JL. *Construct validity of the 9-Hole Peg Test and Purdue Pegboard Test in people with mild to moderately severe Parkinson's disease*. Physiotherapy. 2020;107:202-8.
53. Cutellè C, Rastelli E, Gibellini M, Greco G, Frezza E, Botta A, et al. *Validation of the Nine Hole Peg Test as a measure of dexterity in myotonic dystrophy type 1*. Neuromuscul Disord. 2018;28(11):947-51.
54. Lynch DR, Farmer JM, Tsou AY, Perlman S, Subramony SH, Gomez CM, et al. *Measuring Friedreich ataxia: complementary features of examination and performance measures*. Neurology. 2006;66(11):1711-6.
55. Parkinson MH, Boesch S, Nachbauer W, Mariotti C, Giunti P. *Clinical features of Friedreich's ataxia: classical and atypical phenotypes*. Journal of neurochemistry. 2013;126:103-17.
56. Williams CT, De Jesus O. *Friedreich Ataxia*. 2020.
57. Celgene GmbH. *Modul 4A: Erwachsene Patienten mit aktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose - Ozanimod (Zeposia®)*. 2020.
58. Motl RW, Cohen JA, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, et al. *Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis Journal. 2017;23(5):704-10.
59. Kieseier BC, Pozzilli C. *Assessing walking disability in multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis Journal. 2012;18(7):914-24.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Cannabidiol – AWG B*. 2020.
61. Tsou AY, Paulsen EK, Lagedrost SJ, Perlman SL, Mathews KD, Wilmot GR, et al. *Mortality in Friedreich ataxia*. J Neurol Sci. 2011;307(1-2):46-9.
62. Ware Jr JE, Kosinski M, Keller SD. *A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity*. Medical care. 1996:220-33.
63. Ware Jr JE, Sherbourne CD. *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection*. Medical care. 1992:473-83.

64. McHorney CA, Ware John J, ANASTASIAE R. *The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs*. Medical care. 1993;31(3):247-63.
65. Costabile T, Capretti V, Abate F, Liguori A, Paciello F, Pane C, et al. *Emotion Recognition and Psychological Comorbidity in Friedreich's Ataxia*. Cerebellum. 2018;17(3):336-45.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Siltuximab*. 2014.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Guselkumab*. 2018.
68. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). *Ataxien des Erwachsenenalters*. AWMF online. 2023;AWMF-Registernummer: 030/031.
69. Lynch DR, Schadt K, Kichula E, McCormack S, Lin KY. *Friedreich ataxia: multidisciplinary clinical care*. Journal of multidisciplinary healthcare. 2021:1645-58.
70. Lynch D. *Correction to Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIe Study)*. Ann Neurol. 2023;94(6):1190.
71. Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB, Subramony SH, Corti M, Hoyle JC, et al. *Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIe Study)*. Ann Neurol. 2021;89(2):212-25.
72. Lynch DR, Goldsberry A, Rummey C, Farmer J, Boesch S, Delatycki MB, et al. *P propensity matched comparison of omaveloxolone treatment to Friedreich ataxia natural history data*. Annals of clinical and translational neurology. 2023;11(1):4-16.
73. ClinicalTrials.gov. *RTA 408 Capsules in Patients With Friedreich's Ataxia - MOXIe*. Nct02255435: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02255435>; 2015.
74. EUCTR. *A Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia*. 2015-002762-232016. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002762-23.
75. ICTRP. *RTA 408 Capsules in Patients With Friedreich's Ataxia - MOXIe*. Nct02255435: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02255435>; 2014. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02255435>.
76. 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;6(1):15-26.
77. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 3. [Stand: 21.08.2023]*. 2019.
78. Lynch DR, Farmer JM, Wilson RL, Balcer LJ. *Performance measures in Friedreich ataxia: potential utility as clinical outcome tools*. Mov Disord. 2005;20(7):777-82.
79. Melão A. *Emotion Perception Seen to Be Impaired in Friedreich's Ataxia Patients, Study Finds, Stand: Juli 2018* 2018.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁰] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁰ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	12.02.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	„omaveloxolone“ [Supplementary Concept]	36
2	Omaveloxolone[tiab] OR “RTA 408”[tiab] OR “RTA-408”[tiab] OR RTA408[tiab] OR Skyclarys[tiab]	75
3	#1 OR #2	75
4	„Friedreich Ataxia“[Mesh]	2818
5	(Friedreich*[tiab] AND (Ataxia*[tiab] OR Disease[tiab]))	3555
6	(Hereditary[tiab] AND Spinal[tiab] AND Scleros*[tiab])	274
7	#4 OR #5 OR #6	4202
9	#3 AND #7	24

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	12.02.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Nur Treffer der Kategorie [Trials]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	Omaveloxolone:ti,ab,kw OR “RTA 408”:ti,ab,kw OR “RTA-408”:ti,ab,kw OR RTA408:ti,ab,kw OR Skyclarys:ti,ab,kw	20
#2	MeSH descriptor: [Friedreich Ataxia] explode all trees	98
#3	(Friedreich*:ti,ab,kw AND (Ataxia*:ti,ab,kw OR Disease:ti,ab,kw))	175
#4	(Hereditary:ti,ab,kw AND Spinal:ti,ab,kw AND Scleros*:ti,ab,kw)	0
#5	#2 OR #3 OR #4	175
#8	#1 AND #5	9
	Cochrane Reviews	0
	Cochrane Protocols	0
	Trials	9
	Editorials	0
	Special Collections	0

	Clinical Answers	0
--	------------------	---

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	12.02.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	,omaveloxolone'/exp	161
2	omaveloxolone:ti,ab,kw OR 'rta 408':ti,ab,kw OR 'rta-408':ti,ab,kw OR rta408:ti,ab,kw OR skyclarys:ti,ab,kw	94
3	#1 OR #2	170
4	,friedreich ataxia'/exp	5413
5	friedreich*:ti,ab,kw AND (ataxia*:ti,ab,kw OR disease:ti,ab,kw)	4540
6	hereditary:ti,ab,kw AND spinal:ti,ab,kw AND scleros*:ti,ab,kw	362
7	#4 OR #5 OR #6	6427
8	#3 AND #7	57

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	16.01.2024
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Intervention: Omaveloxolone OR "RTA 408" OR "RTA-408" OR RTA408 OR Skyclarys Condition: Friedreich Ataxia Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	2

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.01.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(Omaveloxolone OR “RTA 408” OR “RTA-408” OR RTA408 OR Skyclarys) AND “Friedreich Ataxia”
Treffer	1

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	16.01.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(Omaveloxolone OR “RTA 408” OR “RTA-408” OR RTA408 OR Skyclarys) AND “Friedreich Ataxia”
Treffer	2 Einträge für 2 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
1	Lynch, D. R., Farmer, J., Hauser, L., Blair, I. A., Wang, Q. Q., Mesaros, C., Snyder, N., Boesch, S., Chin, M., Delatycki, M. B., Giunti, P., Goldsberry, A., Hoyle, C., McBride, M. G., Nachbauer, W., O'Grady, M., Perlman, S., Subramony, S. H., Wilmot, G. R., Zesiewicz, T. & Meyer, C. 2019. Safety, pharmacodynamics, and potential benefit of omaveloxolone in Friedreich ataxia. <i>Annals of Clinical and Translational Neurology</i> , 6, 15-26.	A6
2	Hendrix, S., Goldsberry, A., Meyer, C. & Lynch, D. 2023. Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's Ataxia: Post-Hoc Analysis Using Global Statistics Test to Strengthen Secondary Endpoint Analyses. <i>Neurology</i> , 100.	A7
3	Zaoui, P., Chin, M., Delatycki, M., Giunti, P., Goldsberry, A., Meyer, C., O'Grady, M., Perlman, S., Subramony, S. H., Zesiewicz, T. & Lynch, D. 2020. Kidney effects in the moxie trial: A study of omaveloxolone in patients with friedrich's ataxia. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> , 35, iii526.	A7
4	ICTRP. RTA 408 Capsules in Patients With Friedreich's Ataxia - MOXIe. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02255435 .	Duplikat zur Registerrecherche

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
1	ClinicalTrials.gov. 2023. A Study of Omaveloxolone in Children With Friedreich's Ataxia. Nct06054893. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06054893	A1
EUCTR		
ICTRP		
2	ICTRP. 2023. A Study of Omaveloxolone in Children With Friedreich's Ataxia. Nct06054893. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06054893	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-91 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-91 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MOXie Teil 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäre Zielsetzungen</p> <p>Bewertung der Veränderung des Scores auf der Modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS) zu Woche 48</p> <p>Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Omaveloxolon</p> <p>Weitere Zielsetzungen</p> <p>Bewertung der Veränderung der maximalen Belastbarkeit anhand Peak Work während des Maximal Exercise Tests zu Woche 48</p> <p>Erhebung des Patient Global Impression of Change (PGI-C)-Scores zu Woche 48</p> <p>Erhebung des Clinical Global Impression of Change (CGI-C)-Scores zu Woche 48</p> <p>Bewertung der Verteilung der Veränderung im mFARS-Score zu Woche 48</p> <p>Bewertung der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)-Score</p> <p>Bewertung der Veränderung der Feinmotorik der oberen Gliedmaßen anhand des Nine Hole Peg Tests (9-HPT)</p> <p>Bewertung der Beinfunktion anhand des 25-Foot Timed Walk Test (25-FTWT)</p> <p>Bewertung der Veränderung von Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten anhand des Friedreich Ataxia-Activities of Daily Living (FA-ADL)-Scores</p> <p>Bewertung der Häufigkeit von Stürzen</p> <p>Charakterisierung der Pharmakokinetik von Omaveloxolon und potenziellen Metaboliten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nach oraler Verabreichung von Omaveloxolon-Kapseln
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Parallelgruppenstudie im Zuteilungsverhältnis 1:1 mit 48-wöchiger randomisierter Behandlungsphase und einem anschließenden 4-wöchigen Follow-up
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das originale Studienprotokoll ist auf den 23. Juli 2014 datiert. Bis zum Zeitpunkt des Studienberichtes (CSR) vom 05. November 2020 wurde das Protokoll achtmal verändert. Die genauen Änderungen sind dem Abschnitt 9.8.1 des CSR zu entnehmen (3).</p> <p>Alle Patient*innen in der Studie MOXIe Teil 2 wurden im Rahmen der Version 9 (Amendment 8) des Studienprotokolls in die Studie aufgenommen.</p> <p>Im Folgenden werden die für die Studie MOXIe Teil 2 relevanten Änderungen des Protokolls beschrieben.</p> <p>Amendment 1 (Version 2) (11. September 2014):</p> <p>Der primäre Endpunkt zur Bewertung der maximalen Leistung (Watt) wurde in die Bewertung der maximalen Belastbarkeit (Watt/kg) geändert. Die Stratifizierung der Patient*innen wurde entsprechend geändert.</p> <p>Die Erhebung des B-Typ natriuretischen Peptids (BNP) und des N-terminalen pro-BNP (NT-proBNP) wurde in den Untersuchungsplan aufgenommen, und es wurde eine Erklärung hinzugefügt, dass zwischen der BNP-Erhebung und dem Peak Work des Maximal Exercise Tests eine Zeitspanne liegen sollte, da körperliche Anstrengung den BNP-Spiegel beeinflussen kann.</p> <p>Es wurde eine Erklärung hinzugefügt, die klarstellt, dass ein Elektrokardiogramm (EKG) in Woche 2 für die Dosisescalation in Teil 1, nicht aber in Teil 2 erforderlich ist.</p> <p>Es wurde klargestellt, dass auch Patient*innen mit einer leichten bis mittelschweren Kardiomyopathie in die Studie aufgenommen werden können.</p> <p>Es wurde klargestellt, dass Patient*innen mit einem Krankenhausaufenthalt wegen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 5 Jahre aus der Studie ausgeschlossen sind.</p> <p>Es wurde eine Erklärung hinzugefügt, mit der die Ausschlusskriterien für Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) und Kreatin von 1,5× Upper Limit of Normal (ULN) auf 2× ULN geändert wurden, und es wurde außerdem festgelegt, dass Werte über diesem Schwellenwert zulässig sind, wenn sie auf eine Muskelverletzung zurückzuführen sind.</p> <p>Es wurde eine Erklärung abgegeben, um klarzustellen, dass die Patient*innen während der gesamten Studie täglich 3 Kapseln des Studienmedikaments einnehmen würden, eine aus jedem Behältnis. Neue Patientensets wurden ausgegeben, um sicherzustellen, dass 3 Kapseln, die entweder Omaveloxolon oder Placebo enthielten, verwendet wurden, um die vorgesehene Dosierung zu erreichen.</p> <p>Es wurde eine Erklärung hinzugefügt, die besagt, dass alle Patient*innen alle Flaschen und unbenutzten Tabletten bei den Visiten in den Wochen 4, 8 und 12 zurückgeben und bei den Visiten in den Wochen 4 und 8 eine neue Packung des Studienmedikaments erhalten würden.</p> <p>Es wurde klargestellt, dass Frauen, deren Fortpflanzungspotenzial nicht mithilfe einer Chemotherapie zerstört wurde, in die Definition von Patientinnen mit Kinderwunsch einbezogen werden.</p> <p>Es wurde präzisiert, dass zu den Methoden der Empfängnisverhütung auch die Sterilisation des Mannes gehören kann, sofern der vasktomierte Partner der einzige Partner der Patientin ist.</p> <p>Es wurde spezifiziert, welche Visiten außerhalb des Studienzentrums durch Hausbesuch einer Krankenschwester oder via Telefonkontakt durchgeführt werden konnten.</p> <p>Amendment 2 (Version 3) (13. Oktober 2014):</p> <p>Auf Empfehlung der Food and Drug Administration (FDA) wurde die Charakterisierung der Pharmakokinetik als ein Studienziel hinzugefügt. Daher wurden zusätzliche Änderungen am Protokoll vorgenommen, um die Tage der Probenahme zur</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erhebung der Pharmakokinetik, den Zeitplan und die Handhabung der Proben zu klären.</p> <p>Es wurde klargestellt, dass der Maximal Exercise Test an Tagen, an denen mehrere Funktionsprüfungen vorgesehen sind, als erstes erhoben werden sollte.</p> <p>Die Ausschlusskriterien für AST, ALT und Kreatin wurden geändert und liegen nun bei einem Wert von 1,5× ULN anstelle von 2×ULN.</p> <p>Gemäß der FDA-Empfehlung wurden mäßige oder starke Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom P450 3A4 als ausgeschlossene Medikamente hinzugefügt, und es wurde eine Erklärung zum Ausschluss von Patient*innen mit klinisch signifikanten Lebererkrankungen hinzugefügt.</p> <p>Amendment 3 (Version 4) (12 Mai 2015):</p> <p>Teil 2 der Studie wurde dahingehend geändert, dass die beiden Dosen, die in Teil 2 verwendet werden sollten, aus Dosen ausgewählt wurden, die vom Data Safety Monitoring Board (DSMB) in Teil 1 genehmigt worden waren und auf einer Überprüfung der Daten aus Teil 1 durch den Sponsor beruhten.</p> <p>Das Kreatinkinase (CK)-Isoenzym (nur wenn die CK >ULN war) wurde als klinisch-chemische Bewertung hinzugefügt.</p> <p>Es wurde klargestellt, dass der Hämoglobin-A1c (HbA1c)-Wert zum Screening und in Woche 12 erhoben wird.</p> <p>Es wurde klargestellt, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die im Zusammenhang mit dem Studienmedikament gemeldet wurden, den Aufsichtsbehörden innerhalb der vorgeschriebenen Fristen gemeldet werden.</p> <p>Es wurde eine Erklärung hinzugefügt, die darauf hinweist, dass die in Teil 2 verwendeten Behandlungskits alle die gleiche Anzahl von Flaschen enthalten, um die Verblindung der Studie zu gewährleisten.</p> <p>Amendment 4 (Version 5) (29. September 2015):</p> <p>Es wurde eine Erklärung hinzugefügt, die besagt, dass in Teil 2 der Studie zwei Dosierungen verwendet werden und die Patient*innen im Verhältnis 1:1:1 zwischen niedrig dosiertem</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Omaveloxolon, hoch dosiertem Omaveloxolon und Placebo randomisiert werden.</p> <p>Es wurde klargestellt, dass schwangere oder stillende Patientinnen ausgeschlossen sind.</p> <p>Es wurde die Aussage gestrichen, dass der 25-FTWT nicht als Teil der mFARS durchgeführt wird.</p> <p>Es wurde ergänzt, dass die Verwendung von 50 mg-Kapseln zulässig ist.</p> <p>Amendment 5 (Version 6) (23. Mai 2016):</p> <p>Es wurden Ausführungen hinzugefügt, die Einzelheiten zu den Analysen der Sicherheit einschließlich der DSMB-Prüfung von unerwünschten Ereignissen (UE), Labordaten, Funktionsanalysen und Änderungen der Vitalparameter enthalten.</p> <p>Amendment 6 (Version 7) (13. April 2017):</p> <p>Es wurden Aussagen hinzugefügt, um die FA-ADL-Scores und die Häufigkeit von Stürzen als explorative Endpunkte in Teil 2 aufzunehmen und ihre Studienabläufe zu beschreiben.</p> <p>Teil 2 der Studie wurde auf eine Einzeldosis von 150 mg Omaveloxolon im Vergleich zu Placebo überarbeitet und auf eine Behandlungsdauer von 24 Wochen verlängert. Es wurden Aussagen hinzugefügt, die das Verfahren zur Klassifizierung des Pes cavus-Status beschreiben und die Auswahl der 150 mg-Dosis begründen. Die Aussagen über das allgemeine Studiendesign und die Dosierungsanweisungen wurden entsprechend geändert.</p> <p>Die Studie wurde dahingehend geändert, dass sie eine Langzeit-Beobachtungsphase zur Bewertung der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit vorsieht. Es wurde eine Erklärung hinzugefügt, wonach Patient*innen aus Teil 1 oder Teil 2 der Studie, die weiterhin die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, für die Verlängerungsstudie in Frage kommen.</p> <p>Es wurde klargestellt, dass es sich bei den Nebenwirkungen in Teil 2 um UE handelt, da es in Teil 2 keine Dosisescalation geben würde.</p> <p>Es wurde ein Hinweis hinzugefügt, mit dem die Gesamtzahl der in die Studie eingeschlossenen Patient*innen von 108 auf 172 erhöht wurde.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Es wurde ergänzt, dass die Daten von Teil 2 vierteljährlich vom DSMB überprüft werden sollen.</p> <p>Es wurde eine Erklärung hinzugefügt, nach der Patient*innen mit einer hohen Variabilität der mFARS-Werte erneut gescreent werden.</p> <p>Es wurde angegeben, dass die Einschlusskriterien überarbeitet wurden, einschließlich der Anhebung der unteren Grenze des mFARS-Scores von ≥ 10 auf ≥ 20 und der Anforderung von zwei konsistenten mFARS-Scores für die Teilnahme. Der Zeitplan wurde um eine Übungs-mFARS-Erhebung ergänzt, um Patient*innen, die die Untersuchung noch nicht abgeschlossen hatten, damit vertraut zu machen.</p> <p>Ein Hinweis auf Niereninsuffizienz wurde aus den Ausschlusskriterien gestrichen, und der Ausschluss von Patient*innen mit einem Kreatininwert über dem 1,5x ULN wurde aufgehoben.</p> <p>Es wurde klargestellt, dass Echokardiogramme für die Eignung von Patient*innen bis zu 90 Tage vor dem ersten Tag erhoben werden könnten.</p> <p>Es wurde ergänzt, dass die Kriterien für einen dauerhaften Abbruch der Behandlung aufgrund einer Leberschädigung, die durch erhöhte ALT- oder AST-Werte angezeigt wird, beschrieben werden.</p> <p>Es wurde klargestellt, dass die Transaminasewerte anhand der Daten aus den planmäßigen Laborentnahmen während Teil 2 überwacht werden sollten und dass die Tests alle 72 bis 96 Stunden wiederholt werden sollten, bis die Werte wieder unter den 3-fachen ULN-Wert fallen oder bis der Patient aus der Studie ausscheidet.</p> <p>Es wurde klargestellt, dass ein Patient nicht mehr als 25 % der geplanten Gesamtzahl an Dosen versäumen darf, um die Compliance der Einnahme des Studienmedikaments zu gewährleisten.</p> <p>Es wurde klargestellt, wie Veränderungen der Peak Work und der Sauerstoffausnutzung während des Maximal Exercise Tests zu definieren sind. Es wurden Erklärungen hinzugefügt, um klarzustellen, dass die Veränderung des 9-HPT, des 25-FTWT, der patientenberichteten Outcomes (PROs) und des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ADL-Scores von Baseline bis Woche 24 analysiert werden. Außerdem wurde die Veränderung der Häufigkeit von Stürzen vom Screening bis zur Woche 24 analysiert. Es wurden Aussagen hinzugefügt, um klarzustellen, dass die Veränderung des neurologischen FARS-Scores, der mFARS, des Peak Work und des Sauerstoffverbrauchs während des Maximal Exercise Tests in den Wochen 4, 12, 18 und 24 untersucht werden sollte.</p> <p>Es wurde klargestellt, dass a priori geplante optionale Eingriffe zur Behandlung von Erkrankungen, die bereits vor der Aufnahme in die Studie bestanden, nicht als UE gemeldet werden sollten; wenn jedoch der geplante Eingriff aufgrund einer Verschlechterung des Zustands vorzeitig durchgeführt wurde, sollte die Erkrankung als UE gemeldet werden.</p> <p>Es wurde präzisiert, dass Teil 2 der Studie eine Power von über 80 % hatte, um Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu testen, und die Annahmen für diese Analyse wurden ebenfalls hinzugefügt.</p> <p>Es wurde eine Erklärung hinzugefügt, um klarzustellen, dass für jeden Teil der Studie separate statistische Analysepläne (SAP) geschrieben würden.</p> <p>Es wurde präzisiert, dass die Wirkungsanalysen in Teil 1 und 2 der Studie mit Hilfe eines Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) durchgeführt werden sollten und dass alle bis zum Ende der Behandlung erhobenen Wirksamkeitsendpunkte in die primäre Analyse einfließen sollten.</p> <p>Amendment 7 (Version 8) (29. Juni 2017):</p> <p>Es wurde ergänzt, dass PGI-C und CGI-C in Woche 24 als sekundäre Endpunkte aufgenommen werden sollten, und es wurden Einzelheiten zu jeder Bewertung aufgenommen. Die Veränderung der mFARS-Scores in Woche 24 wurde ebenfalls als explorativer Endpunkt hinzugefügt.</p> <p>Es wurden Erläuterungen zu den Einzelheiten der Röntgenuntersuchung des Fußes und der Videoaufzeichnung des normalen Gehens und des 25-FTWT hinzugefügt.</p> <p>Es wurde ergänzt, dass der Anteil der Patient*innen, die in den Wochen 12 und 24 auf</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Grundlage des PGI-C und des CGI-C einen Behandlungserfolg aufwiesen, in die Wirksamkeitserhebung einbezogen werden sollte.</p> <p>Es wurde hinzugefügt, dass der Anteil der Patient*innen in Woche 24 mit einer mFARS-Veränderung gegenüber der Baseline bei oder unter den im SAP definierten Grenzwerten analysiert werden soll.</p> <p>Es wurde eine Klarstellung hinzugefügt, dass der SAP für multiple Vergleiche eine strenge Kontrolle des Typ-I-Fehlers beschreibt.</p> <p>Amendment 8 (Version 9) (17 August 2017):</p> <p>Teil 2 der Studie wurde von 24 auf 48 Wochen verlängert, und es wurden entsprechende erläuternde Aussagen zur Durchführung der Studie hinzugefügt.</p>
4	Probanden / Patient*innen	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patient*innen	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient*innen mit genetisch bestätigter Friedreich-Ataxie(FA) - Patient*innen, die einen mFARS-Score ≥ 20 und ≤ 80 aufwiesen. Der Durchschnitt der beiden mFARS-Scores, die beim Screening und an Tag 1 ermittelt wurden, mussten innerhalb eines zulässigen Bereichs liegen, und durften nicht mehr als 4,5 Punkte voneinander abweichen - Männlich oder weiblich und ≥ 16 Jahre und ≤ 40 Jahre alt - Patient*innen durften ihr Trainingsprogramm in den letzten 30 Tagen vor dem ersten Studientag nicht verändert haben und mussten bereit sein, dieses Trainingsprogramm während des Studienzeitraums beizubehalten - Patient*innen mussten in der Lage sein, den „Maximal Exercise Test“ durchzuführen - Patient*innen mit intakter Nierenfunktion, definiert als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² unter Verwendung der 4-Variablen-Formel der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) - Patient*innen, die eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≥ 40 % aufwiesen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(basierend auf einem Echokardiogramm, das beim Screening-Besuch oder innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening-Besuch durchgeführt wurde)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient*innen mussten in der Lage sein, Kapseln zu schlucken - Patient*innen mussten bereit und in der Lage sein, bei allen Aspekten des Protokolls zu kooperieren und diese einzuhalten - Patient*innen mussten medizinisch adäquat verhüten - Patient*innen, die die schriftliche Einwilligung nach Aufklärung zur Teilnahme an der Studie, die vom zuständigen Institutional Review Board (IRB) unterzeichnet hatten <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient*innen mit unkontrolliertem Diabetes (HbA1c >11,0 %) - Patient*innen mit BNP-Wert >200 pg/ml - Patient*innen, die eine klinisch signifikante linksseitige Herzerkrankung und/oder eine klinisch signifikante Herzerkrankung in der Vorgeschichte hatten, mit Ausnahme einer leichten bis mittelschweren Kardiomyopathie im Zusammenhang mit FA, einschließlich, aber nicht beschränkt auf eine der folgenden Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> o Patient*innen mit klinisch signifikanter angeborener oder erworbener Herzklappenerkrankung o Patient*innen, mit Herzbeutelverengung (basierend auf einem Echokardiogramm, das zum Screening oder innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening durchgeführt wurde) o Patient*innen, mit restriktiver oder kongestiver Kardiomyopathie (basierend auf einem Echokardiogramm, das zum Screening oder innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening durchgeführt wurde) o Patient*innen, die eine symptomatische Koronarerkrankung (früherer Myokardinfarkt, perkutane Koronarintervention, koronare Bypassoperation oder Angina pectoris) aufwiesen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Patient*innen, mit Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz in den letzten fünf Jahren ○ Herzinsuffizienz, definiert als New York Heart Association (NYHA)-Klasse >2 ○ Vorgeschichte von Vorhofflimmern ○ Instabile Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte - Patient*innen, die bekannte aktive Pilz-, Bakterien- und/oder Virusinfektionen, einschließlich des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder Hepatitis-Virus (B oder C) hatten - Patient*innen, die einen bekannten oder vermuteten aktiven Drogen- oder Alkoholmissbrauch nach dem Urteil des Prüfarztes aufwiesen - Patient*innen, die klinisch signifikante Anomalien in der klinischen Hämatologie oder Biochemie, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Erhöhungen der AST- oder ALT-Werte um mehr als das 1,5x ULN hatten. Werte über diesem Grenzwert waren zulässig, wenn sie auf eine Muskelverletzung zurückzuführen waren - Patient*innen, die abnormale Labortestwerte oder klinisch bedeutsame Vorerkrankungen hatten, die nach Ansicht des Prüfarztes bei Teilnahme an der Studie ein Risiko für den Patient*innen darstellten - Patient*innen, die innerhalb von 7 Tagen vor dem ersten Studientag eines der folgenden Medikamente eingenommen hatten oder die Einnahme eines dieser Medikamente während der Studienteilnahme planten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Empfindliche Substrate für Cytochrom P450 2C8 oder 3A4 (z. B. Repaglinid, Midazolam, Sildenafil) ○ Mäßige oder starke Hemmstoffe oder Induktoren von Cytochrom P450 3A4 (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Ciprofloxacin, Grapefruitsaft) ○ Substrate für den p-Glykoprotein-Transporter (z. B. Ambrisentan, Digoxin) - Patient*innen mit einer klinisch signifikanten Lebererkrankung in der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vorgeschichte (z. B. Fibrose, Zirrhose, Hepatitis) oder die beim Screening klinisch relevante Abweichungen in den Labortests aufwiesen, einschließlich einer der folgenden Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT und/oder AST >1,5x ULN, ○ Bilirubin >1,2x ULN, ○ alkalische Phosphatase (ALP) >2x ULN, ○ Albumin <Lower Limit of Normal (LLN) <ul style="list-style-type: none"> - Patient*innen, die innerhalb von 30 Tagen vor dem ersten Studientag an einer anderen klinischen Interventionsstudie teilgenommen hatten - Patient*innen mit einer kognitiven Beeinträchtigung, die die Fähigkeit zur Einhaltung der Studienverfahren beeinträchtigen könnte - Patient*innen, die nicht in der Lage waren, die Anforderungen des Studienprotokolls zu erfüllen oder nach Ansicht des Prüfarztes aus irgendeinem Grund für die Studie ungeeignet waren - Patient*innen, die innerhalb von 14 Tagen vor dem ersten Studientag antioxidative Präparate, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Idebenon, Coenzym Q10, Nikotinamid und Vitamin E, eingenommen hatten, welche über der empfohlenen Tagesdosis lagen, oder die Einnahme eines dieser Präparate während der Studienteilnahme planten - Patient*innen, die eine zuvor dokumentierte mitochondriale Atmungskettenerkrankung hatten - Patient*innen, die innerhalb der letzten 5 Jahre thromboembolische Ereignisse in der Vorgeschichte hatten - Patient*innen, die innerhalb von 30 Tagen vor dem 1. Studientag eine gerinnungshemmende Therapie erhalten hatten - Patient*innen, bei denen während der Studie eine chirurgische Behandlung wegen Skoliose oder Fußdeformität geplant war - Patient*innen, die innerhalb von 1 Monat vor dem Screening nach Einschätzung des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Prüfarztes signifikante aktuelle Selbstmordgedanken oder eine Vorgeschichte von Selbstmordversuchen hatten</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patientinnen, die schwanger waren oder stillten - Patient*innen, die an einer früheren Studie mit Omaveloxolon teilgenommen hatten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor Reata Pharmaceuticals, Inc. 5320 Legacy Drive Plano, TX 75024 United States</p> <p>Zentren Die Studie wurde an insgesamt 11 Studienzentren durchgeführt: 7 Zentren in den USA, 1 Studienzentrum in Australien, 1 Studienzentrum in Österreich, 1 Studienzentrum in Italien und 1 Studienzentrum in Großbritannien.</p> <p>Koordinator (Prüfarzt) Dr. David R. Lynch (Professor für Neurologie an der Universität von Pennsylvania) war der leitende Prüfarzt dieser Studie. Eine Liste der weiteren Prüfarzte ist in Appendix 16.1.4 des CSR zu finden.</p> <p>Datensicherheit Während der Studie monitorierte das unabhängige, entblindete DSMB monatlich die Sicherheitsdaten von Omaveloxolon und sprach, wenn angemessen, Empfehlungen aus. Das DSMB setzt sich auch externen klinischen Experten zusammen und wird von einem unabhängigen Statistikerteam begleitet, welches Daten für das DSMB aufbereitete, aber keinen Einfluss auf den SAP hatte.</p> <p>Zentrallabor In der Studie wurde für die Analysen der klinischen Laborergebnisse (einschließlich chemischer-, hämatologischer- und Urinanalysen) ein klinisches Zentrallabor genutzt: Covance Central Laboratory Services 8211 SciCor Dr Indianapolis, IN 46214</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Omaveloxolon-Arm</p> <p>1x täglich 3 Kapseln á 50 mg Omaveloxolon (Skyclarys™) (\cong150 mg Omaveloxolon); oral eingenommen</p> <p>Kontrollarm</p> <p>1x täglich 3 entsprechende Kapseln Placebo; oral eingenommen</p> <p>Begleitmedikation</p> <p>Patient*innen, die regelmäßig Medikamente einnahmen, sollten, soweit medizinisch vertretbar, während des gesamten Studienzeitraums dieselben Medikamente in denselben Dosierungen und Dosierungsschemata einnehmen (u. a. Antibiotika, Vitamine, Schmerzmedikation, Medikamente zur individuellen Behandlung von Begleitscheinungen, Verhütungsmittel); Patient*innen sollten ihr Trainingsprogramm während des gesamten Studienzeitraums beibehalten</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung des mFARS-Scores zu Woche 48 - Sicherheit und Verträglichkeit von Omaveloxolon <p>Weitere Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der maximalen Belastbarkeit anhand Peak Work während des Maximal Exercise Tests zu Woche 48 - PGI-C-Score zu Woche 48 - CGI-C-Scores zu Woche 48 - Verteilung der Veränderung im mFARS-Score zu Woche 48 - Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand SF-36-Score - Veränderung der Leistungsfähigkeit anhand des 9-HPT - Leistungsfähigkeit anhand des 25-FTWT - Veränderung von Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten anhand des FA-ADL-Scores - Häufigkeit von Stürzen - Charakterisierung der Pharmakokinetik von Omaveloxolon und potenziellen Metaboliten nach oraler Verabreichung von Omaveloxolon-Kapseln

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sonstige Aspekte zur Sicherstellung der Ergebnisqualität</p> <p>Um eine Variabilität zwischen Beobachtern zu vermeiden, wurden größtmögliche Anstrengungen unternommen, um sicherzustellen, dass dieselbe Person, die die initiale Baseline-Erhebung durchführte, alle nachfolgenden Bewertungen durchführte. Alle Untersuchungen fanden in der Klinik des Studienzentrums statt, mit Ausnahme der Untersuchungen für die Laborentnahme zum Screening, die von einer Krankenschwester bei Hausbesuchen (an geeigneten Orten und mit Genehmigung des Sponsors) hätten durchgeführt werden können, sowie der Untersuchungen für die Visiten 3 (Woche 1), 6 (Woche 8), 10 (Woche 30) und 12 (Woche 42), die per Telefonkontakt durchgeführt wurden.</p> <p>Um alle Patient*innen und Endpunkterheber mit der mFARS Untersuchung vertraut zu machen, wurde zu Beginn der Studie eine Übungs-mFARS Untersuchung durchgeführt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Der ursprüngliche SAP (Version 1.0) vom 16. Mai 2019 wurde zweimal geändert, namentlich in Version 1.1 vom 04. Juni 2019 und Version 2.0 vom 18. September 2019 (Appendix 16.1.9 des CSR). Ein Addendum zur Version 2.0 des SAP wurde am 9. Oktober 2019 fertiggestellt.</p> <p>Version 1.1</p> <p>Geringfügige typografische Fehler im gesamten Dokument wurden korrigiert.</p> <p>Version 2.0</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es wurde festgelegt, dass Patient*innen in der primären Wirksamkeitsanalyse mindestens eine Post-Baseline-Messung haben müssen. - Die Analyse der beiden wichtigsten sekundären Endpunkte wurde mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) durchgeführt und es wurde festgelegt, wie mit fehlenden Antworten umgegangen werden soll. - Es wurde eine Tipping-Point- und Kontrollbasierte multiple Imputation als Sensitivitätsanalyse für die primären und wichtigen sekundären Endpunkte hinzugefügt, um die Auswirkungen fehlender Daten zu bewerten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügen von „Studienzentrum“ als Kovariate für die Analyse der primären und wichtiger sekundärer Endpunkte. - Es wurde eine Analyse der Wirksamkeit unter Verwendung der ITT-Population (All Randomized Population (ARP)) und der Pes cavus Population (PCP) zu deskriptiven Zwecken hinzugefügt. Die Analysen der ITT (ARP) enthalten Pes cavus als Kovariate. - Es wurde eine Korrelation zwischen der Veränderung des mFARS-Scores und anderen Wirksamkeitsendpunkten in Woche 48 hergestellt. - Es wurde eine kategorische Zusammenfassung hinzugefügt, um die Anzahl der Patient*innen zu quantifizieren, die sich in Woche 48 bei allen Wirksamkeitsendpunkten zur Baseline verbessert haben. - Klarstellungen im gesamten Text.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Patient*innen mit Pes cavus Mit 80 Patient*innen im Stratum ohne Pes cavus hat der Teil 2 der Studie eine Power von etwa 85 %, um den Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen in Bezug auf die Veränderung des mFARS-Scores zur Baseline in Woche 48 zu testen. Die Berechnung der Power, die auf einem MMRM basiert, geht von folgenden Annahmen aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6 wiederholte Messungen (Wochen 4, 12, 18, 24, 36 und 48) mit einer symmetrischen Kovarianzstruktur - Die Korrelation ρ zwischen Beobachtungen zum selben Subjekt beträgt 0,6 - Zweiseitige Typ-I-Fehlerrate von 0,05 - Ein Unterschied von 2,0 Punkten zwischen der Veränderung der mFARS im Omaveloxolon-Arm und dem Kontrollarm - Standardabweichung (SD) der Veränderung des mFARS-Scores von 3,5 Punkten - Mindestens 76 Patient*innen verfügen über Post-Baseline-Werte und sind in der primären Analysepopulation enthalten <p>Patient*innen mit Pes cavus Das Stratum mit Pes cavus mit 20 Patient*innen hat eine Power von ca. 35 %, um einen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Unterschied von 2,0 Punkten in der Veränderung der mFARS zur Baseline zu erkennen, wenn man die Annahmen für die Gruppe ohne Pes cavus zugrunde legt (d. h. SD=3,5, $\rho=0,6$). Da man davon ausgeht, dass die Aussagekraft dieses Strata zu gering ist, um zuverlässig einen Unterschied zwischen den Behandlungen festzustellen, werden die Daten aus diesem Stratum deskriptiv zusammengefasst.</p>
7b	<p>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</p>	<p>Für die Analyse der Studie MOXIE Teil 2 war nur ein Datenschnitt nach Studienende vorgesehen.</p> <p>Obwohl der Sponsor beabsichtigte, die Studie abzuschließen, behielt er sich das Recht vor, die Studie jederzeit aus klinischen oder administrativen Gründen oder auf Verlangen der Aufsichtsbehörden abbrechen. Im Fall eines vorzeitigen Abbruchs der Studie wäre die gesamte Therapie im Rahmen der Studie abgebrochen worden, sodass der Prüfarzt für die Verschreibung jeder weiteren Therapie verantwortlich gewesen wäre. Zudem hatten die Patient*innen das Recht, jederzeit und aus beliebigen Gründen aus der Studie auszusteigen, ohne dass ihre medizinische Versorgung durch den Arzt oder in der Einrichtung beeinträchtigt wurde. Darüber hinaus konnte der Prüfarzt die Einnahme des Studienmedikaments bei Patient*innen stoppen oder die Patient*innen aus der Studie ausschließen. Die Gründe für das Ausscheiden einer Patient*in aus der Studie wurden im elektronischen Berichtsformular festgehalten.</p> <p>Gründe für den Abbruch der Studienbehandlung konnten unter anderem sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Auftreten eines UE oder einer Veränderung des Gesundheitszustandes, die den Prüfer dazu veranlasste, Bedenken hinsichtlich des Wohlergehens des Patient*in zu haben - Verstöße gegen das Protokoll - Administrative Gründe (z. B. Unfähigkeit zur Fortsetzung) - Abbruch der Studie durch den Sponsor - Freiwilliger Ausstieg aus der Studie - Schwangerschaft während der Studie - Entblindung des Prüfarztes <p>Die Patient*innen wurden dauerhaft von der Einnahme des Studienmedikaments</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Ereignisse eintrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ALT oder AST >8× ULN - ALT oder AST >5× ULN für mehr als 2 Wochen - ALT oder AST >3× ULN und Gesamtbilirubin >2× ULN - ALT oder AST >3× ULN mit Auftreten von Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im rechten oberen Quadranten oder Druckempfindlichkeit, Fieber, Hautausschlag und/oder Eosinophilie (>5 %). <p>Patient*innen, bei denen in Teil 1 oder Teil 2 die Einnahme des Studienmedikaments abgebrochen wurde, mussten alle Studienbesuche absolvieren und sich, wenn möglich, allen geplanten Studienuntersuchungen unterziehen.</p> <p>Zu den Gründen für die vorzeitige Beendigung der Studie oder des Standorts gehörten unter anderem folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Administrative Gründe (z. B. Unfähigkeit, die Behandlung fortzusetzen, „Lost to Follow-up“) - Tod - Widerruf der Einwilligung <p>Patient*innen, die die Studie aus jeglichem Grund abbrachen, durften zu keinem Zeitpunkt erneut mit dem Studienmedikament oder den Beurteilungen im Rahmen der Studie beginnen.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz wurde mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wurde das Interactive Web Response System (IWRS) verwendet, welches jedem Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Studienteilnehmer wurden 1:1 entweder dem Omaveloxolon-Arm, oder dem Kontrollarm zugeteilt, wobei nach Pes cavus Status (Pes cavus oder kein Pes cavus) stratifiziert wurde.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax /	Es wurde das IWRS verwendet, das jedem Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Somit ist die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patient*innen in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patient*innen den Gruppen zu?	Keine näheren Angaben. Die Randomisierung fand mittels IWRS statt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patient*innen und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Bei der Studie MOXIE Teil 2 handelt es sich um eine doppelt verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie (RCT), entsprechend waren a) die Patient*innen b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen sowie alle Laboratorien mit direkter Beteiligung an der Studie) sowie c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet. Die einzigen entblindeten Personen, waren die Betreuer des interaktiven Web-Response-Systems, das DSMB, ein unverblindetes Statistikerteam, das die Daten für das DSMB bereitstellte und analysierte, sowie Sicherheitspersonal, das nicht direkt an der Durchführung der Studie beteiligt war und den Auftrag hatte, unverblindete Daten wie erforderlich an die Zulassungsbehörden zu melden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Behältnisse des Studienmedikaments und das Erscheinungsbild der Kapseln für Omaveloxolon und das entsprechende Placebo waren identisch. Omaveloxolon-Kapseln Omaveloxolon, vorgelatinierte Stärke, silikonisierte mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, in weiß-opaken Kapselhüllen der Größe 0, bestehend aus Hypromellose und Titandioxid Placebo-Kapseln Silikonisierte mikrokristalline Cellulose, vorgelatinierte Stärke, Magnesiumstearat, in weiß-opaken Kapselhüllen der Größe 0, bestehend aus Hypromellose und Titandioxid

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	<p>Allgemeine Darstellung</p> <p>Alle Analysen und Zusammenfassungen wurden mittels SAS® Version 9.3 (oder höher) erstellt.</p> <p>Die Analysen wurden für alle mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen im Vergleich mit allen Placebo-Patient*innen durchgeführt. Zusammenfassende Statistiken für beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline wurden für jeden randomisierten Behandlungsarm dargestellt.</p> <p>Für kategoriale Variablen wurden Häufigkeiten und prozentuale Anteile jeweils für die unterschiedlichen Behandlungsgruppen berechnet. Für kontinuierliche Variablen erfolgte die Analyse in Form von deskriptiven Statistiken (Anzahl (n), Mittelwert, Median, SD, Minimum und Maximum) ebenfalls jeweils für die unterschiedlichen Behandlungsgruppen.</p> <p>Zusätzlich wurden Post-Hoc Analysen durchgeführt, um den Anforderungen des G-BA an die Zusatznutzenbewertung zu entsprechen.</p> <p>Patientenpopulationen</p> <ul style="list-style-type: none"> - ITT-Population (ITT): Alle Patient*innen, für die die mindestens ein Post-Baseline-Wert vorliegt, kategorisiert nach der jeweiligen randomisierten Behandlungsgruppe (unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten haben oder nicht). In den originalen Studiendokumenten wird diese Population als All Randomized Population (ARP) bezeichnet. - Full Analysis Set (FAS): Alle Patient*innen <u>ohne</u> Pes cavus, für die die mindestens ein Post-Baseline-Wert vorliegt, kategorisiert nach der jeweiligen randomisierten Behandlungsgruppe (unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten haben oder nicht). - Pes cavus Population (PCP): Alle Patient*innen im Pes cavus Stratum, kategorisiert nach der jeweiligen randomisierten Behandlungsgruppe (unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten haben oder nicht).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Safety Population: Alle eingeschriebenen Patient*innen, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienintervention erhalten haben.</p> <p>Wirksamkeitsanalysen Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde für die FAS-Population durchgeführt. Zusätzlich wurden die Analysen als Sensitivitätsanalysen für die PCP, sowie für die ITT-Population (ARP) durchgeführt. Um das Intention to treat (ITT)-Prinzip zu erfüllen, wird im Dossier ausschließlich ITT-Population ergänzt durch Analysen der FAS-Population dargestellt.</p> <p>Alle weiteren Wirksamkeitsanalysen wurden sowohl für die ITT-Population (ARP) als auch für die FAS-Population durchgeführt.</p> <p>Sicherheitsanalysen Die Sicherheitsanalysen wurden für die Safety Population durchgeführt, welche in der Studie MOXIE Teil 2 der ITT (ARP) entspricht.</p>
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäre Wirksamkeitsanalyse <i>mFARS</i></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des mFARS-Scores zu Woche 48. Die mFARS-Scores der mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen wurden nach Woche 48 mit Placebo verglichen, wobei ein MMRM verwendet wurde, mit dem Standort (SITE) und der mFARS-Baseline (BASE_MFARS) als Kovariaten und den folgenden festen Faktoren: Behandlungsarm, Zeit, die Wechselwirkung zwischen Behandlung und Zeit und die Wechselwirkung zwischen Baseline und Zeit. Für die Analyse wurden die Visiten 4, 12, 18, 24, 36 und 48 verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix angenommen. Für den Fall, dass das MMRM-Modell mit einer unstrukturierten Kovarianzstruktur nicht konvergiert, wurden die Kovarianzstrukturen in folgender Reihenfolge ersetzt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Heterogene Toeplitz-Kovarianzstruktur (unter der Annahme, dass die Varianzen zu den einzelnen Zeitpunkten unterschiedlich sind und dass Messungen, die zeitlich näher beieinander liegen, stärker korrelieren als Messungen, die weiter auseinander liegen).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2. Toeplitz-Kovarianzstruktur (unter der Annahme, dass Messungen, die zeitlich näher beieinander liegen, stärker korrelieren als Messungen, die weiter auseinander liegen).</p> <p>3. Autoregressive Kovarianzstruktur erster Ordnung (unter der Annahme, dass Messungen, die zeitlich näher beieinander liegen, stärker korrelieren als solche, die weiter auseinander liegen, aber stärker eingeschränkt sind als die Toeplitz-Struktur).</p> <p>4. Compound Symmetry Kovarianzstruktur (unter der Annahme gleicher Korrelation für die Messungen einer Patient*in, unabhängig davon, wie weit sie zeitlich auseinander liegen). Bei der Berechnung des Stichprobenumfangs wurde eine compound symmetrische Kovarianzstruktur angenommen.</p> <p>Jede nachfolgende Kovarianzstruktur wird nur verwendet, wenn jede vorherige Kovarianzstruktur verwendet wurde und kein vorheriges Modell konvergiert.</p> <p>Für die primäre Analyse wurde der Unterschied zwischen Omaveloxolon und Placebo in Bezug auf die Veränderung des mFARS-Scores zur Baseline zusammen mit dem 95 %-Konfidenzintervall (KI) in Woche 48 geschätzt.</p> <p>Um den Anforderungen des G-BA zu entsprechen, wurde zudem der Anteil der Patient*innen mit einer klinisch relevanten Verbesserung/Verschlechterung analysiert, welcher auf Basis der publizierten Daten der Langzeitstudie FA-COMS jährlich 1,9 Punkte auf der mFARS entspricht (12). Für die statistische Analyse wurde ebenfalls mithilfe MMRM analysiert, wobei der mFARS-Score zur Baseline als Kovariate angenommen wurde.</p> <p>Zudem wurden der Behandlungsarm, der Erhebungszeitpunkt (Woche 4 bis 48), das Studienzentrum, Vorhandensein eines Pes cavus, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt und die Interaktion zwischen Baseline mFARS-Score und Zeitpunkt als feste Faktoren angenommen. Fehler innerhalb einer Patient*in wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Außerdem wurden die einzelnen Subskalen der mFARS explorativ zu Woche 4, 12, 18, 24, 36 und 48 mithilfe des gleichen statistischen Modells analysiert, wie zuvor für den primären Wirksamkeitsendpunkt beschrieben. Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der der Anteil der Patient*innen mit einer Verbesserung/Verschlechterung zur Baseline (z. B. ≤ -1, ≤ -2, ≤ -3, ≤ -4, ≤ -5, ≤ -6, ≤ -7, ≤ -8 oder ≥ 1, ≥ 2, ≥ 3, ≥ 4, ≥ 5, ≥ 6, ≥ 7, ≥ 8 Punkte) berechnet wurde. Es wurde ein Diagramm der kumulativen Verteilung der mFARS-Veränderung im Vergleich zur Baseline in Woche 48 erstellt. Ein Kruskal-Wallis-Rangsummentest nach Behandlungsarm der Veränderung des mFARS-Scores zur Baseline in Woche 48 wurde verwendet, um einen Unterschied in der Verteilung der Veränderungen des mFARS-Scores in Woche 48 zwischen den Behandlungsarmen festzustellen.</p> <p>Eine Reihe von Sensitivitätsanalysen (einschließlich Tipping-Point-Sensitivitätsanalysen mit behandlungs- und kontrollbasierter Imputation sowie eine Sensitivitätsanalyse pro Protokoll) wurden einbezogen, um die Robustheit der Schlussfolgerungen der primären Wirksamkeitsanalyse zu testen und die Annahme des Missing at Random (MAR) zu untersuchen.</p> <p>Primäre Analyse der beiden wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte</p> <p><i>PGI-C</i></p> <p>Die primäre Analyse des PGI-C vergleicht die Verteilung der Reaktionen im Omaveloxolon-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm zu Woche 48 mit Hilfe einer ANCOVA, wobei der Behandlungsarm und der Standort als Kovariaten und der PGI-C-Score in Woche 48 als Ergebnis verwendet werden.</p> <p><i>CGI-C</i></p> <p>Die Anzahl der Patient*innen in jeder Kategorie wurde pro Visite für jeden Behandlungsarm aufgeschlüsselt. Der CGI-C wurde mithilfe der gleichen Methoden wie zuvor für den PGI-C spezifiziert, zu Woche 48 analysiert.</p> <p>Für die Endpunkte PGI-C und CGI-C wurde zusätzlich zur primären Analyse eine explorative Responderanalyse durchgeführt, in der der Anteil der Patient*innen der Kategorien (1) sehr</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verbessert und (2) stark verbessert zu jeder Visite zusammengefasst wurden.</p> <p>Primäre Analyse der weiteren sekundären Endpunkte</p> <p><i>9-HPT</i></p> <p>Die durchschnittlich beobachtete Zeit zur Durchführung des Tests für jede Hand wurde zur Baseline und zu Woche 48 deskriptiv zusammengefasst. Zudem wurde die Veränderung zur Baseline in Woche 48 dargestellt. Es wurden sowohl die reziproken Werte (1/Sekunde) als auch die Pegs/Sekunde-Werte berechnet.</p> <p>Die primäre Analyse war die Veränderung der reziproken Zeitmessung der nicht dominanten Hand bei den mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patient*innen in Woche 48 mit MMRM-Analyse. Der Vergleich von Omaveloxolon mit Placebo wurde anhand der Differenz der adjustierten Mittelwerte und der 95 %-KI für die Differenz der Veränderungen zur Baseline bis Woche 48 geschätzt. Alle übrigen Analysen des 9-HPT wurden als explorativ klassifiziert, und der nominale p-Wert wurde für diese Analysen angegeben.</p> <p>Als explorative Analyse wurde für den Wirksamkeitsendpunkt 9-HPT zusätzlich zur primären Analyse die Ergebnisse der dominanten Hand sowie die Summe der dominanten und nicht-dominanten Hand zu Woche 24 und 48 dargestellt. Dafür wurde das gleiche statistische Modell verwendet, wie zuvor für die primäre Analyse beschrieben.</p> <p><i>25-FTWT</i></p> <p>Es wurde die durchschnittliche beobachtete Zeit bis zum Abschluss des 25-FTWT zu Studienbeginn und in Woche 48 deskriptiv zusammengefasst. Die Veränderung zur Baseline des reziproken Zeitwerts (1/Sekunde) wurde pro Behandlungsarm zu Woche 48 zusammengefasst. Die primäre Analyse war die Veränderung des reziproken Zeitmaßes bei den mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patient*innen in Woche 48 unter Verwendung der MMRM-Analyse zur Baseline.</p> <p>Alle übrigen Analysen des 25-FTWT wurden als explorativ klassifiziert, und der nominale p-Wert</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurde für diese Analysen angegeben: Die reziproken Zeitwerte (1/Sekunde) und die Fuß/Sekunden-Werte wurden ebenfalls zu jedem Zeitpunkt zusammen mit der Veränderung dieser Parameter im Vergleich zur Baseline zusammengefasst und es wurde eine Responderanalyse durchgeführt, in der der Anteil der Patient*innen mit einer Verbesserung zur Baseline (z. B. verringerte Zeit) analysiert wurde.</p> <p><i>Frequency of Falls</i></p> <p>Die Anzahl der Stürze vor und nach der Verabreichung des Studienmedikaments wurde angegeben. Der Mittelwert, Quartile (d. h. Median und 25. und 75. Perzentile) und KI der Gesamtzahl der Stürze pro Patient wurden deskriptiv pro Behandlungsarm zusammengefasst. Die Anzahl der Stürze je 12-wöchigem Expositionsintervall (d. h. Tag 1 bis Woche 12, Woche 12 bis Woche 24, Woche 24 bis Woche 36 und Woche 36 bis Woche 48) insgesamt und normalisiert nach Anzahl der Patient*innen pro Gruppe wurde ebenfalls deskriptiv zusammengefasst.</p> <p>Die primäre Analyse war der Vergleich der Gesamtzahl der Stürze nach Randomisierung, zusammengefasst durch die Berechnung der Inzidenzrate von Stürzen unter Verwendung eines Poisson-Modells. Der Vergleich mit Placebo wurde anhand des Poisson-Modells geschätzt, wobei der natürliche Logarithmus der Studiendauer (Tage) als Offset-Term einbezogen wurde; es wurden 95 %-KI der Inzidenzraten und die Differenz zwischen diesen Raten berechnet.</p> <p><i>Peak Work des Maximal Exercise Testing</i></p> <p>Die Veränderung der Peak Work in Watt/kg wurde mithilfe eines MMRM-Ansatzes analog zu der für den primären Wirksamkeitsendpunkt beschriebenen Methode analysiert (die Baseline Peak Work wurde durch die Baseline mFARS als Kovariate ersetzt und die Veränderung der Peak Work gegenüber der Baseline war das Ergebnis). Der Vergleich von Omaveloxolon mit Placebo wurde anhand der Differenz der adjustierten Mittelwerte und der 95 %-KI für die Veränderungen von Baseline bis Woche 48 geschätzt.</p> <p>Als explorative Analyse wurden die weiteren Parameter des Maximal Exercise Test für beide</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsarme deskriptiv erhoben. Für Parameter die im Ruhezustand sowie nach Belastung erhoben wurden, wurde zusätzlich die Veränderung vom Ruhezustand und zur Baseline analysiert.</p> <p><i>FA-ADL</i></p> <p>Die Anzahl der Patient*innen mit unbeantworteten FA-ADL-Fragen wurde dargestellt. Darüber hinaus wurden Zusammenfassungen zu jeder FA-ADL-Frage generiert. Es wurde ein MMRM mit der Veränderung der FA-ADL zur Baseline als Ergebnis und der FA-ADL zur Baseline, dem Behandlungsarm, der Visite, der Interaktion zwischen Behandlungsarm und Visite sowie der Interaktion zwischen FA-ADL zur Baseline und Visite als Kovariaten angepasst. Der Vergleich von Omaveloxolon mit Placebo wurde anhand der Differenz der adjustierten Mittelwerte und der 95 %-KI für die Differenz der Veränderungen von Baseline bis Woche 48 geschätzt.</p> <p>Um den Anforderungen des G-BA zu entsprechen, wurde zudem der Anteil der Patient*innen mit einer klinisch relevanten Verbesserung/Verschlechterung analysiert, welcher auf Basis der publizierten Daten der Langzeitstudie FA-COMs jährlich 0,4 Punkte des FA-ADL entspricht (12). Für die statistische Analyse wurde ebenfalls mithilfe MMRM analysiert, wobei der gesamt-FA-ADL-Score zur Baseline als Kovariate angenommen wurde. Zudem wurden der Behandlungsarm, der Erhebungszeitpunkt (Woche 24 und 48), das Studienzentrum, Vorhandensein eines Pes cavus, die Interaktion zwischen Behandlung und behandlungszeitpunkt und die Interaktion zwischen Baseline des gesamt-FA-ADL-Scores und Erhebungszeitpunkt als feste Faktoren angenommen. Fehler innerhalb einer Patient*in wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert.</p> <p>Als explorative Analyse wurde zudem eine Responderanalyse durchgeführt, in der der Anteil der Patient*innen mit einer Verbesserung zur Baseline (z. B. einer Verringerung des FA-ADL-Scores) zu Woche 48 zusammengefasst wurden.</p>

	<p>Explorative Analysen der Wirksamkeitsendpunktendpunkte</p> <p>Für die Wirksamkeitsendpunkte wurden zusätzlich zu den zuvor genannten Analysen verschiedene explorative Analysen durchgeführt:</p> <p>Die Endpunkte mFARS, PGI-C, CGI-C, 9-HPT, 25-FTWT, FA-ADL und Peak Work beim Maximal Exercise Test wurden zusätzlich zur Hauptanalyse nach Woche 48 zu früheren Studienzeitpunkten analysiert. Im vorliegenden Dossier werden nur die Analysen zu Woche 48 dargestellt, da es sich bei der FA um eine langsam progrediente Erkrankung handelt, weshalb den Progress der Erkrankung durch eine längere Beobachtungsdauer besser abgebildet werden kann.</p> <p>Zudem wurde zur Beschreibung der Beziehung zwischen den weiteren Wirksamkeitsendpunkten (PGI-C, CGI-C, 9-HPT, 25-FTWT, FA-ADL und Peak Work beim Maximal Exercise Test) und dem primären Endpunkt die Korrelation zwischen dem Ansprechen auf und der Veränderung des mFARS-Scores zur Baseline in Woche 48 berechnet.</p> <p>Zusätzlich wurden als explorative Analyse alle primären, alle wichtigsten sekundären, alle sekundären und alle explorativen Endpunkte für die verschiedenen Studienpopulationen dargestellt. Dabei wurde bei Analyse der ITT (ARP) zusätzlich die Kovariate Pes cavus (ja/nein) verwendet.</p> <p>Analyse weiterer Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Zusammenfassende Statistiken und 95 %-KI für Behandlungsunterschiede wurden für alle explorativen Endpunkte wie folgt beschrieben. p-Werte wurden nur zu deskriptiven Zwecken angegeben.</p> <p>Sensitivitätsanalysen für explorative Endpunkte konnten gegebenenfalls durchgeführt werden.</p> <p><i>Videoaufnahme des normalen Gehens</i></p> <p>Gepaarte Videos des normalen Gehens zu Beginn der Studie bis Woche 24 und von Beginn bis Woche 48 (d. h. Ende der Behandlung) wurden von einem Bewegungsexperten anhand einer 7-Punkte-Likert-Skala bewertet, um einen CGI-C zu ermitteln.</p> <p><i>SF-36</i></p>
--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Mental Component Summary (MCS) und die Physical Component Summary (PCS) des SF-36-Manuals wurden zu Studienbeginn und für Woche 48 zusammengefasst, ebenso wie die Veränderung zur Baseline je nach Behandlung. Niedrigere Werte bedeuten eine schlechtere Lebensqualität; eine positive Veränderung zur Baseline deutet also auf eine Verbesserung hin.</p> <p>Es gab zwei Bewertungen des SF-36 nach der Baseline Erhebung, eine in Woche 24 und eine in Woche 48. Es wurde ein MMRM mit der Veränderung zur Baseline als Outcome und Baseline MCS/PCS, Behandlungsarm, Visite, Interaktion zwischen Behandlungsarm pro Visite und Baseline MCS/PCS pro Visite als Kovariaten angewendet. Der Vergleich von Omaveloxolon mit Placebo wurde anhand der Differenz der adjustierten Mittelwerte und der 95 %-KI für die Differenz der Veränderungen von Baseline bis Woche 24 und von Baseline bis Woche 48 geschätzt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Für den primären Endpunkt wurden die folgenden Subgruppenanalysen durchgeführt, werden aber nicht separat im Dossier aufgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (< 8 Jahre; ≥18 Jahre) - Geschlecht (weiblich; männlich) - Geographischer Ort (USA; andere) - Ethnischer Hintergrund (nicht-hispanisch/-lateinamerikanisch; hispanisch/lateinamerikanisch) - Ethnizität (weiß; andere) - Anzahl der GAA-Trinukleotid-Repeat Expansionen ≥675 (ja/nein) <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Für die Studie MOXIE Teil 2 war eine Tipping Point Analyse, eine Kontrollbasierte multiple Imputation und eine Analyse der Per-Protocol-Population mittels des jeweils verwendeten MMRM- bzw. ANCOVA-Modells als Sensitivitätsanalyse für ausgewählte Endpunkte a priori vorgesehen, um die Robustheit der Ergebnisse der primären Analyse zu überprüfen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS, - Patientenberichteter Gesundheitszustand gemessen anhand des PGI-C,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Klinisch erhobener Gesundheitszustand gemessen anhand des CGI-C.</p> <p>Zusätzlich war für den Endpunkt Veränderung der Krankheitsschwere gemessen anhand der mFARS eine behandlungsbasierte multiple Imputation a priori geplant.</p> <p><i>Tipping Point Analyse</i></p> <p>Die Tipping Point-Analyse wurde mithilfe einer multiplen Imputation in Kombination mittels MMRM durchgeführt, um zu überprüfen, wie viele schwerwiegende MAR-Abweichungen hintereinander erfolgen müssten, um die Ergebnisse der primären Analyse verwerfen zu müssen.</p> <p><i>Kontrollbasierte multiple Imputation</i></p> <p>Zur Durchführung der Sensitivitätsanalyse anhand einer kontrollbasierten multiplen Imputation in Kombination mit einem MMRM/ANCOVA, wurden alle fehlenden Werte zur Woche 48 mit Daten der Kontrollgruppe aus Woche 48 multipel imputiert.</p> <p><i>Per-Protocol Analyse</i></p> <p>Die Per-Protocol-Analyse wurde durchgeführt, indem für den jeweiligen Endpunkt die Per-Protocol-Population mithilfe des entsprechenden statistischen Modells (MMRM/ANCOVA) ausgewertet wurde.</p> <p><i>Behandlungsbasierte multiple Imputation</i></p> <p>Zur Durchführung der Sensitivitätsanalyse anhand einer behandlungsbasierten multiplen Imputation in Kombination mit einem MMRM/ANCOVA, wurden alle fehlenden Werte zu Woche 48 mit Daten der jeweilig randomisierten Behandlungsgruppe aus Woche 48 multipel imputiert.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Der Patientenfluss ist in Abbildung 4-8 dargestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Insgesamt wurden 103 Patient*innen randomisiert (ARP). In den Omaveloxolon-Arm wurden 51 Studienteilnehmer randomisiert. In den Kontrollarm wurden 52 Studienteilnehmer randomisiert. b) Von den 103 Patient*innen, die randomisiert wurden, haben insgesamt 96 Patient*innen Studie bis zum Ende durchlaufen. c) Für die Wirksamkeitsanalysen wurde die ITT (ARP) herangezogen. Für die Sicherheitsanalysen wurde die Safety-Population herangezogen, welche ebenfalls 103 Patient*innen umfasst.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patient*innen nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Omaveloxolon-Arm Studie abgebrochen (n=6) - Einwilligung widerrufen (n=4) - Administrative Gründe (n=2) Kontrollarm Studie abgebrochen (n=1) - Einwilligung widerrufen (n=1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patient*innen und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 20. Oktober 2017 in die Studie aufgenommen. Der letzte Patient beendete die Studie am 31. Oktober 2019. Die Patient*innen wurden im Anschluss an die Studie in die derzeit fortlaufende Langzeit-Beobachtungsstudie MOXie OLE aufgenommen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie a priori geplant beendet. 6 Studienteilnehmer im Omaveloxolon-Arm und 1 Studienteilnehmer im Kontrollarm brachen die Studie vorzeitig ab.

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: 25-FTWT: 25-Foot Timed Walk Test; 9-HPT: Nine Hole Peg Test; ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANCOVA: Kovarianzanalyse; ARP: All Randomized Population; AST: Aspartat-Aminotransferase; BNP: B-Typ natriuretisches Peptid; CGI-C: Clinical Global Impression of Change; CK: Kreatinkinase; CSR: Studienbericht; DSMB: Data Safety Monitoring Board; eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; FA: Friedreich-Ataxie; FA-ADL: Friedreich Ataxia-Activities of Daily Living; FAS: Full Analysis Set; FDA: Food and Drug Administration; HbA1c: Hämoglobin A1c; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IRB: Institutional Review Board; ITT: Intention to treat; IWRS: Interactive Web Response System; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LLN: Lower Limit of Normal; m²: Quadratmeter; MAR: Missing at Random; MCS: Mental Component Summary; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; mFARS: Modified Friedreich Ataxia Rating Scale; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n: Anzahl; NT-proBNP: N-terminales pro-BNP; NYHA: New York Heart Association; OLE: Open Label Extension; PCP: Pes cavus Population; PCS: Physical Component Summary; pg: Pikogramm; PGI-C: Patient Global Impression of

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Change; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomized Controlled Trial; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; z. B.: zum Beispiel		

Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MOXie OLE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Langzeit Beobachtungsstudie MOXie OLE ist es, die Behandlung mit Omaveloxolon im Rahmen eines Extended Access Programms anzubieten und gleichzeitig Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit zu erheben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Open-Label Extension (OLE) zu den Studien MOXie Teil 1 & 2
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das originale Studienprotokoll ist auf den 23. Juli 2014 datiert. Bis zum Zeitpunkt des Studienberichtes (CSR) vom 11. Oktober 2022 wurde das Protokoll zehnmal verändert. Die genauen Änderungen sind dem Abschnitt 9.8.1 des CSR der Studie MOXie Teil 2, sowie Tabelle 4-91 zu entnehmen (3).</p> <p>Die Langzeit-Beobachtungsstudie MOXie OLE wurde im Rahmen des 6. Amendments des Studienprotokolls der Studie MOXie Teil 2 hinzugefügt. Alle Patient*innen in der Studie MOXie OLE wurden im Rahmen der Version 7 (Amendment 6) des Studienprotokolls oder später in die Studie aufgenommen.</p> <p>Im Folgenden werden die für die Studie MOXie OLE relevanten Änderungen des Protokolls, ab Amendment 6 beschrieben.</p> <p>Amendment 6 (Version 7) (13. April 2017):</p> <p>Es wurden Aussagen hinzugefügt, die das Verfahren zur Klassifizierung des Pes cavus-Status beschreiben und die Auswahl der 150 mg-Dosis begründen. Die Aussagen über das allgemeine Studiendesign und die Dosierungsanweisungen wurden entsprechend geändert.</p> <p>Die Studie wurde dahingehend geändert, dass sie eine Langzeit-Beobachtungsphase zur Bewertung der langfristigen Sicherheit und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verträglichkeit vorsieht. Es wurde eine Erklärung hinzugefügt, wonach Patient*innen aus Teil 1 oder Teil 2 der Studie, die weiterhin die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, für die Verlängerungsstudie in Frage kommen.</p> <p>Es wurde ein Hinweis hinzugefügt, mit dem die Gesamtzahl der in die Studie eingeschlossenen Patient*innen von 108 auf 172 erhöht wurde.</p> <p>Es wurde eine Erklärung hinzugefügt, nach der Patient*innen mit einer hohen Variabilität des Scores auf der der Modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS) erneut gescreent werden.</p> <p>Es wurde ergänzt, dass die Kriterien für einen dauerhaften Abbruch der Behandlung aufgrund einer Leberschädigung, die durch erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT)- oder Aspartat-Aminotransferase (AST)-Werte angezeigt wird, beschrieben werden.</p> <p>Es wurde klargestellt, dass die Transaminasewerte anhand der Daten aus den planmäßigen Laborentnahmen während Teil 2 überwacht werden sollten und dass die Tests alle 72 bis 96 Stunden wiederholt werden sollten, bis die Werte wieder unter den 3-fachen Upper Limit of Normal (ULN)-Wert fallen oder bis der Patient aus der Studie ausscheidet.</p> <p>Es wurde klargestellt, dass a priori geplante optionale Eingriffe zur Behandlung von Erkrankungen, die bereits vor der Aufnahme in die Studie bestanden, nicht als unerwünschtes Ereignis (UE) gemeldet werden sollten; wenn jedoch der geplante Eingriff aufgrund einer Verschlechterung des Zustands vorzeitig durchgeführt wurde, sollte die Erkrankung als UE gemeldet werden.</p> <p>Es wurde eine Erklärung hinzugefügt, um klarzustellen, dass für jeden Teil der Studie separate statistische Analysepläne (SAP) geschrieben würden.</p> <p>Amendment 7 (Version 8) (29. Juni 2017):</p> <p>Es wurde ergänzt, dass Patient Global Impression of Change (PGI-C) und Clinical Global Impression of Change (CGI-C) als Endpunkte aufgenommen werden sollten, und es wurden Einzelheiten zu jeder Bewertung aufgenommen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 8 (Version 9) (17 August 2017):</p> <p>Betraff nur Studie MOXIE Teil 2 (siehe Tabelle 4-91).</p> <p>Amendment 9 (Version 10) (08 Mai 2020):</p> <p>Es wurde ein Appendix hinzugefügt, in dem Änderungen bei der Durchführung der Studie aufgrund der COVID-19-Pandemie beschrieben wurden.</p> <p>Es wurde präzisiert, was unter „erheblichen Protokollabweichungen“ für die Aufnahmekriterien in die Studie MOXIE OLE zu verstehen ist. Die Klarstellung stand im Einklang mit dem Memorandum zur Protokollklärung vom 08. Oktober 2018.</p> <p>Es wurden Erklärungen zur Präzisierung der Größenmessung für Teilnehmende der Studie MOXIE Teil 2 hinzugefügt, die an der Studie MOXIE OLE teilnehmen. Diese Präzisierungen standen im Einklang mit dem am 18. Februar 2019 herausgegebenen Memorandum zur Klärung des Protokolls.</p> <p>Es wurden zusätzliche Erklärungen hinzugefügt, um das erneute Screening der Patient*innen in den jeweiligen Studienphasen des MOXIE-Studienprogramms zu präzisieren. Diese Klarstellungen stehen im Einklang mit dem am 10. Juni 2019 veröffentlichten Memorandum zur Erläuterung des Protokolls.</p> <p>Amendment 10 (Version 11) (21 Juni 2021):</p> <p>Ergänzung des SAP um Untersuchungen im Bereich der klinischen Chemie, Hämatologie, Urinanalyse und -mikroskopie sowie B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) und N-terminales pro-BNP (NT-proBNP) in Woche 24 und bei jeder weiteren 24-wöchigen Visite und am Ende der Studie sowie Schwangerschaftstests wie angegeben.</p> <p>Ergänzung des Absatzes bezüglich der Inanspruchnahme des Zentrallabors und der Verfahren für die Inanspruchnahme lokaler Labors bei Bedarf.</p> <p>Ergänzung des Hinweises, dass jede Anstrengung unternommen werden sollte, um sicherzustellen, dass Patientenbeurteilungen vor Ort durchgeführt werden, dass aber, wenn dies</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nicht möglich ist, Hausbesuche akzeptabel sind; entsprechende Aktualisierungen des Anhangs COVID-19 Maßnahmen zur Risikominderung.
4	Probanden / Patient*innen	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patient*innen	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient*innen mit intakter Nierenfunktion, definiert als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² unter Verwendung der 4-Variablen-Formel der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) - Patient*innen, die eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≥ 40 % aufwiesen (basierend auf einem Elektrokardiogramm (EKG), das zum Screening oder innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening-Besuch durchgeführt wurde) - Patient*innen mussten in der Lage sein, Kapseln zu schlucken - Patient*innen mussten bereit und in der Lage sein, bei allen Aspekten des Protokolls zu kooperieren und diese einzuhalten - Patient*innen mussten medizinisch adäquat verhüten - Patient*innen, die die schriftliche Einwilligung nach Aufklärung zur Teilnahme an der Studie, die vom zuständigen Institutional Review Board (IRB) unterzeichnet hatten - Patient*innen mussten zuvor an der Studie MOXIe Teil 1 oder 2 teilgenommen haben und durften keine großen Protokollverletzungen, welche nach Einschätzung des Prüfarztes die oder den betreffenden Patient*innen für die Teilnahme an der Studie ungeeignet machen, aufweisen. <p>Bei Patient*innen im Vereinigten Königreich wurde zusätzlich eine Nutzen-Risiko-Bewertung durch den Prüfer für jeden an der Studie teilnehmenden Patient*innen durchgeführt.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient*innen mit unkontrolliertem Diabetes (Hämoglobin (Hb)-A1c $> 11,0$ %) - Patient*innen mit einem BNP-Wert > 200 pg/ml

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Patient*innen, die eine klinisch signifikante linksseitige Herzerkrankung und/oder eine klinisch signifikante Herzerkrankung in der Vorgeschichte hatten, mit Ausnahme einer leichten bis mittelschweren Kardiomyopathie im Zusammenhang mit Friedreich-Ataxie (FA), einschließlich, aber nicht beschränkt auf eine der folgenden Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patient*innen mit klinisch signifikanter angeborener oder erworbener Herzklappenerkrankung ○ Patient*innen, mit Herzbeutelverengung (basierend auf einem Echokardiogramm, das zum Screening oder innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening durchgeführt wurde) ○ Patient*innen, mit restriktiver oder kongestiver Kardiomyopathie (basierend auf einem Echokardiogramm, das zum Screening oder innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening durchgeführt wurde) ○ Patient*innen, die eine symptomatische Koronarerkrankung (früherer Myokardinfarkt, perkutane Koronarintervention, koronare Bypassoperation oder Angina Pectoris) aufwiesen ○ Patient*innen, mit Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in den letzten fünf Jahren ○ Herzinsuffizienz, definiert als New York Heart Association (NYHA)-Klasse >2 ○ Vorgeschichte von Vorhofflimmern ○ Instabile Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte - Patient*innen, die bekannte aktive Pilz-, Bakterien- und/oder Virusinfektionen, einschließlich des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder Hepatitis-Virus (B oder C) hatten - Patient*innen, die nach Einschätzung des Prüfarztes einen bekannten oder vermuteten aktiven Drogen- oder Alkoholmissbrauch aufwiesen - Patient*innen, die klinisch signifikante Anomalien in der klinischen Hämatologie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder Biochemie, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Erhöhungen der AST- oder ALT-Werte um mehr als das 1,5x ULN hatten. Werte über diesem Grenzwert waren zulässig, wenn sie auf eine Muskelverletzung zurückzuführen waren</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient*innen, die abnormale Labortestwerte oder klinisch bedeutsame Vorerkrankungen hatten, die nach Ansicht des Prüfarztes bei Teilnahme an der Studie ein Risiko für den Patient*innen darstellten - Patient*innen, die innerhalb von 7 Tagen vor dem ersten Studientag eines der folgenden Medikamente eingenommen hatten oder die Einnahme eines dieser Medikamente während der Studienteilnahme planten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Empfindliche Substrate für Cytochrom P450 2C8 oder 3A4 (z. B. Repaglinid, Midazolam, Sildenafil) ○ Mäßige oder starke Hemmstoffe oder Induktoren von Cytochrom P450 3A4 (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Ciprofloxacin, Grapefruitsaft) ○ Substrate für den p-Glykoprotein-Transporter (z. B. Ambrisentan, Digoxin) - Patient*innen mit einer klinisch signifikanten Lebererkrankung in der Vorgeschichte (z. B. Fibrose, Zirrhose, Hepatitis) oder die beim Screening klinisch relevante Abweichungen in den Labortests aufwiesen, einschließlich einer der folgenden Punkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT und/oder AST >1,5x ULN, ○ Bilirubin >1,2x ULN, ○ alkalische Phosphatase (ALP) >2x ULN, ○ Albumin <Lower Limit of Normal (LLN) - Patient*innen, die innerhalb von 30 Tagen vor dem ersten Studientag an einer anderen klinischen Interventionsstudie teilgenommen hatten - Patient*innen mit einer kognitiven Beeinträchtigung, die die Fähigkeit zur Einhaltung der Studienverfahren beeinträchtigen könnte - Patient*innen, die nicht in der Lage waren, die Anforderungen des Studienprotokolls zu

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erfüllen oder nach Ansicht des Prüfarztes aus irgendeinem Grund für die Studie ungeeignet waren</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient*innen, die innerhalb der letzten 5 Jahre thromboembolische Ereignisse in der Vorgeschichte hatten - Patient*innen, die innerhalb von 30 Tagen vor dem 1. Studientag eine gerinnungshemmende Therapie erhalten hatten - Patient*innen, die innerhalb von 1 Monat vor dem Screening nach Einschätzung des Prüfarztes signifikante aktuelle Selbstmordgedanken oder eine Vorgeschichte von Selbstmordversuchen hatten - Patientinnen, die schwanger waren oder stillten - Patient*innen, die ein bestehendes schwerwiegendes UE (SUE) aus der klinischen Studie mit Omaveloxolon haben, das nach Einschätzung des Prüfarztes im Zusammenhang mit der Behandlung mit Omaveloxolon steht - Patient*innen, die in der Studie MOXie Teil 1 oder 2 die Behandlung mit dem Studienmedikament vorzeitig abgebrochen hatten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor</p> <p>Reata Pharmaceuticals, Inc. 5320 Legacy Drive Plano, TX 75024 United States</p> <p>Zentren</p> <p>Die Studie wurde an insgesamt 11 Studienzentren durchgeführt: 7 Zentren in den USA, 1 Studienzentrum in Australien, 1 Studienzentrum in Österreich, 1 Studienzentrum in Italien und 1 Studienzentrum in Großbritannien.</p> <p>Datensicherheit</p> <p>Während der Extensionsphase (MOXie OLE) obliegt die medizinische Überwachung und die Berichterstattung bezüglich SUEs Reata Pharmaceuticals.</p> <p>Zusätzlich erfolgt die medizinische Überwachung durch</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Safety Sphere, LLC P.O. Box 926163 Houston, TX 77292</p> <p>Zentrallabor In der Studie wurde für die Analysen der klinischen Laborergebnisse (einschließlich chemischer-, hämatologischer- und Urinalysen) ein klinisches Zentrallabor genutzt: Covance Central Laboratory Services 8211 SciCor Dr Indianapolis, IN 46214</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Alle Studienteilnehmer erhielten unabhängig von der jeweiligen Vorbehandlung 1x täglich oral eingenommen 3 Kapseln á 50 mg Omaveloxolon (SkyclarysTM) (\cong150 mg Omaveloxolon).</p> <p>Begleitmedikation Patient*innen, die regelmäßig Medikamente einnahmen, sollten, soweit medizinisch vertretbar, während des gesamten Studienzeitraums dieselben Medikamente in denselben Dosierungen und Dosierungsschemata einnehmen (u. a. Antibiotika, Vitamine, Schmerzmedikation, Medikamente zur individuellen Behandlung von Begleiterscheinungen, Verhütungsmittel);</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung des mFARS-Scores - Sicherheit und Verträglichkeit von Omaveloxolon - PGI-C-Score - CGI-C-Scores - Veränderung der Feinmotorik der oberen Gliedmaßen anhand des Nine Hole Peg Test (9-HPT) - Beinfunktion anhand des 25-Foot Timed Walk Test (25-FTWT) - Veränderung von Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten anhand des Friedreich Ataxia-Activities of Daily Living (FA-ADL)-Scores <p>Sonstige Aspekte zur Sicherstellung der Ergebnisqualität Um eine Variabilität zwischen Beobachtern zu vermeiden, wurden größtmögliche Anstrengungen unternommen, um</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sicherzustellen, dass dieselbe Person, die die initiale Baseline-Erhebung durchführte, alle nachfolgenden Bewertungen durchführte. Alle Untersuchungen fanden in der Klinik des Studienzentrums statt, mit Ausnahme der Untersuchungen für die Laborentnahme zum Screening, die von einer Krankenschwester bei Hausbesuchen (an geeigneten Orten und mit Genehmigung des Sponsors) hätten durchgeführt werden können, sowie der Untersuchungen für die Visiten zu Woche 2, die per Telefonkontakt durchgeführt werden konnte.</p> <p>Zusätzlich Risikominderungsstrategien, die aufgrund der COVID-19-Pandemie notwendig wurden, sind in Abschnitt 9.5.3 des CSR näher beschrieben.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Für alle Visiten nach dem 1. März 2020 werden Visiten, Datenerfassung, Medikamentenausgabe und -verabreichung, die sich auf COVID-19 auswirken oder damit in Zusammenhang stehen, von den Standorten aufgezeichnet.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengröße für MOXie OLE ist auf die Anzahl der Patient*innen beschränkt, die die Studie MOXie Teil 1 oder 2 abgeschlossen haben. Die Studie MOXie OLE war nicht darauf ausgelegt Wirksamkeit oder Sicherheit nachzuweisen, und es gab keine Placebo-Vergleichsgruppe in dieser offenen Verlängerungsstudie. Ausgehend von der Anzahl der Patient*innen, die in die Studie MOXie Teil 1 und MOXie Teil 2 aufgenommen wurden (69 bzw. 103), wurde erwartet, dass maximal 172 Patient*innen in diese Studie aufgenommen werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Geplante Interimsanalysen</p> <p>Die Interimsanalysen basieren auf bereits gesperrten Daten und werden gegebenenfalls durchgeführt, um die kommerzielle Zulassung von Omaveloxolon zu unterstützen. Jeder Database-Lock wird in einem Database-lock Plan beschrieben. Alle im SAP vordefinierten Analysen zur Analyse des finalen Datenschnitts werden auch für die Interimsanalysen durchgeführt und es wird ein Interim-CSR erstellt.</p> <p>Zum Zeitpunkt jeder geplanten Analyse, werden keine Patientendaten vollständig gesperrt sein,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>weshalb alle Ergebnisse der Interimsanalysen als vorläufig gelten.</p> <p>Vorzeitige Beendigung der Therapie oder der Erhebungen</p> <p>Die Patient*innen hatten das Recht, jederzeit und aus beliebigen Gründen aus der Studie auszusteigen, ohne dass ihre medizinische Versorgung durch den Arzt oder in der Einrichtung beeinträchtigt wurde. Darüber hinaus konnte der Prüfarzt die Einnahme des Studienmedikaments bei einer Patient*in stoppen oder die Patient*in aus der Studie ausschließen. Die Gründe für das Ausscheiden einer Patient*in aus der Studie wurden im elektronischen Berichtsformular festgehalten.</p> <p>Gründe für das vorzeitige Absetzen der Studienintervention</p> <p>Gründe für den Abbruch der Studienbehandlung konnten unter anderem sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Auftreten eines UE oder einer Veränderung des Gesundheitszustandes, die den Prüfer dazu veranlasste, Bedenken hinsichtlich des Wohlergehens der Patient*in zu haben - Verstöße gegen das Protokoll - Administrative Gründe (z. B. Unfähigkeit zur Fortsetzung) - Abbruch der Studie durch den Sponsor - Freiwilliger Ausstieg aus der Studie - Schwangerschaft während der Studie <p>Die Patient*innen wurden dauerhaft von der Einnahme des Studienmedikaments ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Ereignisse eintrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ALT oder AST >8× ULN - ALT oder AST >5× ULN für mehr als 2 Wochen - ALT oder AST >3× ULN und Gesamtbilirubin >2× ULN - ALT oder AST >3× ULN mit Auftreten von Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im rechten oberen Quadranten oder Druckempfindlichkeit, Fieber, Hautausschlag und/oder Eosinophilie (>5 %). <p>Patient*innen, die das Studienmedikament während der Extensionsstudie dauerhaft absetzten, sollten die finalen Beurteilungen der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studie abschließen und aus der Studie ausscheiden.</p> <p>Gründe für den vorzeitigen Studienabbruch</p> <p>Zu den Gründen für die vorzeitige Beendigung der Studie oder des Standorts gehörten unter anderem folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Administrative Gründe (z. B. Unfähigkeit, die Behandlung fortzusetzen, „Lost to Follow-up“) - Tod - Widerruf der Einwilligung <p>Patient*innen, die die Studie aus jeglichem Grund abbrachen, durften zu keinem Zeitpunkt erneut mit dem Studienmedikament oder den Beurteilungen im Rahmen der Studie beginnen.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Da es sich bei der Studie MOXIE OLE um eine offene Beobachtungsstudie handelt, wurden die Studienteilnehmer nicht randomisiert.</p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Vorbehandlung der Patient*innen bestehen trotz fehlender Randomisierung zwei verschiedene Behandlungsgruppen für die Analysen, differenziert nach Art der Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient*innen, die in der Studie MOXIE Teil 2 in den Kontrollarm randomisiert wurden oder Patient*innen die an der Studie MOXIE Teil 1 teilnahmen (Placebo-Omav) und - Patient*innen, die in der Studie MOXIE Teil 2 in den Omaveloxolon-Arm randomisiert wurden (Omav-Omav).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patient*innen in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patient*innen den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patient*innen und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Bei der Studie MOXIe OLE handelt es sich um eine offene Langzeit-Beobachtungsstudie, die Patient*innen aus den Studien MOXIe Teil 1 & 2 einschließt, entsprechend waren weder</p> <p>a) die Patient*innen</p> <p>b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen sowie alle Laboratorien mit direkter Beteiligung an der Studie) noch</p> <p>c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet.</p> <p>Allerdings wurden die Patient*innen bei Eintritt in MOXIe OLE nicht hinsichtlich der jeweiligen Studienintervention in MOXIe Teil 1 oder Teil 2 entblindet.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Allgemeine Darstellung</p> <p>Die Ergebnisse der statistischen Analysen werden sowohl für die Gesamtgruppe der Patient*innen als auch aufgeschlüsselt nach früheren Behandlungsgruppen (d. h. Omaveloxolon oder Placebo). Alle Analysen und Zusammenfassungen wurden mit SAS[®] Version 9.3 oder höher erstellt.</p> <p>Die Daten werden mit Hilfe deskriptiver Statistik zusammengefasst. Kontinuierliche Daten werden unter Angabe der Anzahl der Patient*innen, des Mittelwerts, der Standardabweichung (SD), des Medians, des Minimums und des Maximums (falls zutreffend) zusammengefasst. Kategoriale Daten werden mit Häufigkeitsangaben und Prozentsätzen zusammengefasst.</p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Vorbehandlung der Patient*innen bestehen trotz fehlender Randomisierung zwei verschiedene Behandlungsgruppen für die Analysen, differenziert nach Art der Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient*innen, die in der Studie MOXIe Teil 2 in den Kontrollarm randomisiert wurden oder Patient*innen die an der Studie MOXIe Teil 1 teilnahmen (Placebo-Omav) und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Patient*innen, die in der Studie MOXie Teil 2 in den Omaveloxolon-Arm randomisiert wurden (Omav-Omav).</p> <p>Aufgrund der Halbwertszeit von Omaveloxolon 160 mg in der Studie MOXie Teil 1 (ca. 26±13 Stunden) ist nicht zu erwarten, dass die Patient*innen noch >8 Wochen nach der letzten Dosis irgendeine anhaltenden Wirkungen von Omaveloxolon haben. Der letzte Patient, der in die Studie MOXie Teil 1 aufgenommen wurde, schloss seine letzte Visite am 13. Juni 2017 ab. Aus operativen Gründen wurde die Verlängerungsstudie erst am 30. Oktober 2018 aufgenommen. Daher waren alle Patient*innen der Studie MOXie Teil 1 mindestens 12 Monate nicht mehr behandelt worden, bevor sie in die Studie MOXie OLE aufgenommen wurden. Da die Patient*innen der Studie MOXie Teil 1 das Studienmedikament nur für eine kurze Dauer (12 Wochen) erhielten und mindestens 12 Monate vor der Aufnahme in die Studie MOXie OLE das Studienmedikament abgesetzt hatten, werden diese Patient*innen bei Aufnahme in die Studie MOXie OLE und für die Analyse der Studie MOXie OLE als therapienaiv behandelt.</p> <p>Diese Patient*innen werden als Placebo-Omav-Gruppe ausgewertet. Patient*innen, die in der Studie MOXie Teil 2 randomisiert Omaveloxolon erhielten, werden als Omav-Omav-Gruppe analysiert.</p> <p>Bei Patient*innen, die ursprünglich in der Studie MOXie Teil 2 zu Placebo randomisiert wurden, oder bei Patient*innen, die an Teil 1 der Studie teilnahmen, wurden die Baseline-Werte, sofern nicht anders angegeben, als die letzte nicht fehlende Erhebung vor der ersten Verabreichung des Studienmedikaments in der Studie MOXie OLE definiert. Wenn die erste Verabreichung des Studienmedikaments in der in der Studie MOXie OLE nach dem Datum der Medikamentenausgabe erfolgte, wurde die letzte Messung vor der ersten Verabreichung des Studienmedikaments als Messung an Tag 1 für die Berechnung der Baseline betrachtet. Für Patient*innen in Teil 2 wurden die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit am Tag 1 der Verlängerung (Woche 52) aus den Analysedatensätzen von Teil 2 gezogen, wenn</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die Patient*innen vor der Verlängerungsstudie nicht erneut untersucht wurden.</p> <p>Patientenpopulationen</p> <p>Sowohl die Wirksamkeits- als auch die Sicherheitsanalysen wurden für die Safety Population durchgeführt, welche alle Patient*innen einschließt, die mindestens eine Dosis Open-Label Omaveloxolon erhalten haben.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für die Wirksamkeitsanalysen wurden die folgenden Subgruppenanalysen durchgeführt, werden aber nicht separat im Dossier aufgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (<18 Jahre; ≥18 Jahre) - Geschlecht (weiblich; männlich) - Geographischer Ort (USA; andere) - Pes cavus (ja; nein) - Ethnischer Hintergrund (nicht-hispanisch/-lateinamerikanisch; hispanisch/lateinamerikanisch) - Ethnizität (weiß; andere) - Anzahl der GAA-Trinukleotid-Repeat Expansionen ≥675 (ja; nein) - Unterbrechung der Omaveloxolon Behandlung aufgrund von COVID-19 (ja; nein) - COVID-19-Subgruppe (ja; nein) (Patient*innen mit vs. ohne behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse Preferred Term (PT) Coronavirus und Startdatum ≥01. Dezember 2019) <p>Für die Sicherheitsanalysen wurden die folgenden Subgruppenanalysen durchgeführt, werden aber nicht separat im Dossier aufgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pes cavus (ja; nein) - Alter (< 18 Jahre; ≥18 Jahre) - Unterbrechung der Behandlung mit der Studienintervention aufgrund von COVID-19 (ja; nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Der Patientenfluss ist in Abbildung 4-9 dargestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 149 Patient*innen in die Studie MOXIe OLE eingeschlossen. 43 Patient*innen hatten im Rahmen der Studie MOXIe Teil2 eine Vorbehandlung mit Omaveloxolon erhalten (Omav-Omav). 106 Patient*innen waren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses naiv gegenüber Omaveloxolon (Placebo-Omav). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Interimsanalyse waren 149 Patient*innen in der Analyse Population enthalten.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patient*innen nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Omav-Omav Studie abgebrochen (n=4) - Einwilligung widerrufen (n=2) - Unerwünschtes Ereignis (n=2) • Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (n=2) Placebo-Omav Studie abgebrochen (n=22) - Einwilligung widerrufen (n=13) - Unerwünschtes Ereignis (n=8) • Fatigue (n=2) • Untersuchungen (n=4) • Psychiatrische Erkrankungen (n=1) • Erkrankungen des reproduktiven Systems und der Brust (n=1) • Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (n=1) - Sonstige Gründe (n=1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patient*innen und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 30. Oktober 2018 in die Studie aufgenommen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist derzeit fortlaufend.
a: nach CONSORT 2010. Abkürzungen: 25-FTWT: 25-Foot Timed Walk Test; 9-HPT: Nine Hole Peg Test; ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BNP: B-Typ natriuretisches Peptid; CGI-C: Clinical Global Impression of Change; CSR: Studienbericht; eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; FA: Friedreich-Ataxie; FA-ADL: Friedreich Ataxia-Activities of Daily Living; HbA1c: Hämoglobin A1c; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IRB: Institutional Review Board; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; mFARS: Modified Friedreich Ataxia Rating Scale; mg: Milligramm; ml: Milliliter; n: Anzahl; NT-proBNP: N-terminales pro-BNP; NYHA: New York Heart Association; OLE: Open Label Extension; pg: Pikogramm; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PRO: Patient Reported Outcome; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; z. B.: zum Beispiel		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

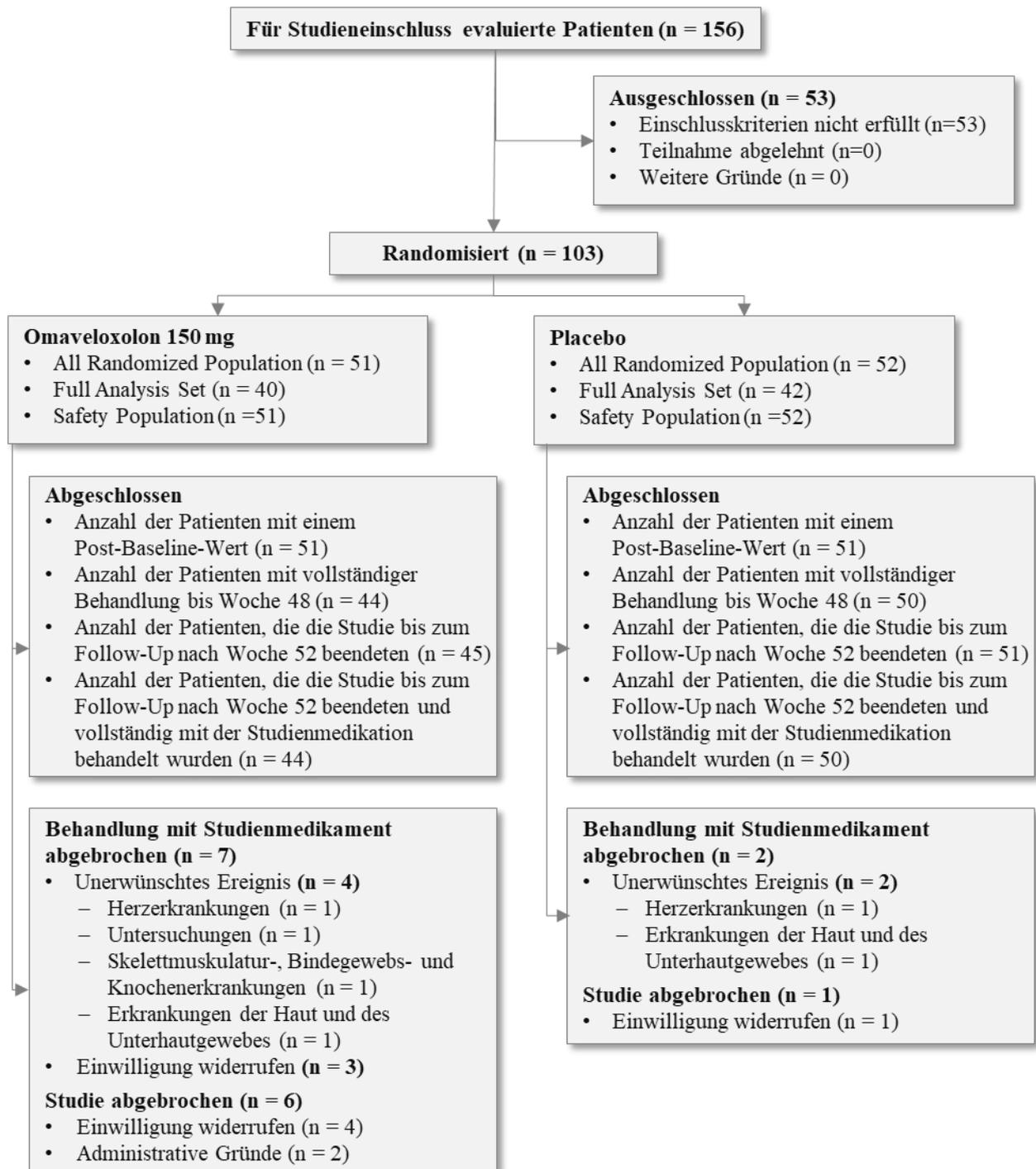
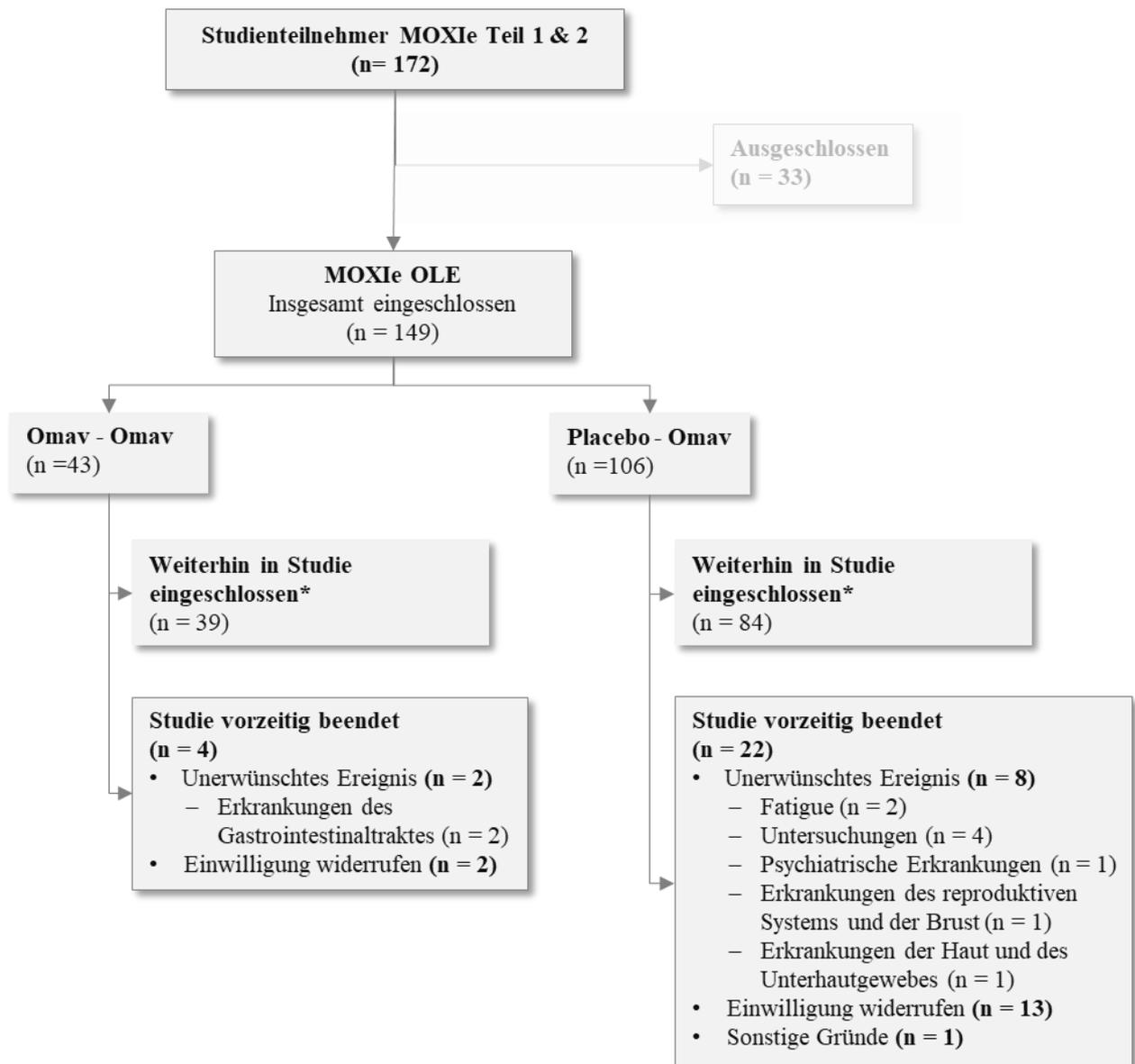


Abbildung 4-8: Flow-Chart zum Patientenfluss in Studie MOXie Teil 2



* Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des Interims-Studienberichts (11. Oktober 2022)

Abbildung 4-9: Flow-Chart zum Patientenfluss in Studie MOXie OLE

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MOXIe Teil 2

Studie: MOXIe Teil 2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht MOXIe Teil 2: <i>RTA 408 (Omaveloxolone) 408-C-1402 Part 2 A Phase 2 Study Of The Safety, Efficacy, And Pharmacodynamics Of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia (3)</i>	A
Studienprotokoll MOXIe Teil 2 Version 12.0: <i>RTA 408 (Omaveloxolone) 408-C-1402 Part 2 A Phase 2 Study Of The Safety, Efficacy, And Pharmacodynamics Of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia (7)</i>	B
Statistischer Analyseplan MOXIe Teil 2 Version 2.0: <i>RTA 408 (Omaveloxolone) 408-C-1402 Part 2 A Phase 2 Study Of The Safety, Efficacy, And Pharmacodynamics Of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia (8)</i>	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A,B,C

Bei der zulassungsrelevanten Studie MOXIe Teil 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte und kontrollierte Phase 2-Studie im Parallelgruppendesign.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Studienteilnehmer wurden 1:1 entweder dem Omaveloxolon-Arm, oder dem Kontrollarm zugeteilt, wobei nach Pes cavus Status (Pes cavus oder kein Pes cavus) stratifiziert wurde. Die Randomisierungssequenz wurde mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wurde das Interactive Web Response System (IWRS) verwendet, das jedem Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Somit ist die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz gewährleistet.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

3. Verblindung von Patient*innen und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Bei der Studie MOXIE Teil 2 handelt es sich um eine doppelt verblindete RCT, entsprechend waren die Patient*innen und diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen sowie alle Laboratorien mit direkter Beteiligung an der Studie) sowie diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet. Die einzigen entblindeten Personen, waren die Betreuer des interaktiven Web-Response-Systems, das Data Safety Monitoring Board (DSMB), ein unverblindetes Statistikerteam, das die Daten für das DSMB bereitstellte und analysierte, sowie Sicherheitspersonal, das nicht direkt an der Durchführung der Studie beteiligt war und den Auftrag hatte, unverblindete Daten wie erforderlich an die Zulassungsbehörden zu melden.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Bei der Studie MOXIE Teil 2 handelt es sich um eine doppelt verblindete RCT, entsprechend waren die Patient*innen, und diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen sowie alle Laboratorien mit direkter Beteiligung an der Studie) sowie diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet. Die einzigen Personen, die entblindet waren, waren die Personen, die das interaktive Web-Response-System betreuten, das DSMB, ein unverblindetes Statistikerteam, das die Daten für das DSMB bereitstellte und analysierte, sowie Sicherheitspersonal, das nicht direkt an der Durchführung der Studie beteiligt war und den Auftrag hatte, unverblindete Daten wie erforderlich an die Zulassungsbehörden zu melden.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die in der Studie MOXIE Teil 2 erhobenen Endpunkte, sowie die durchzuführenden Analysen werden wie im Studienprotokoll und im statistischen Analyseplan präspezifiziert erhoben. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

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

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Bei der zulassungsrelevanten Studie MOXIe Teil 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte und kontrollierte Phase 2-Studie im verblindeten Parallelgruppendesign. Das ITT-Prinzip wird in der Studie adäquat umgesetzt. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können. Abschließend wird das Verzerrungspotential somit als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Krankheitsschwere (mFARS)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

 ja **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Bei der Studie MOXIE Teil 2 handelt es sich um eine doppelt verblindete RCT, entsprechend waren die Patient*innen und diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen sowie alle Laboratorien mit direkter Beteiligung an der Studie) sowie diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet. Die einzigen entblindeten Personen, waren die Betreuer des interaktiven Web-Response-Systems, das Data Safety Monitoring Board (DSMB), ein unverblindetes Statistikerteam, das die Daten für das DSMB bereitstellte und analysierte, sowie Sicherheitspersonal, das nicht direkt an der Durchführung der Studie beteiligt war und den Auftrag hatte, unverblindete Daten wie erforderlich an die Zulassungsbehörden zu melden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

 ja **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patient*innen umfasst, unabhängig davon, ob sie die Studienintervention erhalten haben oder nicht. Somit ist das ITT-Prinzip adäquat erfüllt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

 ja **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Erhebung des Endpunkts „Krankheitsschwere“ erfolgt in der Studie MOXIE Teil 2 verblindet, durch einen erfahrenen Neurologen in zertifizierten Zentren. Zudem wurde ein Übungs-mFARS Score zu Beginn der Studie erhoben, um die Patient*innen mit dem Instrument vertraut zu machen und Verzerrungen zu vermeiden. Die mFARS ist ein validiertes und standardisiertes Instrument zur Erhebung der Krankheitsschwere und der Krankheitsprogresses von Patient*innen mit FA. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist gewährleistet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es liegen keine Anzeichen für sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Erhebung des Endpunkts „Krankheitsschwere“ erfolgt in der Studie MOXIE Teil 2 verblindet durch einen erfahrenen Neurologen in zertifizierten Zentren. Zudem wurde ein Übungs-mFARS Score zu Beginn der Studie erhoben, um die Patient*innen mit dem Instrument vertraut zu machen und Verzerrungen zu vermeiden. Die mFARS ist ein validiertes und standardisiertes Instrument zur Erhebung der Krankheitsschwere und der Krankheitsprogresses von Patient*innen mit FA. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist gewährleistet.

Der Endpunkt wurde wie in Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Endpunkt: Einschränkung in Alltagsaktivitäten (FA-ADL)

1. Verblindung der Endpunkterheber

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Bei der Studie MOXIE Teil 2 handelt es sich um eine doppelt verblindete RCT, entsprechend waren die Patient*innen und diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen sowie alle Laboratorien mit direkter Beteiligung an der Studie) sowie diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet. Die einzigen entblindeten Personen, waren die Betreuer des interaktiven Web-Response-Systems, das Data Safety Monitoring Board (DSMB), ein unverblindetes Statistikerteam, das die Daten für das DSMB bereitstellte und analysierte, sowie Sicherheitspersonal, das nicht direkt an

der Durchführung der Studie beteiligt war und den Auftrag hatte, unverblindete Daten wie erforderlich an die Zulassungsbehörden zu melden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patient*innen umfasst, unabhängig davon, ob sie die Studienintervention erhalten haben oder nicht. Somit ist das ITT-Prinzip adäquat erfüllt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es liegen keine Anzeichen für sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wurde wie in Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-

hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit ist das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als gering einzustufen.

Endpunkt: Patientenberichteter Gesundheitszustand (PGI-C)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Bei der Studie MOXie Teil 2 handelt es sich um eine doppelt verblindete RCT, entsprechend waren die Patient*innen und diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen sowie alle Laboratorien mit direkter Beteiligung an der Studie) sowie diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet. Die einzigen entblindeten Personen, waren die Betreuer des interaktiven Web-Response-Systems, das Data Safety Monitoring Board (DSMB), ein unverblindetes Statistikerteam, das die Daten für das DSMB bereitstellte und analysierte, sowie Sicherheitspersonal, das nicht direkt an der Durchführung der Studie beteiligt war und den Auftrag hatte, unverblindete Daten wie erforderlich an die Zulassungsbehörden zu melden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patient*innen umfasst, unabhängig davon, ob sie die Studienintervention erhalten haben oder nicht. Somit ist das ITT-Prinzip adäquat erfüllt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Erhebung des Endpunkts „Patientenberichteter Gesundheitszustand“ erfolgte in der Studie MOXie Teil 2 verblindet mithilfe des etablierten Instruments PGI-C, selbst berichtet durch den Patient*innen. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es liegen keine Anzeichen für sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wurde wie im Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit ist das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als gering einzustufen.

Endpunkt: Klinisch erhobener Gesundheitszustand (CGI-C)

1. Verblindung der Endpunkterheber

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Bei der Studie MOXIE Teil 2 handelt es sich um eine doppelt verblindete RCT, entsprechend waren die Patient*innen und diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen sowie alle Laboratorien mit direkter Beteiligung an der Studie) sowie diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet. Die einzigen entblindeten Personen, waren die Betreuer des interaktiven Web-Response-Systems, das Data Safety Monitoring Board (DSMB), ein unverblindetes Statistikerteam, das die Daten für das DSMB bereitstellte und analysierte, sowie Sicherheitspersonal, das nicht direkt an der Durchführung der Studie beteiligt war und den Auftrag hatte, unverblindete Daten wie erforderlich an die Zulassungsbehörden zu melden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patient*innen umfasst, unabhängig davon, ob sie die Studienintervention erhalten haben oder nicht. Somit ist das ITT-Prinzip adäquat erfüllt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Erhebung des Endpunkts „Klinisch erhobener Gesundheitszustand“ erfolgte in der Studie MOXIe Teil 2 verblindet mithilfe des etablierten Instruments CGI-C durch den erfahrenen Prüfarzt. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es liegen keine Anzeichen für sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wurde wie im Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit ist das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als gering einzustufen.

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

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Bei der Studie MOXIE Teil 2 handelt es sich um eine doppelt verblindete RCT, entsprechend waren die Patient*innen und diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen sowie alle Laboratorien mit direkter Beteiligung an der Studie) sowie diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet. Die einzigen entblindeten Personen, waren die Betreuer des interaktiven Web-Response-Systems, das Data Safety Monitoring Board (DSMB), ein unverblindetes Statistikerteam, das die Daten für das DSMB bereitstellte und analysierte, sowie Sicherheitspersonal, das nicht direkt an der Durchführung der Studie beteiligt war und den Auftrag hatte, unverblindete Daten wie erforderlich an die Zulassungsbehörden zu melden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patient*innen umfasst, unabhängig davon, ob sie die Studienintervention erhalten haben oder nicht. Somit ist das ITT-Prinzip adäquat erfüllt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Bei dem 9-Hole Peg Test handelt es sich um ein standardisiertes, in der Klinik und im Alltag etabliertes Instrument zur Erhebung der feinmotorischen Handfunktion insbesondere bei Patient*innen mit neurologischen Krankheitsbildern (50). Zudem handelt es sich um eine objektive Erhebung, die nicht durch subjektive Einflüsse beeinflusst werden kann. Sowohl die Patient*innen als auch die Prüfärzte sind bei der Erhebung verblindet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es liegen keine Anzeichen für sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wurde wie im Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit ist das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als gering einzustufen.

Endpunkt: Beinfunktion (25 Foot Timed Walk Test)

1. Verblindung der Endpunkterheber

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Bei der Studie MOXIE Teil 2 handelt es sich um eine doppelt verblindete RCT, entsprechend waren die Patient*innen und diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen sowie alle Laboratorien mit direkter Beteiligung an der Studie) sowie diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet. Die einzigen entblindeten Personen, waren die Betreuer des interaktiven Web-Response-Systems, das Data Safety Monitoring Board (DSMB), ein unverblindetes Statistikerteam, das die Daten für das DSMB bereitstellte und analysierte, sowie Sicherheitspersonal, das nicht direkt an der Durchführung der Studie beteiligt war und den Auftrag hatte, unverblindete Daten wie erforderlich an die Zulassungsbehörden zu melden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patient*innen umfasst, unabhängig davon, ob sie die Studienintervention erhalten haben oder nicht. Somit ist das ITT-Prinzip adäquat erfüllt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der 25-Foot Timed Walk Test ist ein verlässlicher quantitativer Test zur Erfassung der Funktion der unteren Extremitäten durch Zeitmessung des Gehens einer kurzen Strecke (25 Fuß bzw. 7,6 m) und wurde wie in Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es liegen keine Anzeichen für sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wurde wie im Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit ist das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als gering einzustufen.

Endpunkt: Häufigkeit von Stürzen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Bei der Studie MOXie Teil 2 handelt es sich um eine doppelt verblindete RCT, entsprechend

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C
Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patient*innen umfasst, unabhängig davon, ob sie die Studienintervention erhalten haben oder nicht. Somit ist das ITT-Prinzip adäquat erfüllt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C
Ein Sturz ist ein objektiv messbares Ereignis. Die Patient*innen erheben und berichten die Häufigkeit der erlebten Stürze eigenständig. Sowohl die Patient*innen als auch die Prüfärzte sind während der Erhebung verblindet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C
Es liegen keine Anzeichen für sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wurde wie im Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit ist das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als gering einzustufen.

Endpunkt: Maximale Belastbarkeit (Peak Work Maximal Exercise Test)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Bei der Studie MOXIe Teil 2 handelt es sich um eine doppelt verblindete RCT, entsprechend waren die Patient*innen und diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen sowie alle Laboratorien mit direkter Beteiligung an der Studie) sowie diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet. Die einzigen entblindeten Personen, waren die Betreuer des interaktiven Web-Response-Systems, das Data Safety Monitoring Board (DSMB), ein unverblindetes Statistikerteam, das die Daten für das DSMB bereitstellte und analysierte, sowie Sicherheitspersonal, das nicht direkt an der Durchführung der Studie beteiligt war und den Auftrag hatte, unverblindete Daten wie erforderlich an die Zulassungsbehörden zu melden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patient*innen umfasst, unabhängig davon, ob sie die Studienintervention erhalten haben oder nicht. Somit ist das ITT-Prinzip adäquat erfüllt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Peak Work Maximal Exercise Test mittels Fahrradergometrie ist ein etabliertes Verfahren zur Erhebung der Belastbarkeit. Es wurden ausschließlich objektive Parameter

gemessen und sowohl die Patient*innen als auch die Prüfer*innen waren zum Zeitpunkt der Erhebung verblindet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es liegen keine Anzeichen für sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wurde wie im Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit ist das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als gering einzustufen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Bei der Studie MOXIE Teil 2 handelt es sich um eine doppelt verblindete RCT, entsprechend waren die Patient*innen und diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfer*innen und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen sowie alle Laboratorien mit direkter Beteiligung an der Studie) sowie diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet. Die einzigen entblindeten Personen, waren die Betreuer des interaktiven Web-Response-Systems, das Data Safety Monitoring Board (DSMB), ein unverblindetes Statistikerteam, das die Daten für das DSMB bereitstellte und analysierte, sowie Sicherheitspersonal, das nicht direkt an der Durchführung der Studie beteiligt war und den Auftrag hatte, unverblindete Daten wie erforderlich an die Zulassungsbehörden zu melden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patient*innen umfasst, unabhängig davon, ob sie die Studienintervention erhalten haben oder nicht. Somit ist das ITT-Prinzip adäquat erfüllt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der SF 36 ist ein etabliertes und standardisiertes Instrument zur generischen Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patient*innen. Der Endpunkt wurde wie in Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Somit ist eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt gewährleistet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Patient*innen mit FA können erhebliche Beeinträchtigungen im Erkennen und Einordnen von Emotionen aufweisen, sowohl bei sich selbst als auch bei anderen, was vermutlich auf ihre neuropsychologischen Beeinträchtigungen zurückzuführen ist (65). Dadurch kann es zu erheblichen Fehleinordnungen der eigenen Lebensqualität kommen, weshalb die Ergebnisse des Endpunkts als potenziell verzerrt einzuordnen sind.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wurde wie im Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-

hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Allerdings können Patient*innen mit FA erhebliche Beeinträchtigungen im Erkennen und Einordnen von Emotionen aufweisen, sowohl bei sich selbst als auch bei anderen, was vermutlich auf ihre neuropsychologischen Beeinträchtigungen zurückzuführen ist (65). Dadurch kann es zu erheblichen Fehleinordnungen der eigenen Lebensqualität kommen, weshalb die Ergebnisse des Endpunkts als potenziell verzerrt einzuordnen sind.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Bei der Studie MOXIe Teil 2 handelt es sich um eine doppelt verblindete RCT, entsprechend waren die Patient*innen, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen sowie alle Laboratorien mit direkter Beteiligung an der Studie) und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten während des gesamten Studienzeitraums verblindet. Lediglich das unabhängige Data Safety Monitoring Board (DSMB) war während der Studie entblindet, um die Sicherheit des Studienmedikaments während der Studie zu überprüfen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunkts erfolgte anhand der Safety Population, die definiert ist als alle in die Studie eingeschlossenen Patient*innen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments (Omaveloxolon oder Placebo) erhalten haben.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

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

stand. Die Erhebung und Klassifikation der UE erfolgte auf Basis allgemein anerkannter internationaler Standards. Zudem wurden alle UE von einem unabhängigen Data Safety Monitoring Board (DSMB) geprüft und überwacht. Somit ist eine ergebnisunabhängige Erhebung gewährleistet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es liegen keine Anzeichen für sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wurde wie im Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit ist das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als gering einzustufen.

Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MOXIe OLE

Studie: MOXIe OLE

Endpunkt: Einschränkung in Alltagsaktivitäten (FA-ADL)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C
Es handelt sich bei der Studie MOXIe OLE um eine nicht-verblindete Open-Label Beobachtungsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C
Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patient*innen umfasst, unabhängig davon, ob sie die Studienintervention erhalten haben oder nicht.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C
Der Endpunkt Einschränkung in Alltagsaktivitäten wird wie in Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wird nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es liegen keine Anzeichen für sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht MOXIe OLE: <i>RTA 408 (Omaveloxolone) 408-C-1402 Extension A Phase 2 Study Of The Safety, Efficacy, And Pharmacodynamics Of RTA 408 In The Treatment Of Friedreich's Ataxia Interim Clinical Study Report 2022 (9)</i>	A
Studienprotokoll MOXIe OLE Version 12.0: <i>RTA 408 (Omaveloxolone) 408-C-1402 Part 2 A Phase 2 Study Of The Safety, Efficacy, And Pharmacodynamics Of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia (7)</i>	B
Statistischer Analyseplan MOXIe OLE Version 3.0: <i>RTA 408 (Omaveloxolone) 408-C-1402 Extension A Phase 2 Study Of The Safety, Efficacy, And Pharmacodynamics Of RTA 408 In The Treatment Of Friedreich's Ataxia Interim Clinical Study Report 2022 (10)</i>	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A,B,C

Die Zuordnung der Probanden erfolgt aufgrund des Studiendesigns der Studie
MOXIe OLE nicht randomisiert.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Studienteilnehmer wurden aus den RCT MOXie Teil 1 & 2 in die anschließende Beobachtungsstudie MOXie OLE übernommen. Da für die Zuteilung zum Omaveloxolon-Arm oder Placebo-Arm in der Studie MOXie Teil 2 die Vergleichbarkeit der Gruppen unter Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren gegeben war, ist diese auch für die anschließende Beobachtungsstudie MOXie OLE gegeben.

3. Verblindung von Patient*innen und behandelnden Personen

Patient:

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Bei der Open-Label Extensionsstudie MOXIe OLE handelt es sich um eine Langzeit-Nachbeobachtungsstudie für Patient*innen, die bereits in den Studien MOXIe Teil 1 und 2 mit Omaveloxolon behandelt wurden. Dabei wurde allen Patient*innen unabhängig von der Vorbehandlung (Placebo oder Omaveloxolon) als Intervention 150 mg Omaveloxolon verabreicht. Die Patient*innen wurden bei der Aufnahme in die Studie nicht von der jeweiligen Vorbehandlung entblindet, die Behandlung in der Studie MOXIe OLE erfolgt jedoch unverblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie MOXIe OLE um eine unverblindete Langzeit-Beobachtungsstudie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die in der Studie MOXIe OLE erhobenen Endpunkte, sowie die durchzuführenden Analysen werden wie im Studienprotokoll und im statistischen Analyseplan präspezifiziert erhoben.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Krankheitsschwere (mFARS)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

 ja **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie MOXIE OLE um eine nicht-verblindete Open-Label Beobachtungsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

 ja **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patient*innen umfasst, unabhängig davon, ob sie die Studienintervention erhalten haben oder nicht.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

 ja **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wird wie in Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wird nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es liegen keine Anzeichen für sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Beinfunktion (25 Foot Timed Walk Test)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie MOXIe OLE um eine nicht-verblindete Open-Label Beobachtungsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patient*innen umfasst, unabhängig davon, ob sie die Studienintervention erhalten haben oder nicht.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wird wie in Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wird nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es liegen keine Anzeichen für sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie MOXIe OLE um eine nicht-verblindete Open-Label Beobachtungsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunkts erfolgte anhand der Safety Population, die definiert ist als alle in

die Studie eingeschlossenen Patient*innen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments (Omaveloxolon oder Placebo) erhalten haben.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ um einen objektiven Endpunkt, der nicht durch subjektive Einschätzungen verzerrt wird. Jegliches, im Verlauf der Studie jegliche unerwünschte medizinische Erscheinung bei einem Patient*innen, der ein Studienmedikament erhalten hat, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stand, wird erfasst. Der Endpunkt wurde, wie in Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es liegen keine Anzeichen für sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

a. Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

b. Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

c. Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patient*innen und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patient*innen und behandelnden Personen

Patient:

- ja:** Die Patient*innen waren verblindet.
 unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
 nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patient*innen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom

Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.
Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben

- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
 unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
- Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
- Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunkts, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.

- Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja
 nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen

Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Kommen in einer Studie Patient*innen vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patient*innen entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patient*innen ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patient*innen sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patient*innen transparent dargestellt wird.*

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patient*innen in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patient*innen sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patient*innen (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patient*innen nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Verlaufswerte und Grafiken zu den dargestellten Endpunkten**Krankheitsschwere (mFARS)****MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population**

Page: 1 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Baseline		
N	52	51
Mean score	37.94	40.84
SD	10.767	10.149
Week 4		
N	52	50
LS mean change from baseline	-1.11	-1.65
SE	0.509	0.521
95% CI	(-2.13, -0.10)	(-2.69, -0.62)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.54
SE		0.738
95% CI		(-2.01, 0.93)
p-value		0.4666
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.14
95% CI		(-0.53, 0.25)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-mmrm.sas Data Tag: FINAL Run Date: 07DEC2023

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 2 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 12		
N	52	50
LS mean change from baseline	-1.58	-1.09
SE	0.565	0.578
95% CI	(-2.70, -0.45)	(-2.24, 0.05)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.48
SE		0.818
95% CI		(-1.14, 2.11)
p-value		0.5563
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.11
95% CI		(-0.27, 0.50)
Week 18		
N	51	47
LS mean change from baseline	-1.03	-1.64
SE	0.611	0.632
95% CI	(-2.25, 0.18)	(-2.90, -0.39)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.61
SE		0.889
95% CI		(-2.38, 1.15)
p-value		0.4931
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.14
95% CI		(-0.53, 0.26)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-mmrm.sas Data Tag: FINAL Run Date: 07DEC2023

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 3 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 24		
N	51	45
LS mean change from baseline	-0.73	-1.52
SE	0.602	0.635
95% CI	(-1.92, 0.47)	(-2.79, -0.26)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.80
SE		0.884
95% CI		(-2.55, 0.96)
p-value		0.3699
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.18
95% CI		(-0.58, 0.22)
Week 36		
N	51	44
LS mean change from baseline	-0.15	-1.19
SE	0.673	0.715
95% CI	(-1.49, 1.18)	(-2.61, 0.23)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-1.03
SE		0.991
95% CI		(-3.00, 0.93)
p-value		0.2994
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.21
95% CI		(-0.61, 0.19)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-mmrm.sas Data Tag: FINAL Run Date: 07DEC2023

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 4 of 4

	Placebo (N=52)	Oma ve loxolone 150 mg (N=51)
Week 48		
N	50	42
LS mean change from baseline	0.84	-1.08
SE	0.605	0.647
95% CI	(-0.36, 2.05)	(-2.37, 0.20)
LS mean difference (Oma ve loxolone-Placebo)		-1.93
SE		0.895
95% CI		(-3.70, -0.15)
p-value		0.0342
Hedge's g standardized mean difference (Oma ve loxolone-Placebo)		-0.44
95% CI		(-0.86, -0.03)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 07DEC2023

MOXie part 2+OLE: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Extension Week 144 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 7

	Delayed-Start Omaveloxolone (N=52)	Early-Start Omaveloxolone (N=51)
Initial Study Baseline		
N	52	51
Mean score	37.94	40.84
SD	10.767	10.149
Week 4		
N	52	50
LS mean change from baseline	-1.19	-1.57
SE	0.710	0.725
95% CI	(-2.58, 0.21)	(-3.00, -0.14)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.39
SE		1.026
95% CI		(-2.41, 1.63)
p-value		0.7067
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.07
95% CI		(-0.46, 0.31)

Note 1: LS Mean and Hedges'g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: The MMRM model uses a Toeplitz covariance structure.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-mmrm-ol.sas Data Cutoff: 24MAR2022 Run Date: 19DEC2023

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

MOXie part 2+OLE: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Extension Week 144 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 2 of 7

	Delayed-Start Omaveloxolone (N=52)	Early-Start Omaveloxolone (N=51)
Week 12		
N	52	50
LS mean change from baseline	-1.66	-1.02
SE	0.710	0.725
95% CI	(-3.06, -0.26)	(-2.45, 0.41)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.64
SE		1.026
95% CI		(-1.38, 2.66)
p-value		0.5356
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.12
95% CI		(-0.27, 0.51)
Week 18		
N	51	47
LS mean change from baseline	-1.11	-1.60
SE	0.714	0.736
95% CI	(-2.52, 0.29)	(-3.05, -0.15)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.49
SE		1.035
95% CI		(-2.53, 1.55)
p-value		0.6358
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.09
95% CI		(-0.49, 0.30)

Note 1: LS Mean and Hedges'g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: The MMRM model uses a Toeplitz covariance structure.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-mmrm-ol.sas Data Cutoff: 24MAR2022 Run Date: 19DEC2023

MOXie part 2+OLE: Modified Friedreich’s Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Extension Week 144 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 3 of 7

	Delayed-Start Omaveloxolone (N=52)	Early-Start Omaveloxolone (N=51)
Week 24		
N	51	45
LS mean change from baseline	-0.81	-1.47
SE	0.714	0.745
95% CI	(-2.22, 0.60)	(-2.94, 0.00)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.66
SE		1.042
95% CI		(-2.71, 1.40)
p-value		0.5290
Hedge’s g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.13
95% CI		(-0.53, 0.27)
Week 36		
N	51	44
LS mean change from baseline	-0.23	-1.13
SE	0.715	0.753
95% CI	(-1.63, 1.18)	(-2.61, 0.35)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.90
SE		1.048
95% CI		(-2.97, 1.16)
p-value		0.3894
Hedge’s g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.18
95% CI		(-0.58, 0.23)

Note 1: LS Mean and Hedges’g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: The MMRM model uses a Toeplitz covariance structure.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-mmrm-ol.sas Data Cutoff: 24MAR2022 Run Date: 19DEC2023

MOXie part 2+OLE: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Extension Week 144 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 4 of 7

	Delayed-Start Omaveloxolone (N=52)	Early-Start Omaveloxolone (N=51)
Week 48		
N	50	42
LS mean change from baseline	0.80	-1.01
SE	0.718	0.762
95% CI	(-0.62, 2.21)	(-2.51, 0.49)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-1.81
SE		1.057
95% CI		(-3.89, 0.27)
p-value		0.0878
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.35
95% CI		(-0.77, 0.06)
Extension Baseline		
N	49	43
LS mean change from baseline	1.08	0.19
SE	0.721	0.763
95% CI	(-0.34, 2.50)	(-1.31, 1.69)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.90
SE		1.060
95% CI		(-2.98, 1.19)
p-value		0.3983
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.17
95% CI		(-0.58, 0.24)

Note 1: LS Mean and Hedges'g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: The MMRM model uses a Toeplitz covariance structure.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-mmrm-ol.sas Data Cutoff: 24MAR2022 Run Date: 19DEC2023

MOXie part 2+OLE: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Extension Week 144 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 5 of 7

	Delayed-Start Omaveloxolone (N=52)	Early-Start Omaveloxolone (N=51)
Extension Week 24		
N	37	36
LS mean change from baseline	0.19	0.26
SE	0.773	0.800
95% CI	(-1.33, 1.71)	(-1.32, 1.83)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.07
SE		1.124
95% CI		(-2.14, 2.28)
p-value		0.9498
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.01
95% CI		(-0.44, 0.47)
Extension Week 48		
N	29	26
LS mean change from baseline	0.76	1.89
SE	0.838	0.869
95% CI	(-0.89, 2.40)	(0.19, 3.60)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		1.14
SE		1.221
95% CI		(-1.26, 3.54)
p-value		0.3517
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.25
95% CI		(-0.28, 0.78)

Note 1: LS Mean and Hedges'g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: The MMRM model uses a Toeplitz covariance structure.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-mmrm-ol.sas Data Cutoff: 24MAR2022 Run Date: 19DEC2023

MOXie part 2+OLE: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Extension Week 144 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 6 of 7

	Delayed-Start Omaveloxolone (N=52)	Early-Start Omaveloxolone (N=51)
Extension Week 72		
N	18	19
LS mean change from baseline	3.05	0.88
SE	0.965	0.970
95% CI	(1.16, 4.95)	(-1.02, 2.79)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-2.17
SE		1.382
95% CI		(-4.88, 0.55)
p-value		0.1172
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.50
95% CI		(-1.16, 0.15)
Extension Week 96		
N	18	24
LS mean change from baseline	2.07	0.87
SE	0.965	0.902
95% CI	(0.17, 3.96)	(-0.90, 2.64)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-1.20
SE		1.326
95% CI		(-3.80, 1.41)
p-value		0.3675
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.28
95% CI		(-0.89, 0.34)

Note 1: LS Mean and Hedges'g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: The MMRM model uses a Toeplitz covariance structure.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-mmrm-ol.sas Data Cutoff: 24MAR2022 Run Date: 19DEC2023

MOXie part 2+OLE: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Extension Week 144 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 7 of 7

	Delayed-Start Omaveloxolone (N=52)	Early-Start Omaveloxolone (N=51)
Extension Week 120		
N	30	31
LS mean change from baseline	4.08	2.87
SE	0.860	0.861
95% CI	(2.39, 5.77)	(1.18, 4.57)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-1.20
SE		1.220
95% CI		(-3.60, 1.20)
p-value		0.3247
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.25
95% CI		(-0.75, 0.26)
Extension Week 144		
N	21	20
LS mean change from baseline	5.56	3.35
SE	0.958	0.976
95% CI	(3.67, 7.44)	(1.43, 5.27)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-2.21
SE		1.367
95% CI		(-4.90, 0.48)
p-value		0.1069
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.49
95% CI		(-1.12, 0.13)

Note 1: LS Mean and Hedges'g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: The MMRM model uses a Toeplitz covariance structure.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-mmrm-ol.sas Data Cutoff: 24MAR2022 Run Date: 19DEC2023

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - FAS Population

Page: 1 of 4

	Placebo (N=42)	Omaveloxolone 150 mg (N=40)
Baseline		
N	42	40
Mean score	38.77	40.94
SD	11.026	10.393
Week 4		
N	42	40
LS mean change from baseline	-1.05	-1.52
SE	0.580	0.596
95% CI	(-2.21, 0.10)	(-2.71, -0.33)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.47
SE		0.849
95% CI		(-2.16, 1.22)
p-value		0.5825
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.12
95% CI		(-0.55, 0.31)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: FAS (Full Analysis Set) includes patients enrolled without pes cavus who have at least one post-baseline measurement.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-mmrm-fas.sas Data Tag: FINAL Run Date: 21FEB2024

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - FAS Population

Page: 2 of 4

	Placebo (N=42)	Omaveloxolone 150 mg (N=40)
Week 12		
N	42	40
LS mean change from baseline	-1.06	-1.20
SE	0.623	0.640
95% CI	(-2.30, 0.18)	(-2.47, 0.08)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.14
SE		0.909
95% CI		(-1.95, 1.68)
p-value		0.8816
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.03
95% CI		(-0.47, 0.40)
Week 18		
N	41	38
LS mean change from baseline	-0.69	-1.42
SE	0.695	0.720
95% CI	(-2.08, 0.70)	(-2.86, 0.01)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.73
SE		1.016
95% CI		(-2.76, 1.29)
p-value		0.4731
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.16
95% CI		(-0.60, 0.28)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: FAS (Full Analysis Set) includes patients enrolled without pes cavus who have at least one post-baseline measurement.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-mmrm-fas.sas Data Tag: FINAL Run Date: 21FEB2024

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - FAS Population

Page: 3 of 4

	Placebo (N=42)	Omaveloxolone 150 mg (N=40)
Week 24		
N	41	36
LS mean change from baseline	-0.58	-1.66
SE	0.654	0.692
95% CI	(-1.89, 0.72)	(-3.04, -0.28)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-1.07
SE		0.967
95% CI		(-3.00, 0.85)
p-value		0.2700
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.25
95% CI		(-0.70, 0.20)
Week 36		
N	41	35
LS mean change from baseline	-0.11	-1.67
SE	0.655	0.699
95% CI	(-1.41, 1.20)	(-3.07, -0.28)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-1.57
SE		0.973
95% CI		(-3.51, 0.37)
p-value		0.1113
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.36
95% CI		(-0.82, 0.09)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: FAS (Full Analysis Set) includes patients enrolled without pes cavus who have at least one post-baseline measurement.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-mmrm-fas.sas Data Tag: FINAL Run Date: 21FEB2024

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - FAS Population

Page: 4 of 4

	Placebo (N=42)	Omaveloxolone 150 mg (N=40)
Week 48		
N	41	34
LS mean change from baseline	0.85	-1.55
SE	0.640	0.689
95% CI	(-0.43, 2.13)	(-2.93, -0.18)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-2.40
SE		0.956
95% CI		(-4.31, -0.50)
p-value		0.0141
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.57
95% CI		(-1.03, -0.10)

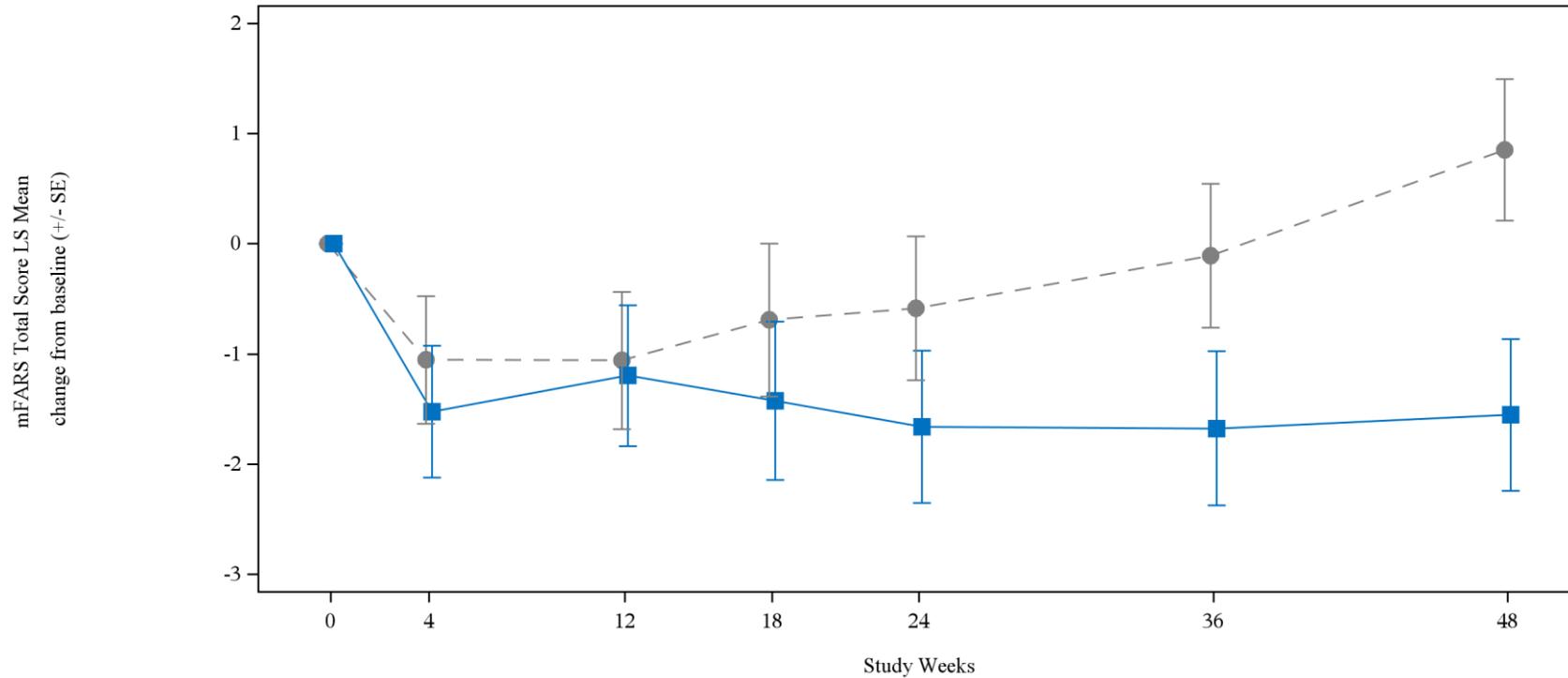
Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: FAS (Full Analysis Set) includes patients enrolled without pes cavus who have at least one post-baseline measurement.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-mmrm-fas.sas Data Tag: FINAL Run Date: 21FEB2024

MOXie Part 2: Line Plot of Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline Values +/- SE up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - FAS Population

Page: 1 of 1



	0	4	12	18	24	36	48
Placebo n=	42	42	42	41	41	41	41
Omaveloxolone 150 mg n=	40	40	40	38	36	35	34

Source: biib141/valueaccess/amnog/f-mfars-mmrm-fas.sas Data Tag: FINAL Run Date: 21FEB2024

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

MOXie part 2+OLE: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Extension Week 144 by Visit from MMRM Analysis - FAS Population

Page: 1 of 7

	Delayed-Start Omaveloxolone (N=42)	Early-Start Omaveloxolone (N=40)
Initial Study Baseline		
N	42	40
Mean score	38.77	40.94
SD	11.026	10.393
Week 4		
N	42	40
LS mean change from baseline	-1.17	-1.35
SE	0.727	0.743
95% CI	(-2.61, 0.26)	(-2.82, 0.11)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.18
SE		1.055
95% CI		(-2.26, 1.90)
p-value		0.8657
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.04
95% CI		(-0.47, 0.40)

Note 1: LS Mean and Hedges'g are based on the MMRM model that includes site, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: The MMRM model uses a Toeplitz covariance structure.

Note 3: FAS (Full Analysis Set) includes patients enrolled without pes cavus who have at least one post-baseline measurement.

Source: biib141/valueaccess/amnog_ise/t-mfars-mmrm-ol-fas.sas Data Cutoff: 24MAR2022 Run Date: 21FEB2024

MOXie part 2+OLE: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Extension Week 144 by Visit from MMRM Analysis - FAS Population

Page: 2 of 7

	Delayed-Start Omaveloxolone (N=42)	Early-Start Omaveloxolone (N=40)
Week 12		
N	42	40
LS mean change from baseline	-1.18	-1.02
SE	0.727	0.743
95% CI	(-2.61, 0.25)	(-2.49, 0.44)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.15
SE		1.055
95% CI		(-1.92, 2.23)
p-value		0.8838
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.03
95% CI		(-0.40, 0.46)
Week 18		
N	41	38
LS mean change from baseline	-0.79	-1.27
SE	0.731	0.753
95% CI	(-2.23, 0.65)	(-2.75, 0.22)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.48
SE		1.065
95% CI		(-2.58, 1.62)
p-value		0.6537
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.10
95% CI		(-0.54, 0.34)

Note 1: LS Mean and Hedges'g are based on the MMRM model that includes site, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: The MMRM model uses a Toeplitz covariance structure.

Note 3: FAS (Full Analysis Set) includes patients enrolled without pes cavus who have at least one post-baseline measurement.

Source: biib141/valueaccess/amnog_ise/t-mfars-mmr-ol-fas.sas Data Cutoff: 24MAR2022 Run Date: 21FEB2024

MOXie part 2+OLE: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Extension Week 144 by Visit from MMRM Analysis - FAS Population

Page: 3 of 7

	Delayed-Start Omaveloxolone (N=42)	Early-Start Omaveloxolone (N=40)
Week 24		
N	41	36
LS mean change from baseline	-0.70	-1.53
SE	0.732	0.765
95% CI	(-2.14, 0.74)	(-3.04, -0.02)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.83
SE		1.074
95% CI		(-2.94, 1.29)
p-value		0.4414
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.17
95% CI		(-0.62, 0.28)
Week 36		
N	41	35
LS mean change from baseline	-0.21	-1.57
SE	0.733	0.776
95% CI	(-1.65, 1.23)	(-3.10, -0.04)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-1.36
SE		1.082
95% CI		(-3.49, 0.77)
p-value		0.2098
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.29
95% CI		(-0.74, 0.17)

Note 1: LS Mean and Hedges'g are based on the MMRM model that includes site, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: The MMRM model uses a Toeplitz covariance structure.

Note 3: FAS (Full Analysis Set) includes patients enrolled without pes cavus who have at least one post-baseline measurement.

Source: biib141/valueaccess/amnog_ise/t-mfars-mmr-ol-fas.sas Data Cutoff: 24MAR2022 Run Date: 21FEB2024

MOXie part 2+OLE: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Extension Week 144 by Visit from MMRM Analysis - FAS Population

Page: 4 of 7

	Delayed-Start Omaveloxolone (N=42)	Early-Start Omaveloxolone (N=40)
Week 48		
N	41	34
LS mean change from baseline	0.76	-1.41
SE	0.733	0.785
95% CI	(-0.68, 2.21)	(-2.95, 0.14)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-2.17
SE		1.089
95% CI		(-4.32, -0.03)
p-value		0.0471
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.46
95% CI		(-0.92, 0.00)
Extension Baseline		
N	39	34
LS mean change from baseline	1.18	-0.12
SE	0.742	0.789
95% CI	(-0.28, 2.64)	(-1.67, 1.43)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-1.30
SE		1.097
95% CI		(-3.46, 0.86)
p-value		0.2374
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.27
95% CI		(-0.74, 0.19)

Note 1: LS Mean and Hedges'g are based on the MMRM model that includes site, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: The MMRM model uses a Toeplitz covariance structure.

Note 3: FAS (Full Analysis Set) includes patients enrolled without pes cavus who have at least one post-baseline measurement.

Source: biib141/valueaccess/amnog_ise/t-mfars-mmr-ol-fas.sas Data Cutoff: 24MAR2022 Run Date: 21FEB2024

MOXie part 2+OLE: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Extension Week 144 by Visit from MMRM Analysis - FAS Population

Page: 5 of 7

	Delayed-Start Omaveloxolone (N=42)	Early-Start Omaveloxolone (N=40)
Extension Week 24		
N	27	28
LS mean change from baseline	0.29	-0.52
SE	0.821	0.835
95% CI	(-1.33, 1.91)	(-2.16, 1.12)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.81
SE		1.186
95% CI		(-3.14, 1.52)
p-value		0.4946
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.18
95% CI		(-0.71, 0.35)
Extension Week 48		
N	22	20
LS mean change from baseline	0.88	1.01
SE	0.891	0.920
95% CI	(-0.87, 2.63)	(-0.79, 2.82)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.13
SE		1.296
95% CI		(-2.41, 2.68)
p-value		0.9174
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.03
95% CI		(-0.57, 0.64)

Note 1: LS Mean and Hedges'g are based on the MMRM model that includes site, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: The MMRM model uses a Toeplitz covariance structure.

Note 3: FAS (Full Analysis Set) includes patients enrolled without pes cavus who have at least one post-baseline measurement.

Source: biib141/valueaccess/amnog_ise/t-mfars-mmr-ol-fas.sas Data Cutoff: 24MAR2022 Run Date: 21FEB2024

MOXie part 2+OLE: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Extension Week 144 by Visit from MMRM Analysis - FAS Population

Page: 6 of 7

	Delayed-Start Omaveloxolone (N=42)	Early-Start Omaveloxolone (N=40)
Extension Week 72		
N	14	17
LS mean change from baseline	2.97	0.05
SE	1.033	0.979
95% CI	(0.94, 5.00)	(-1.87, 1.98)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-2.91
SE		1.437
95% CI		(-5.74, -0.09)
p-value		0.0433
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.71
95% CI		(-1.44, 0.02)
Extension Week 96		
N	15	22
LS mean change from baseline	2.45	0.27
SE	1.021	0.906
95% CI	(0.44, 4.46)	(-1.52, 2.05)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-2.19
SE		1.375
95% CI		(-4.89, 0.52)
p-value		0.1128
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.52
95% CI		(-1.19, 0.15)

Note 1: LS Mean and Hedges'g are based on the MMRM model that includes site, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: The MMRM model uses a Toeplitz covariance structure.

Note 3: FAS (Full Analysis Set) includes patients enrolled without pes cavus who have at least one post-baseline measurement.

Source: biib141/valueaccess/amnog_ise/t-mfars-mmr-ol-fas.sas Data Cutoff: 24MAR2022 Run Date: 21FEB2024

MOXie part 2+OLE: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Extension Week 144 by Visit from MMRM Analysis - FAS Population

Page: 7 of 7

	Delayed-Start Omaveloxolone (N=42)	Early-Start Omaveloxolone (N=40)
Extension Week 120		
N	24	27
LS mean change from baseline	4.31	1.57
SE	0.903	0.870
95% CI	(2.54, 6.09)	(-0.14, 3.28)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-2.74
SE		1.264
95% CI		(-5.23, -0.26)
p-value		0.0307
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.60
95% CI		(-1.16, -0.04)
Extension Week 144		
N	15	17
LS mean change from baseline	5.60	3.02
SE	1.058	1.006
95% CI	(3.52, 7.68)	(1.04, 5.00)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-2.58
SE		1.468
95% CI		(-5.47, 0.31)
p-value		0.0796
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.60
95% CI		(-1.31, 0.10)

Note 1: LS Mean and Hedges'g are based on the MMRM model that includes site, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

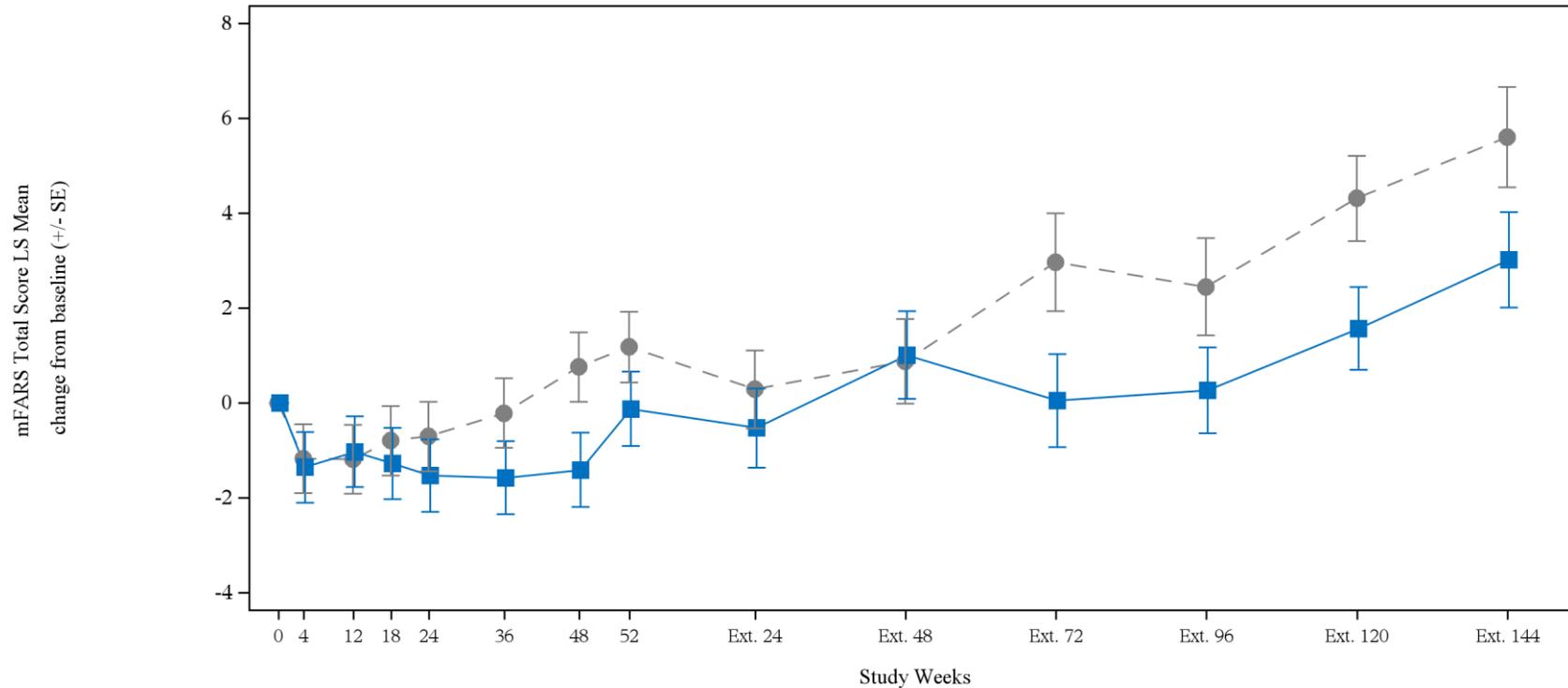
Note 2: The MMRM model uses a Toeplitz covariance structure.

Note 3: FAS (Full Analysis Set) includes patients enrolled without pes cavus who have at least one post-baseline measurement.

Source: biib141/valueaccess/amnog_ise/t-mfars-mmr-ol-fas.sas Data Cutoff: 24MAR2022 Run Date: 21FEB2024

MOXie part 2+OLE: Line Plot of Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline Values +/- SE up to Extension Week 144 by Visit from MMRM Analysis - FAS Population

Page: 1 of 1



	0	4	12	18	24	36	48	52	Ext. 24	Ext. 48	Ext. 72	Ext. 96	Ext. 120	Ext. 144
Delayed-Start Omaploveloxolone n=	42	42	42	41	41	41	41	39	27	22	14	15	24	15
Early-Start Omaploveloxolone n=	40	40	40	38	36	35	34	34	28	20	17	22	27	17

Source: biib141/valueaccess/amnog_ise/f-mfars-mmr-ol-fas.sas Data Cutoff: 24MAR2022 Run Date: 21FEB2024

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Bulbar Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Baseline		
N	52	51
Mean score	0.76	0.90
SD	0.704	0.594
Week 4		
N	52	50
LS mean change from baseline	-0.04	-0.09
SE	0.058	0.059
95% CI	(-0.15, 0.08)	(-0.20, 0.03)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.05
SE		0.083
95% CI		(-0.21, 0.12)
p-value		0.5577
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.11
95% CI		(-0.50, 0.27)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-d-bul-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 15DEC2023

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Bulbar Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 2 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 12		
N	52	50
LS mean change from baseline	-0.02	-0.07
SE	0.053	0.054
95% CI	(-0.12, 0.09)	(-0.18, 0.04)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.05
SE		0.076
95% CI		(-0.20, 0.10)
p-value		0.4882
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.13
95% CI		(-0.52, 0.25)
Week 18		
N	51	47
LS mean change from baseline	-0.02	-0.03
SE	0.053	0.056
95% CI	(-0.13, 0.09)	(-0.14, 0.09)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.01
SE		0.078
95% CI		(-0.16, 0.15)
p-value		0.9395
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.02
95% CI		(-0.41, 0.38)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-d-bul-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 15DEC2023

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Bulbar Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 3 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 24		
N	51	45
LS mean change from baseline	0.05	-0.06
SE	0.054	0.058
95% CI	(-0.06, 0.16)	(-0.17, 0.06)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.11
SE		0.080
95% CI		(-0.27, 0.05)
p-value		0.1723
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.28
95% CI		(-0.68, 0.13)
Week 36		
N	51	44
LS mean change from baseline	0.00	-0.07
SE	0.057	0.061
95% CI	(-0.12, 0.11)	(-0.19, 0.05)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.06
SE		0.084
95% CI		(-0.23, 0.10)
p-value		0.4426
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.16
95% CI		(-0.56, 0.25)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-d-bul-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 15DEC2023

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Bulbar Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 4 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 48		
N	50	42
LS mean change from baseline	-0.01	-0.13
SE	0.061	0.066
95% CI	(-0.13, 0.11)	(-0.26, 0.00)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.12
SE		0.090
95% CI		(-0.30, 0.06)
p-value		0.1808
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.28
95% CI		(-0.69, 0.14)

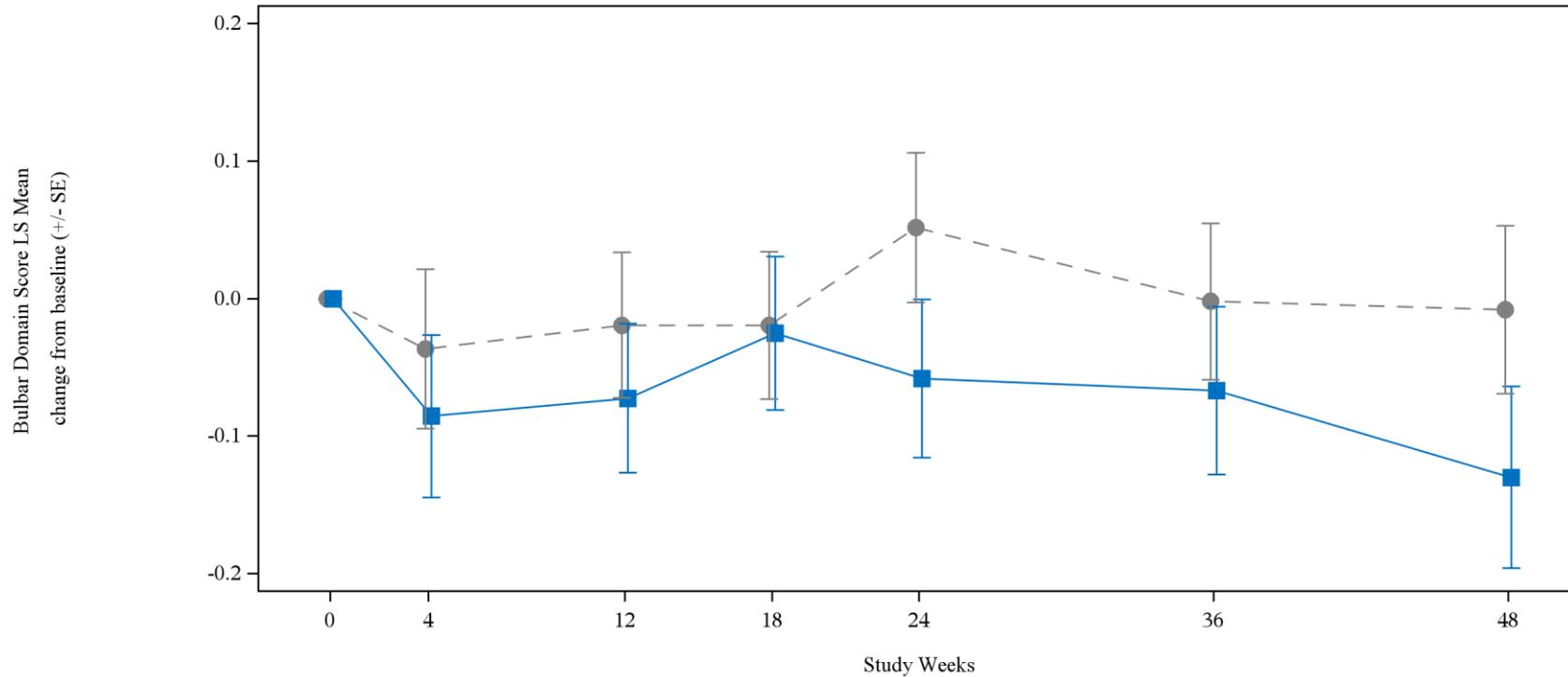
Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-d-bul-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 15DEC2023

MOXie Part 2: Line Plot of Modified Friedreich’s Ataxia Rating Scale (mFARS) Bulbar Domain Score LS Mean Change from Baseline Values +/- SE up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 1



	0	4	12	18	24	36	48
Placebo n=	52	52	52	51	51	51	50
Omaveloxolone 150 mg n=	51	50	50	47	45	44	42

Source: biib141/valueaccess/amnog/f-mfars-d-bul-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 07DEC2023

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Lower Limb Coordination Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Baseline		
N	52	51
Mean score	6.25	6.29
SD	2.285	2.579
Week 4		
N	52	50
LS mean change from baseline	-0.71	-0.26
SE	0.234	0.239
95% CI	(-1.17, -0.24)	(-0.73, 0.22)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.45
SE		0.337
95% CI		(-0.22, 1.12)
p-value		0.1826
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.26
95% CI		(-0.13, 0.65)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-d-ll-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 15DEC2023

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Lower Limb Coordination Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 2 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 12		
N	52	50
LS mean change from baseline	-0.96	-0.27
SE	0.238	0.243
95% CI	(-1.44, -0.49)	(-0.75, 0.21)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.70
SE		0.343
95% CI		(0.01, 1.38)
p-value		0.0455
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.39
95% CI		(0.00, 0.79)
Week 18		
N	51	47
LS mean change from baseline	-0.57	-0.21
SE	0.271	0.280
95% CI	(-1.11, -0.03)	(-0.77, 0.35)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.36
SE		0.392
95% CI		(-0.42, 1.14)
p-value		0.3579
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.18
95% CI		(-0.21, 0.58)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-d-ll-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 15DEC2023

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Lower Limb Coordination Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 3 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 24		
N	51	45
LS mean change from baseline	-0.47	-0.55
SE	0.251	0.265
95% CI	(-0.97, 0.03)	(-1.07, -0.02)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.08
SE		0.368
95% CI		(-0.81, 0.65)
p-value		0.8274
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.04
95% CI		(-0.44, 0.36)
Week 36		
N	51	44
LS mean change from baseline	-0.58	-0.22
SE	0.259	0.276
95% CI	(-1.09, -0.06)	(-0.77, 0.33)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.36
SE		0.380
95% CI		(-0.40, 1.11)
p-value		0.3505
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.19
95% CI		(-0.22, 0.59)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-d-ll-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 15DEC2023

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Lower Limb Coordination Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 4 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 48		
N	50	42
LS mean change from baseline	-0.30	-0.13
SE	0.283	0.303
95% CI	(-0.86, 0.26)	(-0.73, 0.48)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.17
SE		0.417
95% CI		(-0.66, 1.00)
p-value		0.6822
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.08
95% CI		(-0.33, 0.49)

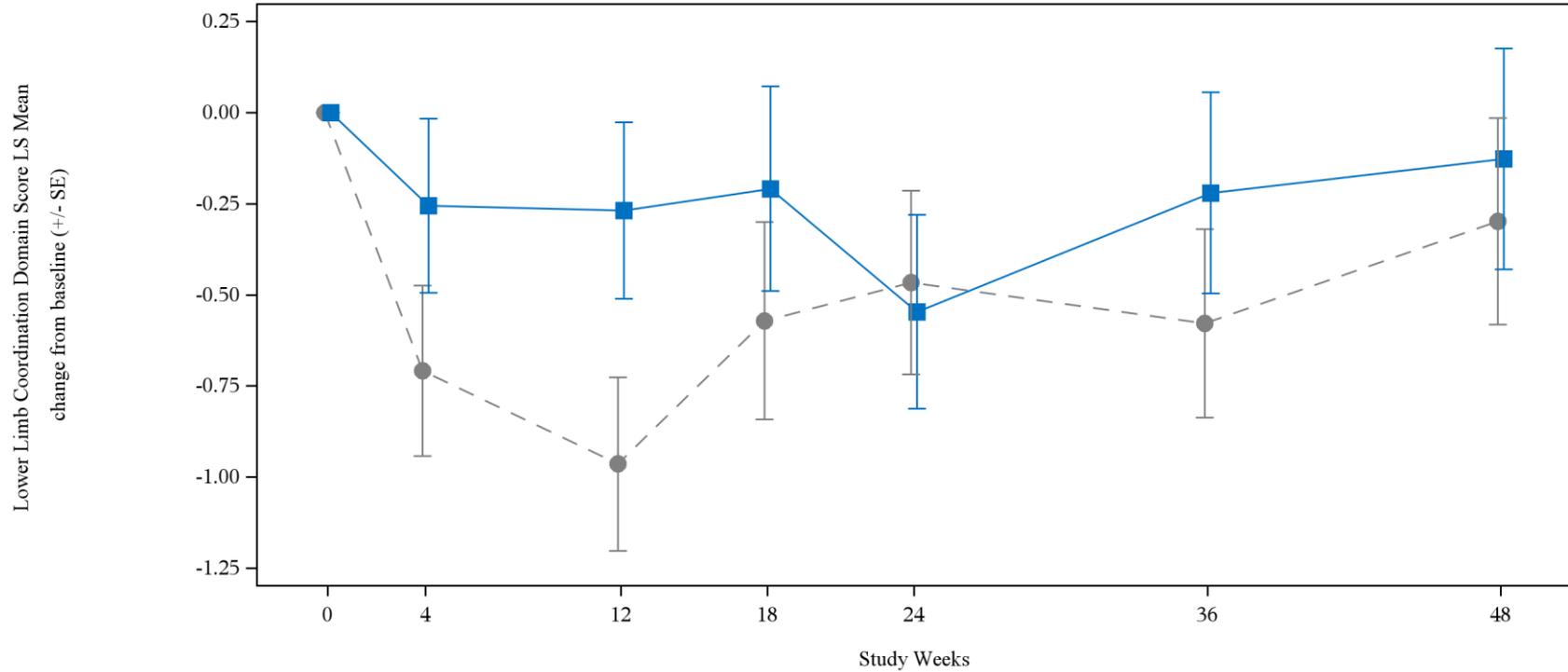
Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-d-ll-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 15DEC2023

MOXie Part 2: Line Plot of Modified Friedreich’s Ataxia Rating Scale (mFARS) Lower Limb Coordination Domain Score LS Mean Change from Baseline Values +/- SE up to Week 48 by Visit - ITT Population

Page: 1 of 1



	0	4	12	18	24	36	48
Placebo n=	52	52	52	51	51	51	50
Omaveloxolone 150 mg n=	51	50	50	47	45	44	42

Source: biib141/valueaccess/amnog/f-mfars-d-ll-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 15DEC2023

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Upper Limb Coordination Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Baseline		
N	52	51
Mean score	9.90	10.75
SD	3.534	3.712
Week 4		
N	52	50
LS mean change from baseline	-0.62	-0.82
SE	0.298	0.305
95% CI	(-1.21, -0.03)	(-1.42, -0.21)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.20
SE		0.431
95% CI		(-1.06, 0.66)
p-value		0.6484
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.09
95% CI		(-0.48, 0.30)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-d-ul-mmrm.sas Data Tag: FINAL Run Date: 15DEC2023

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Upper Limb Coordination Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 2 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 12		
N	52	50
LS mean change from baseline	-0.58	-0.71
SE	0.302	0.308
95% CI	(-1.18, 0.02)	(-1.32, -0.09)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.13
SE		0.436
95% CI		(-0.99, 0.74)
p-value		0.7714
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.06
95% CI		(-0.44, 0.33)
Week 18		
N	51	47
LS mean change from baseline	-0.62	-0.76
SE	0.339	0.351
95% CI	(-1.30, 0.05)	(-1.46, -0.07)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.14
SE		0.492
95% CI		(-1.12, 0.84)
p-value		0.7758
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.06
95% CI		(-0.45, 0.34)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-d-ul-mmrms Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-d-ul-mmrms Data Tag: FINAL Run Date: 15DEC2023

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Upper Limb Coordination Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 3 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 24		
N	51	45
LS mean change from baseline	-0.52	-0.41
SE	0.299	0.316
95% CI	(-1.11, 0.08)	(-1.04, 0.22)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.11
SE		0.438
95% CI		(-0.77, 0.98)
p-value		0.8101
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.05
95% CI		(-0.35, 0.45)
Week 36		
N	51	44
LS mean change from baseline	-0.29	-0.57
SE	0.341	0.361
95% CI	(-0.97, 0.39)	(-1.29, 0.15)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.28
SE		0.500
95% CI		(-1.28, 0.71)
p-value		0.5735
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.11
95% CI		(-0.52, 0.29)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-d-ul-mmrm.sas Data Tag: FINAL Run Date: 15DEC2023

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Upper Limb Coordination Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 4 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 48		
N	50	42
LS mean change from baseline	0.11	-0.72
SE	0.369	0.395
95% CI	(-0.62, 0.84)	(-1.51, 0.07)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.83
SE		0.543
95% CI		(-1.91, 0.25)
p-value		0.1306
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.31
95% CI		(-0.73, 0.10)

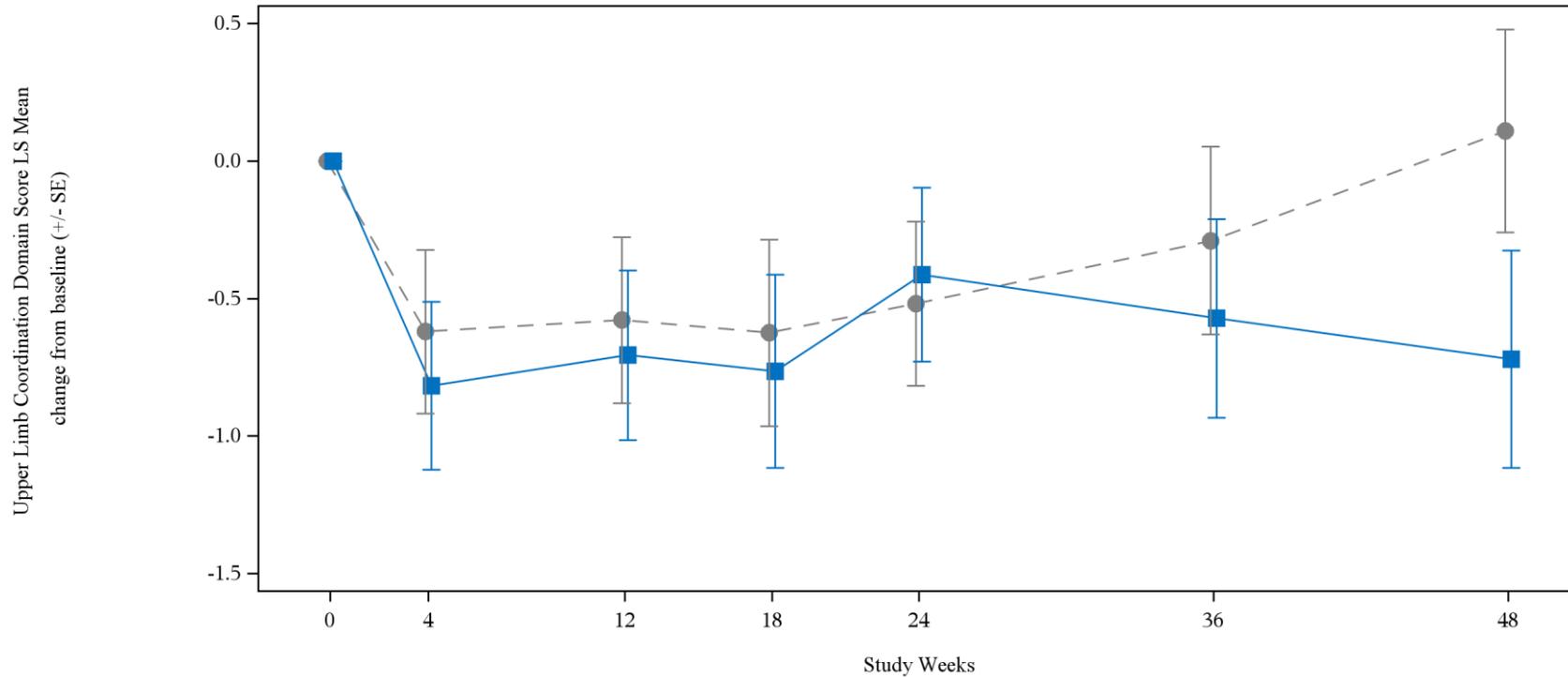
Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-d-ul-mmrms Data Tag: FINAL Run Date: 15DEC2023

MOXie Part 2: Line Plot of Modified Friedreich’s Ataxia Rating Scale (mFARS) Upper Limb Coordination Domain Score LS Mean Change from Baseline Values +/- SE up to Week 48 by Visit - ITT Population

Page: 1 of 1



	0	4	12	18	24	36	48
Placebo n=	52	52	52	51	51	51	50
Omaveloxolone 150 mg n=	51	50	50	47	45	44	42

Source: biib141/valueaccess/amnog/f-mfars-d-ul-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 07DEC2023

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Upright Stability Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Baseline		
N	52	51
Mean score	21.02	22.89
SD	7.125	6.526
Week 4		
N	52	50
LS mean change from baseline	0.26	-0.51
SE	0.274	0.280
95% CI	(-0.28, 0.81)	(-1.07, 0.04)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.78
SE		0.396
95% CI		(-1.56, 0.01)
p-value		0.0531
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.38
95% CI		(-0.77, 0.01)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-d-us-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 15DEC2023

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Upright Stability Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 2 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 12		
N	52	50
LS mean change from baseline	-0.07	0.02
SE	0.294	0.301
95% CI	(-0.65, 0.52)	(-0.58, 0.61)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.08
SE		0.425
95% CI		(-0.76, 0.93)
p-value		0.8443
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.04
95% CI		(-0.35, 0.43)
Week 18		
N	51	47
LS mean change from baseline	0.10	-0.57
SE	0.292	0.304
95% CI	(-0.48, 0.68)	(-1.17, 0.04)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.67
SE		0.427
95% CI		(-1.52, 0.18)
p-value		0.1217
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.31
95% CI		(-0.71, 0.09)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Source: biib141/valueaccess/ammog/t-mfars-d-us-mmrm.sas Data Tag: FINAL Run Date: 15DEC2023

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Upright Stability Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 3 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 24		
N	51	45
LS mean change from baseline	0.10	-0.39
SE	0.336	0.354
95% CI	(-0.56, 0.77)	(-1.10, 0.31)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.50
SE		0.493
95% CI		(-1.48, 0.48)
p-value		0.3150
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.20
95% CI		(-0.60, 0.20)
Week 36		
N	51	44
LS mean change from baseline	0.61	-0.18
SE	0.373	0.396
95% CI	(-0.13, 1.35)	(-0.96, 0.61)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.79
SE		0.550
95% CI		(-1.88, 0.31)
p-value		0.1568
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.29
95% CI		(-0.69, 0.12)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Source: biib141/valueaccess/ammog/t-mfars-d-us-mmrm.sas Data Tag: FINAL Run Date: 15DEC2023

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Upright Stability Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 4 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 48		
N	50	42
LS mean change from baseline	0.94	-0.11
SE	0.365	0.390
95% CI	(0.22, 1.67)	(-0.88, 0.67)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-1.05
SE		0.540
95% CI		(-2.12, 0.02)
p-value		0.0551
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.40
95% CI		(-0.81, 0.02)

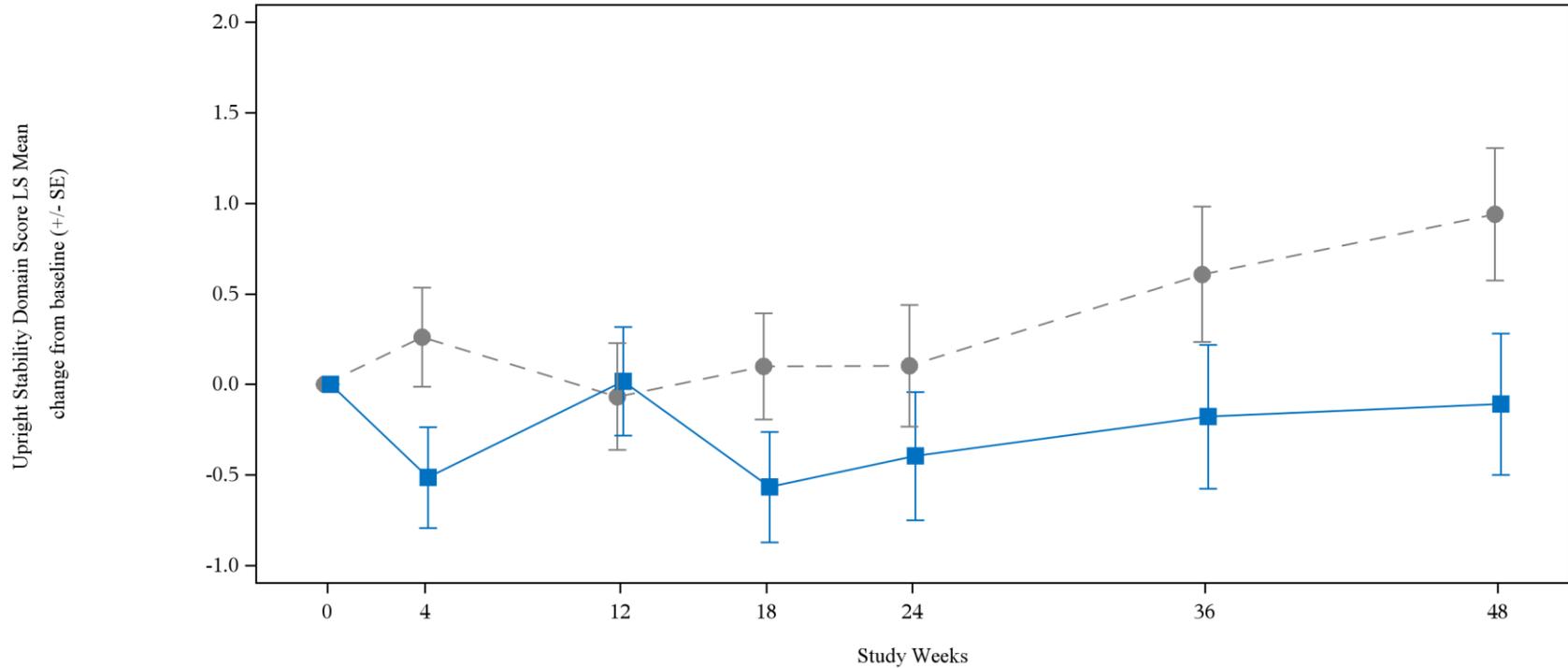
Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-mfars-d-us-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 15DEC2023

MOXie Part 2: Line Plot of Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Upright Stability Domain Score LS Mean Change from Baseline Values +/- SE up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 1



	0	4	12	18	24	36	48
Placebo n=	52	52	52	51	51	51	50
Omaveloxolone 150 mg n=	51	50	50	47	45	44	42

Source: biib141/valueaccess/ammog/f-mfars-d-us-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 07DEC2023

Einschränkung in Alltagsaktivitäten (FA-ADL)

MOXie Part 2: Activities of Daily Living (ADL) LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 2

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Baseline		
N	52	51
Mean score	9.85	11.03
SD	4.716	4.486
Week 24		
N	51	45
LS mean change from baseline	0.42	0.02
SE	0.388	0.414
95% CI	(-0.35, 1.20)	(-0.81, 0.84)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.41
SE		0.573
95% CI		(-1.55, 0.73)
p-value		0.4768
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.14
95% CI		(-0.54, 0.26)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-adl-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 08DEC2023

MOXie Part 2: Activities of Daily Living (ADL) LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 2 of 2

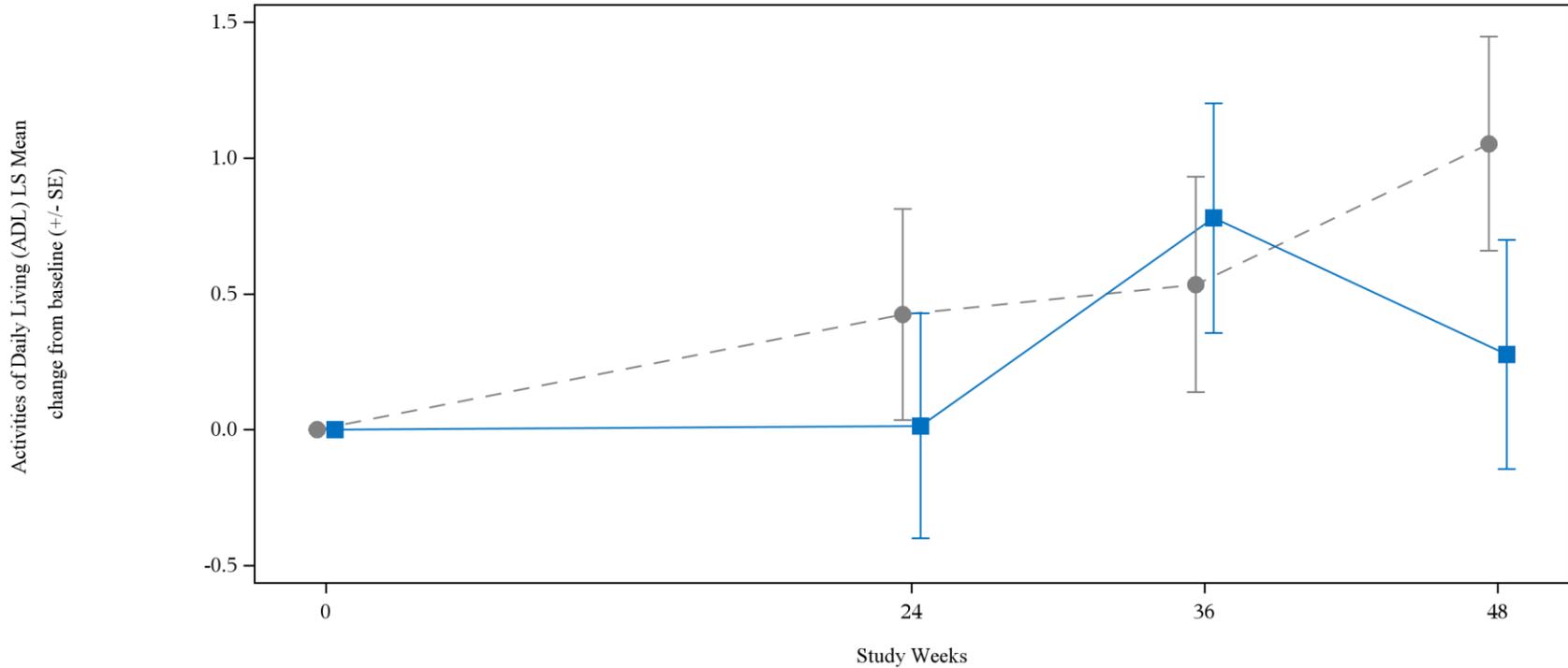
	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 36		
N	51	45
LS mean change from baseline	0.53	0.78
SE	0.396	0.422
95% CI	(-0.25, 1.32)	(-0.06, 1.62)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.24
SE		0.584
95% CI		(-0.92, 1.41)
p-value		0.6769
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.08
95% CI		(-0.32, 0.48)
Week 48		
N	51	44
LS mean change from baseline	1.05	0.28
SE	0.393	0.421
95% CI	(0.27, 1.84)	(-0.56, 1.12)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.78
SE		0.582
95% CI		(-1.93, 0.38)
p-value		0.1865
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.27
95% CI		(-0.67, 0.14)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Source: biib141/valueaccess/ammog/t-adl-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 08DEC2023

MOXie Part 2: Line Plot of Activities of Daily Living (ADL) LS Mean Change from Baseline +/- SE up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 1



	0	24	36	48
Placebo n=	52	51	51	51
Omaveloxolone 150 mg n=	51	45	45	44

Source: biib141/valueaccess/amnog/f-adl-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 08DEC2023

Patientenberichteter Gesundheitszustand (PGI-C)

MOXie Part 2: Patient Global Impression of Change (PGI-C) LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from ANCOVA+MI Analysis - ITT Population

Page: 1 of 2

Visit Statistic	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 12		
Number of observations per imputation	52 (100)	50 (98.0)
Number of imputed values per imputation	0	0
LS mean change	3.66	3.72
SE	0.164	0.161
95% CI	(3.34, 3.99)	(3.40, 4.04)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.06
SE		0.177
95% CI		(-0.29, 0.41)
p-value		0.7338
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.07
95% CI		(-0.32, 0.45)
Week 24		
Number of observations per imputation	51 (98.1)	45 (88.2)
Number of imputed values per imputation	1 (1.9)	5 (9.8)
LS mean change	3.91	3.69
SE	0.200	0.205
95% CI	(3.51, 4.30)	(3.29, 4.09)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.21
SE		0.219
95% CI		(-0.64, 0.21)
p-value		0.3265
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.20
95% CI		(-0.60, 0.20)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the ANCOVA model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group.

Note 2: Multiple imputation including treatment, site, pes cavus status, postbaseline for the endpoint

Note 3: Subject 1949208 is not included in the analysis set due to missing assessments on week 12, 24, 36, 48.

Source: biib141/valueaccess/ammog/t-pgi-anc-mi.sas Data Tag: FINAL Run Date: 15DEC2023

MOXie Part 2: Patient Global Impression of Change (PGI-C) LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from ANCOVA+MI Analysis - ITT Population

Page: 2 of 2

Visit Statistic	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 36		
Number of observations per imputation	51 (98.1)	45 (88.2)
Number of imputed values per imputation	1 (1.9)	5 (9.8)
LS mean change	4.14	3.75
SE	0.209	0.211
95% CI	(3.73, 4.55)	(3.33, 4.16)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.39
SE		0.228
95% CI		(-0.84, 0.06)
p-value		0.0870
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.35
95% CI		(-0.75, 0.06)
Week 48		
Number of observations per imputation	51 (98.1)	44 (86.3)
Number of imputed values per imputation	1 (1.9)	6 (11.8)
LS mean change	4.47	3.91
SE	0.229	0.241
95% CI	(4.02, 4.92)	(3.44, 4.38)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.56
SE		0.254
95% CI		(-1.06, -0.06)
p-value		0.0282
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.45
95% CI		(-0.86, -0.04)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the ANCOVA model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group.

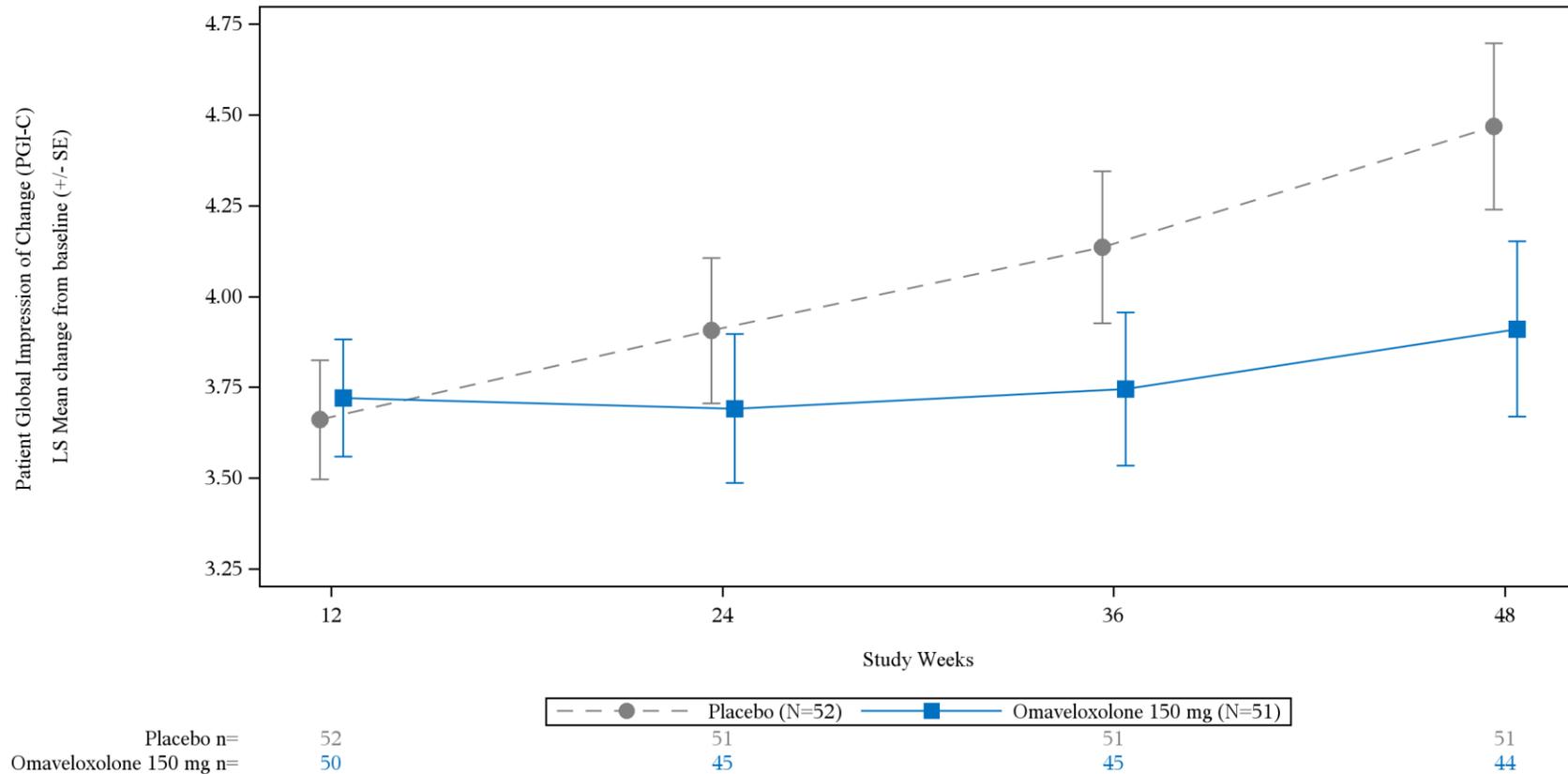
Note 2: Multiple imputation including treatment, site, pes cavus status, postbaseline for the endpoint

Note 3: Subject 1949208 is not included in the analysis set due to missing assessments on week 12, 24, 36, 48.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-pgi-anc-mi.sas Data Tag: FINAL Run Date: 15DEC2023

MOXie Part 2: Line Plot of Patient Global Impression of Change (PGI-C) LS Mean Change from Baseline +/- SE up to Week 48 by Visit from ANCOVA+MI Analysis - ITT Population

Page: 1 of 1



Source: biib141/valueaccess/ammog/f-pgi-anc-mi.sas Data Tag: FINAL Run Date: 14DEC2023

Klinisch erhobener Gesundheitszustand (CGI-C)

MOXie Part 2: Clinical Global Impression of Change (CGI-C) LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from ANCOVA+MI Analysis - ITT Population

Page: 1 of 2

Visit Statistic	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 12		
Number of observations per imputation	52 (100)	50 (98.0)
Number of imputed values per imputation	0	0
LS mean change	3.71	3.87
SE	0.154	0.151
95% CI	(3.41, 4.02)	(3.57, 4.17)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.15
SE		0.166
95% CI		(-0.18, 0.48)
p-value		0.3618
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.18
95% CI		(-0.21, 0.57)
Week 24		
Number of observations per imputation	51 (98.1)	45 (88.2)
Number of imputed values per imputation	1 (1.9)	5 (9.8)
LS mean change	3.94	3.73
SE	0.152	0.154
95% CI	(3.64, 4.24)	(3.43, 4.03)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.21
SE		0.166
95% CI		(-0.53, 0.12)
p-value		0.2091
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.25
95% CI		(-0.66, 0.15)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the ANCOVA model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group.

Note 2: Multiple imputation including treatment, site, pes cavus status, postbaseline for the endpoint

Note 3: Subject 1949208 is not included in the analysis set due to missing assessments on week 12, 24, 36, 48.

Source: biib141/valueaccess/ammog/t-cgi-anc-mi.sas Data Tag: FINAL Run Date: 15DEC2023

MOXie Part 2: Clinical Global Impression of Change (CGI-C) LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from ANCOVA+MI Analysis - ITT Population

Page: 2 of 2

Visit Statistic	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 36		
Number of observations per imputation	51 (98.1)	45 (88.2)
Number of imputed values per imputation	1 (1.9)	5 (9.8)
LS mean change	4.08	3.87
SE	0.157	0.157
95% CI	(3.77, 4.39)	(3.56, 4.18)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.21
SE		0.170
95% CI		(-0.55, 0.12)
p-value		0.2080
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.26
95% CI		(-0.66, 0.15)
Week 48		
Number of observations per imputation	50 (96.2)	44 (86.3)
Number of imputed values per imputation	2 (3.8)	6 (11.8)
LS mean change	4.18	3.90
SE	0.177	0.175
95% CI	(3.84, 4.53)	(3.56, 4.25)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.28
SE		0.187
95% CI		(-0.65, 0.09)
p-value		0.1328
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.31
95% CI		(-0.72, 0.10)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the ANCOVA model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group.

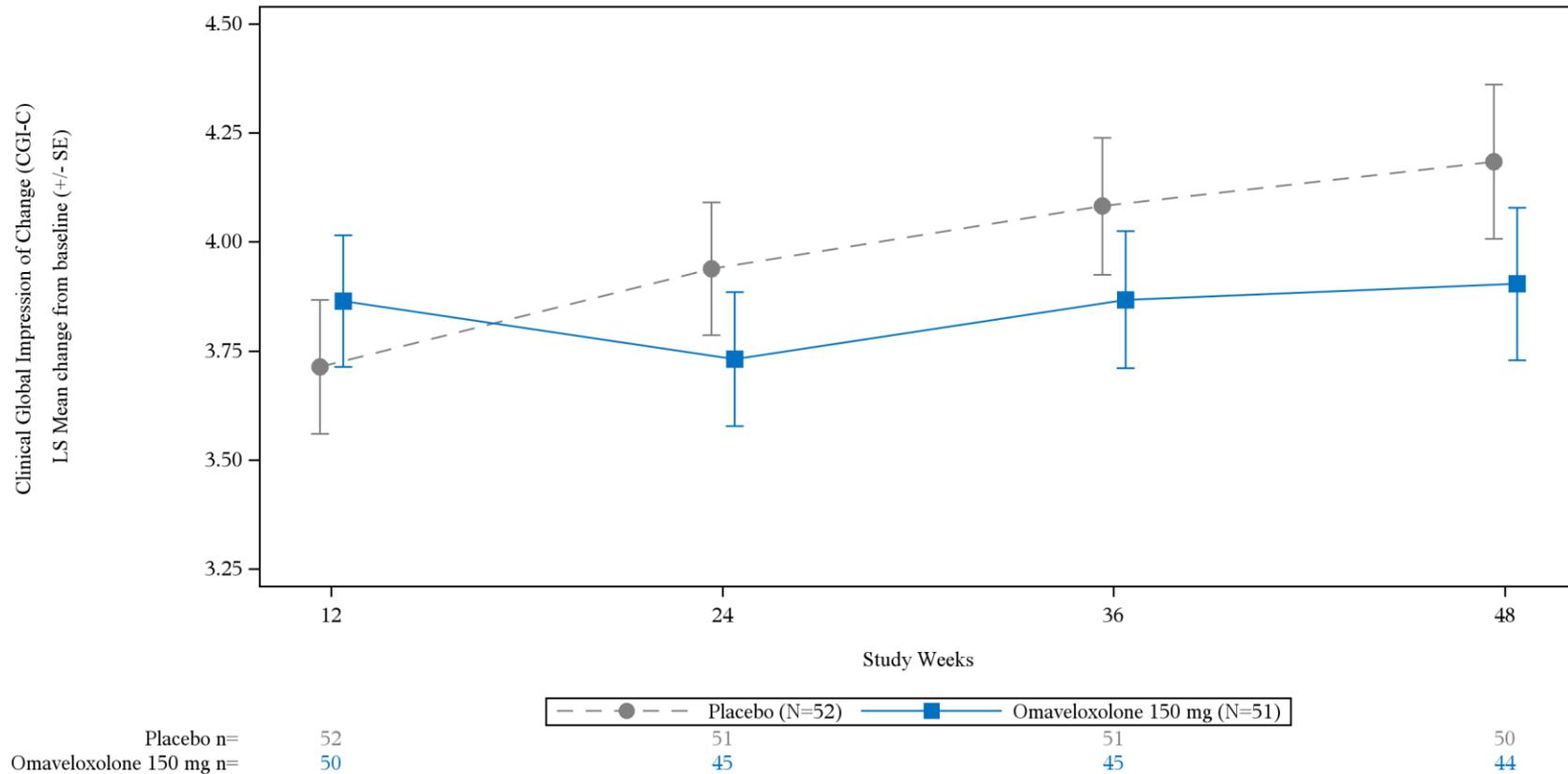
Note 2: Multiple imputation including treatment, site, pes cavus status, postbaseline for the endpoint

Note 3: Subject 1949208 is not included in the analysis set due to missing assessments on week 12, 24, 36, 48.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-cgi-anc-mi.sas Data Tag: FINAL Run Date: 15DEC2023

MOXie Part 2: Line Plot of Clinical Global Impression of Change (CGI-C) LS Mean Change from Baseline +/- SE up to Week 48 by Visit from ANCOVA+MI Analysis - ITT Population

Page: 1 of 1



Source: biib141/valueaccess/ammog/f-cgi-anc-mi.sas Data Tag: FINAL Run Date: 14DEC2023

Feinmotorik der oberen Gliedmaßen (9-Hole Peg Test)

MOXie Part 2: Nine-Hole Peg Test (9-HPT) Reciprocal of Average Time (1/sec) Dominant Hand LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 2

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Baseline		
N	52	51
Mean score	0.0227	0.0229
SD	0.00758	0.00770
Week 24		
N	50	45
LS mean change from baseline	-0.0003	-0.0003
SE	0.00040	0.00042
95% CI	(-0.0011, 0.0005)	(-0.0011, 0.0005)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.0000
SE		0.00058
95% CI		(-0.0011, 0.0012)
p-value		0.9837
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.0041
95% CI		(-0.3986, 0.4069)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-9pht-mmrn.sas:t-9pht-mmrn-dh.rtf Data Tag: FINAL Run Date: 18DEC2023

MOXie Part 2: Nine-Hole Peg Test (9-HPT) Reciprocal of Average Time (1/sec) Dominant Hand LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 2 of 2

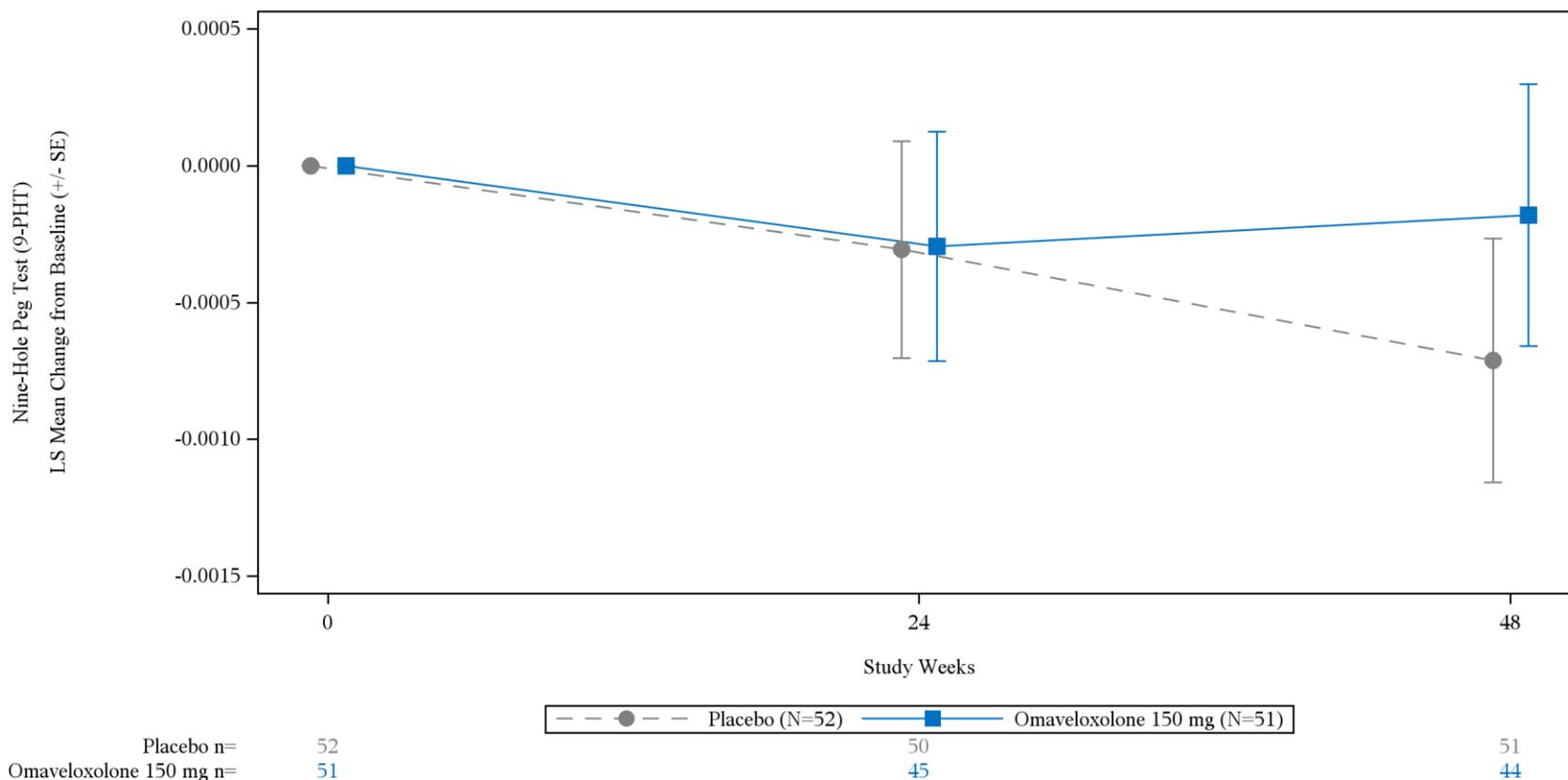
	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 48		
N	51	44
LS mean change from baseline	-0.0007	-0.0002
SE	0.00045	0.00048
95% CI	(-0.0016, 0.0002)	(-0.0011, 0.0008)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.0005
SE		0.00066
95% CI		(-0.0008, 0.0018)
p-value		0.4223
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.1623
95% CI		(-0.2417, 0.5662)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-9pht-mmrm.sas:t-9pht-mmrm-dh.rtf Data Tag: FINAL Run Date: 18DEC2023

MOXie Part 2: Line Plot of Nine-Hole Peg Test (9-HPT) Reciprocal of Average Time (1/sec) Dominant Hand LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 1



Source: biib141/valueaccess/amnog/f-9pht-mmrm.sas:f-9pht-mmrm-dh.rtf Data Tag: FINAL Run Date: 18DEC2023

MOXie Part 2: Nine-Hole Peg Test (9-HPT) Reciprocal of Average Time (1/sec) Non-Dominant Hand LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 2

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Baseline		
N	52	51
Mean score	0.0204	0.0205
SD	0.00699	0.00797
Week 24		
N	51	45
LS mean change from baseline	-0.0007	-0.0014
SE	0.00048	0.00051
95% CI	(-0.0016, 0.0003)	(-0.0024, -0.0004)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.0007
SE		0.00071
95% CI		(-0.0021, 0.0007)
p-value		0.2974
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.2096
95% CI		(-0.6116, 0.1923)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Source: biib141/valueaccess/ammog/t-9pht-mmrm.sas:t-9pht-mmrm-ndh.rtf Data Tag: FINAL Run Date: 18DEC2023

MOXie Part 2: Nine-Hole Peg Test (9-HPT) Reciprocal of Average Time (1/sec) Non-Dominant Hand LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 2 of 2

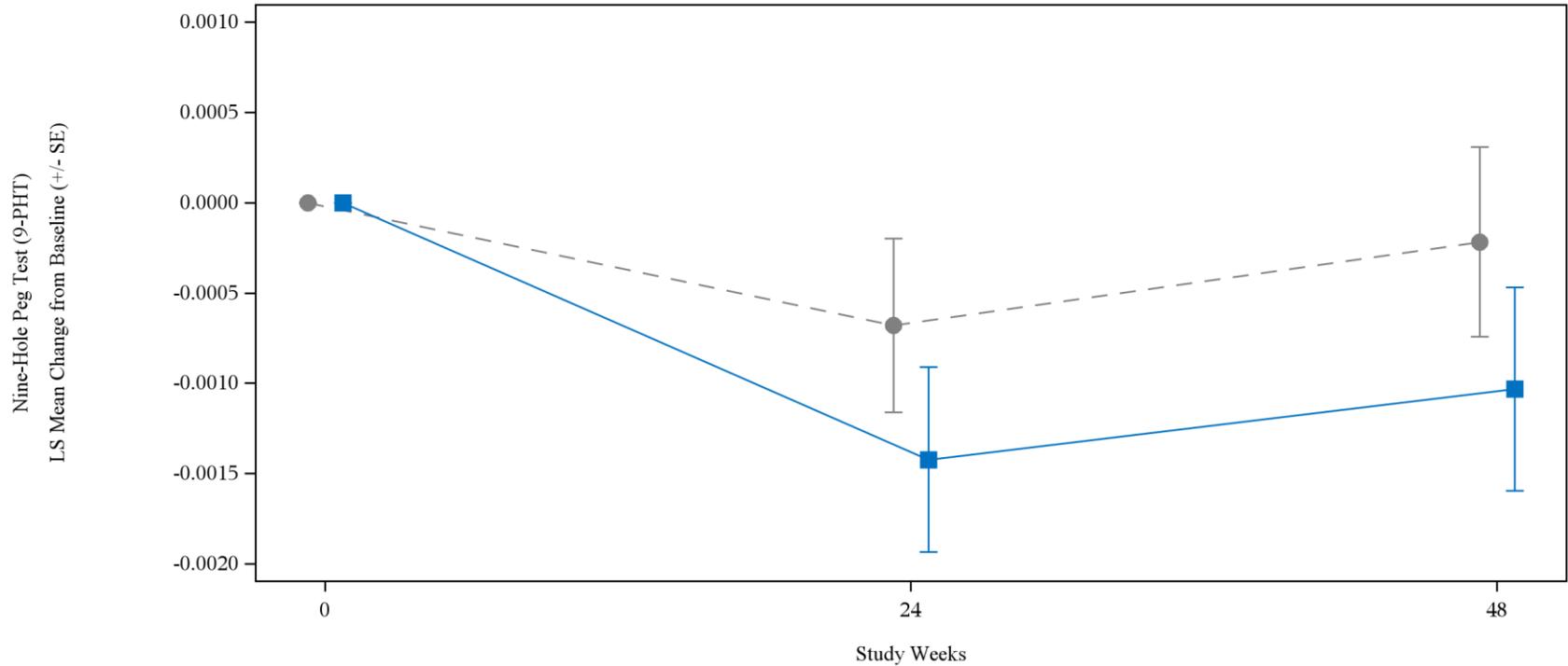
	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 48		
N	51	44
LS mean change from baseline	-0.0002	-0.0010
SE	0.00053	0.00056
95% CI	(-0.0013, 0.0008)	(-0.0022, 0.0001)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.0008
SE		0.00078
95% CI		(-0.0024, 0.0007)
p-value		0.2976
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.2108
95% CI		(-0.6152, 0.1936)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-9pht-mmrm.sas:t-9pht-mmrm-ndh.rtf Data Tag: FINAL Run Date: 18DEC2023

MOXie Part 2: Line Plot of Nine-Hole Peg Test (9-HPT) Reciprocal of Average Time (1/sec) Non-Dominant Hand LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 1



	0	24	48
Placebo n=	52	51	51
Omaveloxolone 150 mg n=	51	45	44

Source: biib141/valueaccess/amnog/f-9pht-mmrn.sas:f-9pht-mmrn-ndh.rtf Data Tag: FINAL Run Date: 18DEC2023

Beinfunktion (25-Foot Timed Walk Test)

MOXie Part 2: Timed 25-Foot Walk Test (T25-FWT) LS Mean Change from Baseline of Reciprocal of Average Walk Time (1/sec) up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 2

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Baseline		
N	47	45
Mean score	0.14	0.13
SD	0.063	0.067
Week 24		
N	44	39
LS mean change from baseline	-0.01	0.00
SE	0.004	0.004
95% CI	(-0.02, 0.00)	(-0.01, 0.00)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.01
SE		0.006
95% CI		(0.00, 0.02)
p-value		0.2028
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.28
95% CI		(-0.16, 0.71)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-ftwk-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 18DEC2023

MOXie Part 2: Timed 25-Foot Walk Test (T25-FWT) LS Mean Change from Baseline of Reciprocal of Average Walk Time (1/sec) up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 2 of 2

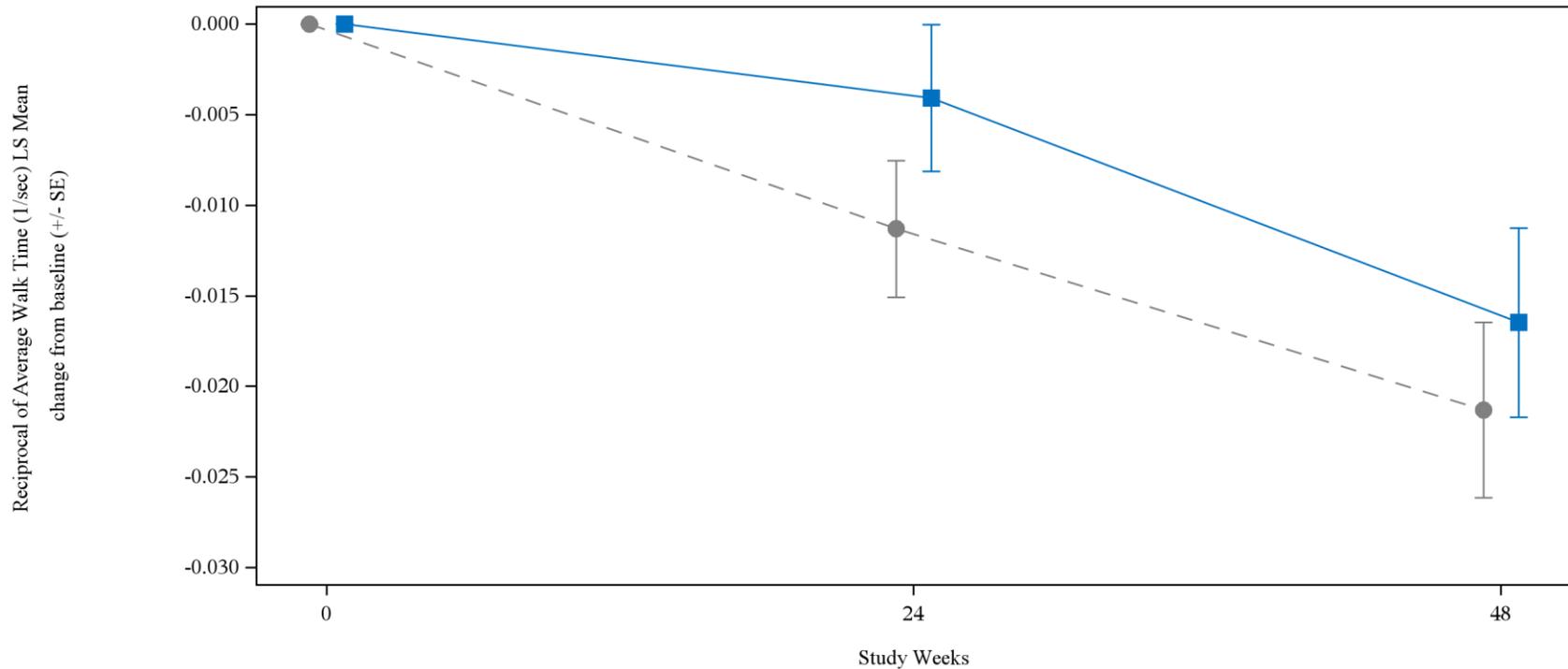
	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 48		
N	43	37
LS mean change from baseline	-0.02	-0.02
SE	0.005	0.005
95% CI	(-0.03, -0.01)	(-0.03, -0.01)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.00
SE		0.007
95% CI		(-0.01, 0.02)
p-value		0.5042
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.15
95% CI		(-0.29, 0.59)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-ftwk-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 18DEC2023

MOXie Part 2: Line Plot of Timed 25-Foot Walk Test (T25-FWT) LS Mean Change from Baseline of Reciprocal of Average Walk Time (1/sec) up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 1



	0	24	48
Placebo n=	47	44	43
Omaveloxolone 150 mg n=	45	39	37

Source: biib141/valueaccess/ammog/f-ftwk-mmr.sas Data Tag: FINAL Run Date: 18DEC2023

MOXie part 2+OLE: Timed 25-Foot Walk Test (T25-FWT) LS Mean Change From Baseline of Reciprocal of Average Walk Time (1/sec) up to Extension Week 144 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 5

	Delayed-Start Omaveloxolone (N=52)	Early-Start Omaveloxolone (N=51)
Initial Study Baseline		
N	47	45
Mean score	0.14	0.13
SD	0.063	0.067
Week 24		
N	44	39
LS mean change from baseline	-0.01	0.00
SE	0.005	0.005
95% CI	(-0.02, 0.00)	(-0.02, 0.01)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.01
SE		0.007
95% CI		(0.00, 0.02)
p-value		0.1866
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.29
95% CI		(-0.15, 0.72)

Note 1: LS Mean and Hedges'g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: The MMRM model uses a Toeplitz covariance structure.

Source: biib141/valueaccess/ammog/t-ftwk-mmrm-ol.sas Data Cutoff: 24MAR2022 Run Date: 19DEC2023

MOXie part 2+OLE: Timed 25-Foot Walk Test (T25-FWT) LS Mean Change From Baseline of Reciprocal of Average Walk Time (1/sec) up to Extension Week 144 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 2 of 5

	Delayed-Start Omaveloxolone (N=52)	Early-Start Omaveloxolone (N=51)
Week 48		
N	43	37
LS mean change from baseline	-0.02	-0.02
SE	0.005	0.005
95% CI	(-0.03, -0.01)	(-0.03, -0.01)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.01
SE		0.008
95% CI		(-0.01, 0.02)
p-value		0.3211
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.22
95% CI		(-0.22, 0.66)
Extension Baseline		
N	41	36
LS mean change from baseline	-0.03	-0.02
SE	0.005	0.006
95% CI	(-0.04, -0.02)	(-0.03, 0.00)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.01
SE		0.008
95% CI		(0.00, 0.03)
p-value		0.1553
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.32
95% CI		(-0.13, 0.77)

Note 1: LS Mean and Hedges'g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: The MMRM model uses a Toeplitz covariance structure.

Source: biib141/valueaccess/ammog/t-ftwk-mmrm-ol.sas Data Cutoff: 24MAR2022 Run Date: 19DEC2023

MOXie part 2+OLE: Timed 25-Foot Walk Test (T25-FWT) LS Mean Change From Baseline of Reciprocal of Average Walk Time (1/sec) up to Extension Week 144 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 3 of 5

	Delayed-Start Omaveloxolone (N=52)	Early-Start Omaveloxolone (N=51)
Extension Week 24		
N	31	27
LS mean change from baseline	-0.03	-0.03
SE	0.005	0.006
95% CI	(-0.04, -0.02)	(-0.04, -0.02)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.00
SE		0.008
95% CI		(-0.01, 0.02)
p-value		0.5471
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.16
95% CI		(-0.36, 0.67)
Extension Week 48		
N	25	20
LS mean change from baseline	-0.04	-0.03
SE	0.006	0.006
95% CI	(-0.05, -0.03)	(-0.04, -0.02)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.01
SE		0.009
95% CI		(-0.01, 0.03)
p-value		0.3161
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.29
95% CI		(-0.30, 0.89)

Note 1: LS Mean and Hedges'g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: The MMRM model uses a Toeplitz covariance structure.

Source: biib141/valueaccess/ammog/t-ftwk-mmrm-ol.sas Data Cutoff: 24MAR2022 Run Date: 19DEC2023

MOXie part 2+OLE: Timed 25-Foot Walk Test (T25-FWT) LS Mean Change From Baseline of Reciprocal of Average Walk Time (1/sec) up to Extension Week 144 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 4 of 5

	Delayed-Start Omaveloxolone (N=52)	Early-Start Omaveloxolone (N=51)
Extension Week 72		
N	17	15
LS mean change from baseline	-0.03	-0.03
SE	0.007	0.007
95% CI	(-0.04, -0.02)	(-0.04, -0.01)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.00
SE		0.010
95% CI		(-0.02, 0.02)
p-value		0.7624
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.10
95% CI		(-0.59, 0.80)
Extension Week 96		
N	12	20
LS mean change from baseline	-0.04	-0.04
SE	0.007	0.007
95% CI	(-0.05, -0.02)	(-0.05, -0.03)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.00
SE		0.010
95% CI		(-0.02, 0.02)
p-value		0.9800
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.01
95% CI		(-0.71, 0.72)

Note 1: LS Mean and Hedges'g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: The MMRM model uses a Toeplitz covariance structure.

Source: biib141/valueaccess/ammog/t-ftwk-mmrn-ol.sas Data Cutoff: 24MAR2022 Run Date: 19DEC2023

MOXie part 2+OLE: Timed 25-Foot Walk Test (T25-FWT) LS Mean Change From Baseline of Reciprocal of Average Walk Time (1/sec) up to Extension Week 144 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 5 of 5

	Delayed-Start Omaveloxolone (N=52)	Early-Start Omaveloxolone (N=51)
Extension Week 120		
N	21	25
LS mean change from baseline	-0.04	-0.04
SE	0.007	0.006
95% CI	(-0.05, -0.02)	(-0.05, -0.03)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.00
SE		0.009
95% CI		(-0.02, 0.02)
p-value		0.7675
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.09
95% CI		(-0.67, 0.49)
Extension Week 144		
N	15	16
LS mean change from baseline	-0.04	-0.05
SE	0.008	0.008
95% CI	(-0.06, -0.03)	(-0.07, -0.04)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.01
SE		0.011
95% CI		(-0.03, 0.01)
p-value		0.4198
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.28
95% CI		(-0.99, 0.43)

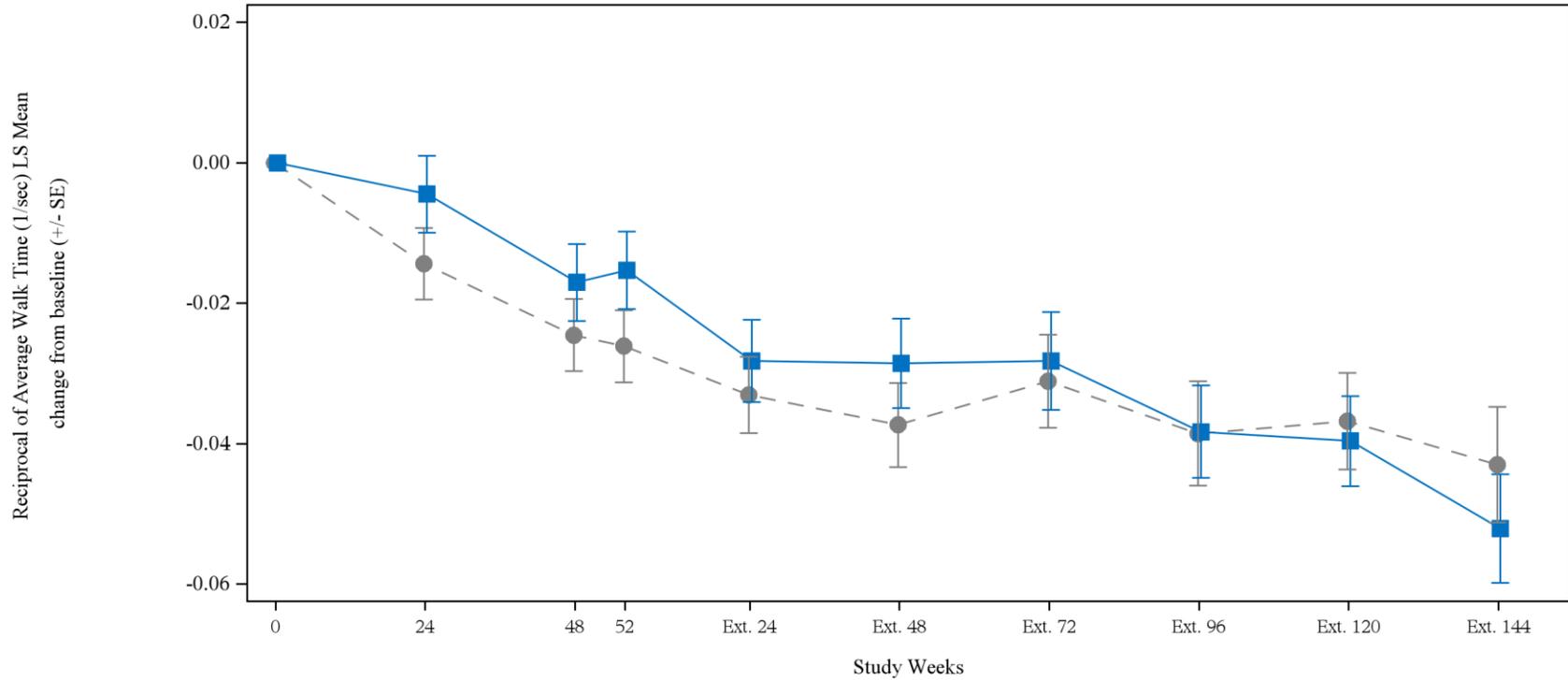
Note 1: LS Mean and Hedges'g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: The MMRM model uses a Toeplitz covariance structure.

Source: biib141/valueaccess/ammog/t-ftwk-mmrm-ol.sas Data Cutoff: 24MAR2022 Run Date: 19DEC2023

MOXie part 2+OLE: Line Plot of Timed 25-Foot Walk Test (T25-FWT) LS Mean Change from Baseline of Reciprocal of Average Walk Time (1/sec) up to Extension Week 144 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 1



	0	24	48	52	Ext. 24	Ext. 48	Ext. 72	Ext. 96	Ext. 120	Ext. 144
Delayed-Start Omaproloxone n=	47	44	43	41	31	25	17	12	21	15
Early-Start Omaproloxone n=	45	39	37	36	27	20	15	20	25	16

Source: biib141/valueaccess/amnog/f-ftwk-mmr-ol.sas Data Cutoff: 24MAR2022 Run Date: 19DEC2023

Maximale Belastbarkeit (Peak Work Maximal Exercise Test)

MOXie Part 2: Peak Work (Watt/kg) during Maximal Exercise Testing LS Mean Change From Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Baseline		
N	52	51
Mean score	1.23	1.09
SD	0.622	0.576
Week 4		
N	48	48
LS mean change from baseline	0.03	0.04
SE	0.023	0.023
95% CI	(-0.02, 0.07)	(-0.01, 0.09)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.01
SE		0.033
95% CI		(-0.05, 0.08)
p-value		0.7165
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.07
95% CI		(-0.33, 0.47)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-pwk-mmrm.sas Data Tag: FINAL Run Date: 12DEC2023

MOXie Part 2: Peak Work (Watt/kg) during Maximal Exercise Testing LS Mean Change From Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 2 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 12		
N	50	47
LS mean change from baseline	0.05	0.04
SE	0.028	0.029
95% CI	(-0.01, 0.10)	(-0.02, 0.09)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.01
SE		0.040
95% CI		(-0.09, 0.07)
p-value		0.7914
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.05
95% CI		(-0.45, 0.35)
Week 18		
N	51	46
LS mean change from baseline	0.07	0.07
SE	0.027	0.028
95% CI	(0.01, 0.12)	(0.01, 0.12)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.00
SE		0.039
95% CI		(-0.08, 0.08)
p-value		0.9596
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.01
95% CI		(-0.39, 0.41)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Source: biib141/valueaccess/ammog/t-pwk-mmrm.sas Data Tag: FINAL Run Date: 12DEC2023

MOXie Part 2: Peak Work (Watt/kg) during Maximal Exercise Testing LS Mean Change From Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 3 of 4

	Placebo (N=52)	Oma ve loxolone 150 mg (N=51)
Week 24		
N	51	45
LS mean change from baseline	0.05	0.05
SE	0.034	0.035
95% CI	(-0.02, 0.11)	(-0.02, 0.12)
LS mean difference (Oma ve loxolone-Placebo)		0.00
SE		0.049
95% CI		(-0.10, 0.10)
p-value		0.9782
Hedge's g standardized mean difference (Oma ve loxolone-Placebo)		-0.01
95% CI		(-0.41, 0.40)
Week 36		
N	51	41
LS mean change from baseline	0.05	0.06
SE	0.040	0.043
95% CI	(-0.03, 0.13)	(-0.02, 0.15)
LS mean difference (Oma ve loxolone-Placebo)		0.01
SE		0.059
95% CI		(-0.11, 0.12)
p-value		0.9039
Hedge's g standardized mean difference (Oma ve loxolone-Placebo)		0.02
95% CI		(-0.39, 0.44)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Source: biib141/valueaccess/ammog/t-pwk-mmrm.sas Data Tag: FINAL Run Date: 12DEC2023

MOXie Part 2: Peak Work (Watt/kg) during Maximal Exercise Testing LS Mean Change From Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 4 of 4

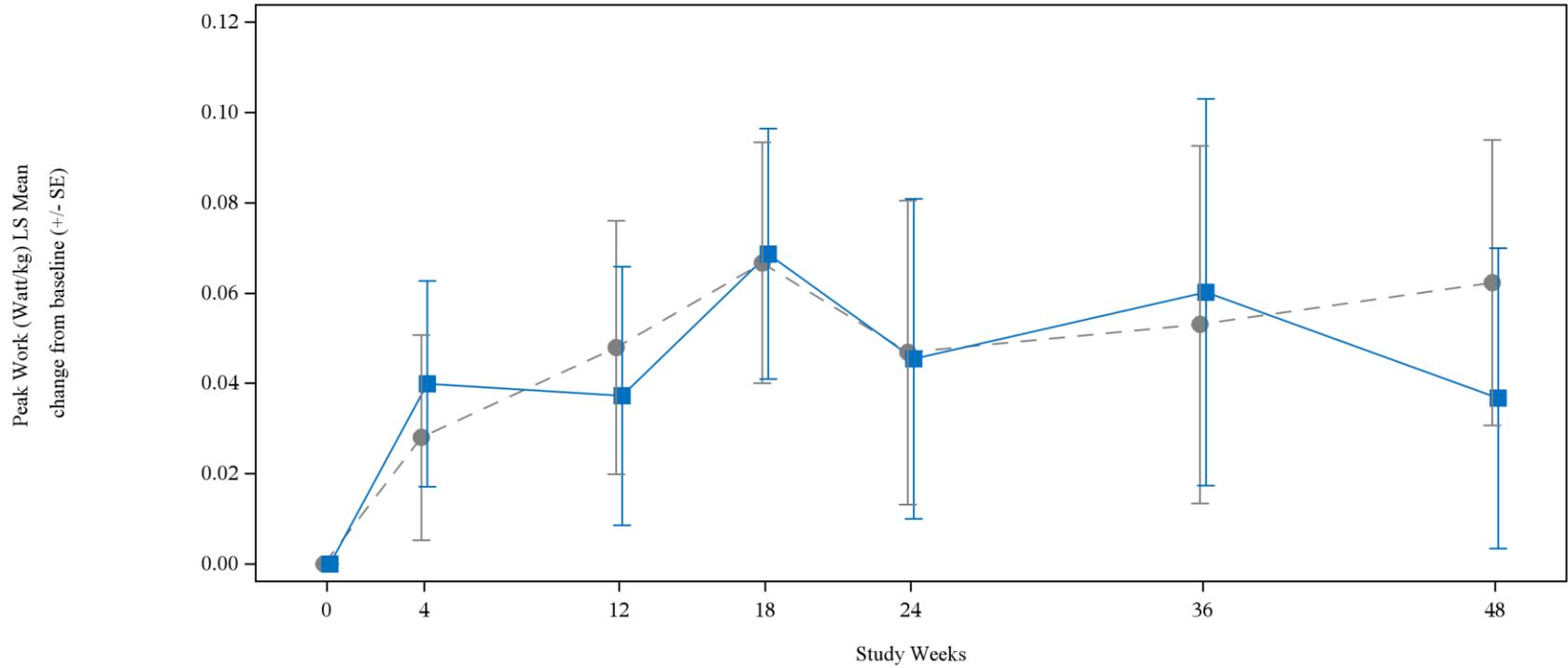
	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 48		
N	49	43
LS mean change from baseline	0.06	0.04
SE	0.032	0.033
95% CI	(0.00, 0.13)	(-0.03, 0.10)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.03
SE		0.046
95% CI		(-0.12, 0.07)
p-value		0.5823
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.11
95% CI		(-0.52, 0.30)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-pwk-mmrm.sas Data Tag: FINAL Run Date: 12DEC2023

MOXie Part 2: Line Plot of Peak Work (Watt/kg) during Maximal Exercise Testing LS Mean Change From Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 1



	0	4	12	18	24	36	48
Placebo n=	52	48	50	51	51	51	49
Omaveloxolone 150 mg n=	51	48	47	46	45	41	43

Source: biib141/valueaccess/amnog/f-pwk-mmrm.sas Data Tag: FINAL Run Date: 12DEC2023

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

MOXie Part 2: SF-36 Mental Component Summary (SF-36 MCS) LS Mean Change From Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 2

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Baseline		
N	52	51
Mean score	50.22	51.61
SD	9.224	9.715
Week 24		
N	51	45
LS mean change from baseline	-0.06	-0.89
SE	1.031	1.100
95% CI	(-2.11, 1.99)	(-3.08, 1.30)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.83
SE		1.523
95% CI		(-3.86, 2.19)
p-value		0.5856
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.11
95% CI		(-0.51, 0.29)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-sf36-mmrm.sas:t-sf36-mmrm-mcs.rtf Data Tag: FINAL Run Date: 08DEC2023

MOXie Part 2: SF-36 Mental Component Summary (SF-36 MCS) LS Mean Change From Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 2 of 2

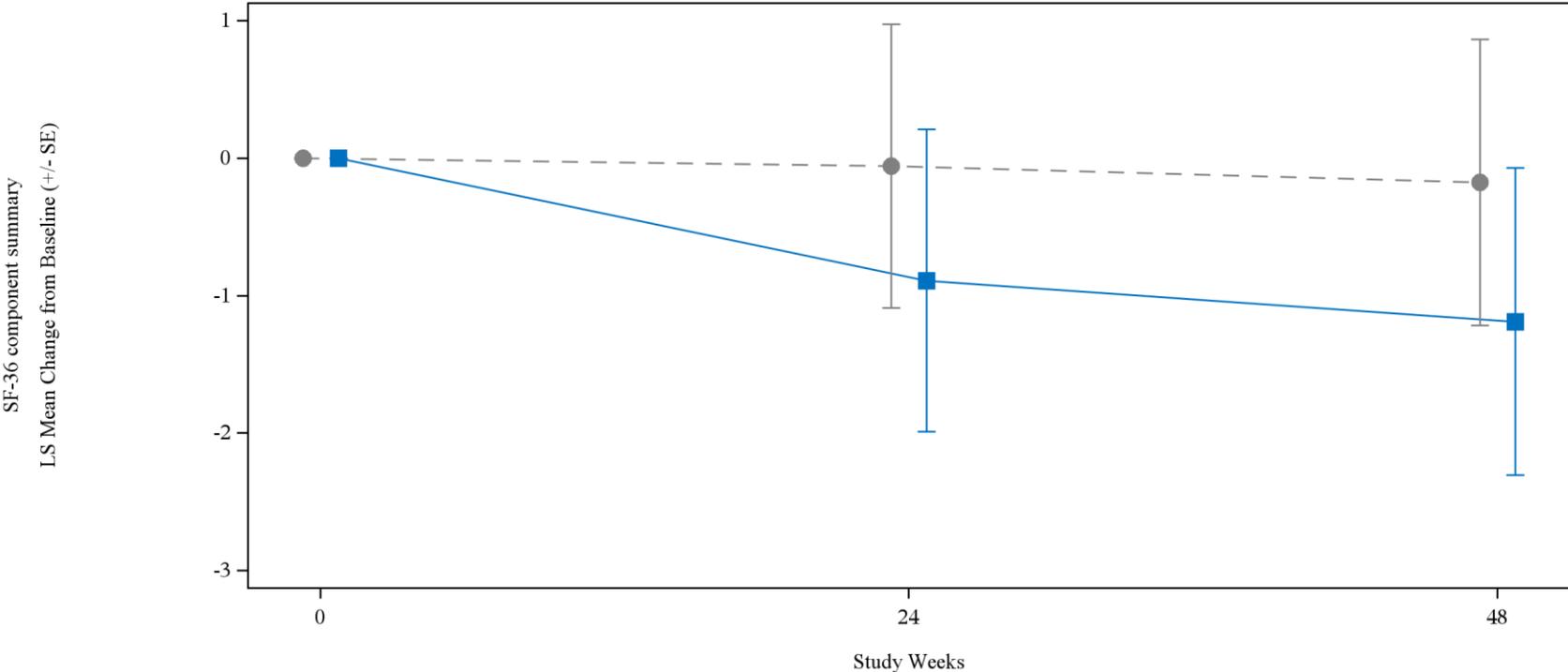
	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 48		
N	51	44
LS mean change from baseline	-0.18	-1.19
SE	1.039	1.118
95% CI	(-2.24, 1.89)	(-3.41, 1.03)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-1.01
SE		1.542
95% CI		(-4.08, 2.05)
p-value		0.5132
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.13
95% CI		(-0.54, 0.27)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-sf36-mmrm.sas:t-sf36-mmrm-mcs.rtf Data Tag: FINAL Run Date: 08DEC2023

MOXie Part 2: Line Plot of SF-36 Mental Component Summary (SF-36 MCS) LS Mean Change From Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 1



	52	51	51
Placebo n=	52	51	51
Omaveloxolone 150 mg n=	51	45	44

Source: biib141/valueaccess/amnog/f-sf36-mmrm.sas:f-sf36-mmrm-mcs.rtf Data Tag: FINAL Run Date: 08DEC2023

MOXie Part 2: SF-36 Physical Component Summary (SF-36 PCS) LS Mean Change From Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 2

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Baseline		
N	52	51
Mean score	39.62	36.76
SD	8.323	8.207
Week 24		
N	51	45
LS mean change from baseline	-0.80	-0.13
SE	0.736	0.786
95% CI	(-2.27, 0.66)	(-1.69, 1.43)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.67
SE		1.092
95% CI		(-1.50, 2.84)
p-value		0.5399
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.12
95% CI		(-0.28, 0.52)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-sf36-mmrmsas:t-sf36-mmrms-pcs.rtf Data Tag: FINAL Run Date: 08DEC2023

MOXie Part 2: SF-36 Physical Component Summary (SF-36 PCS) LS Mean Change From Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 2 of 2

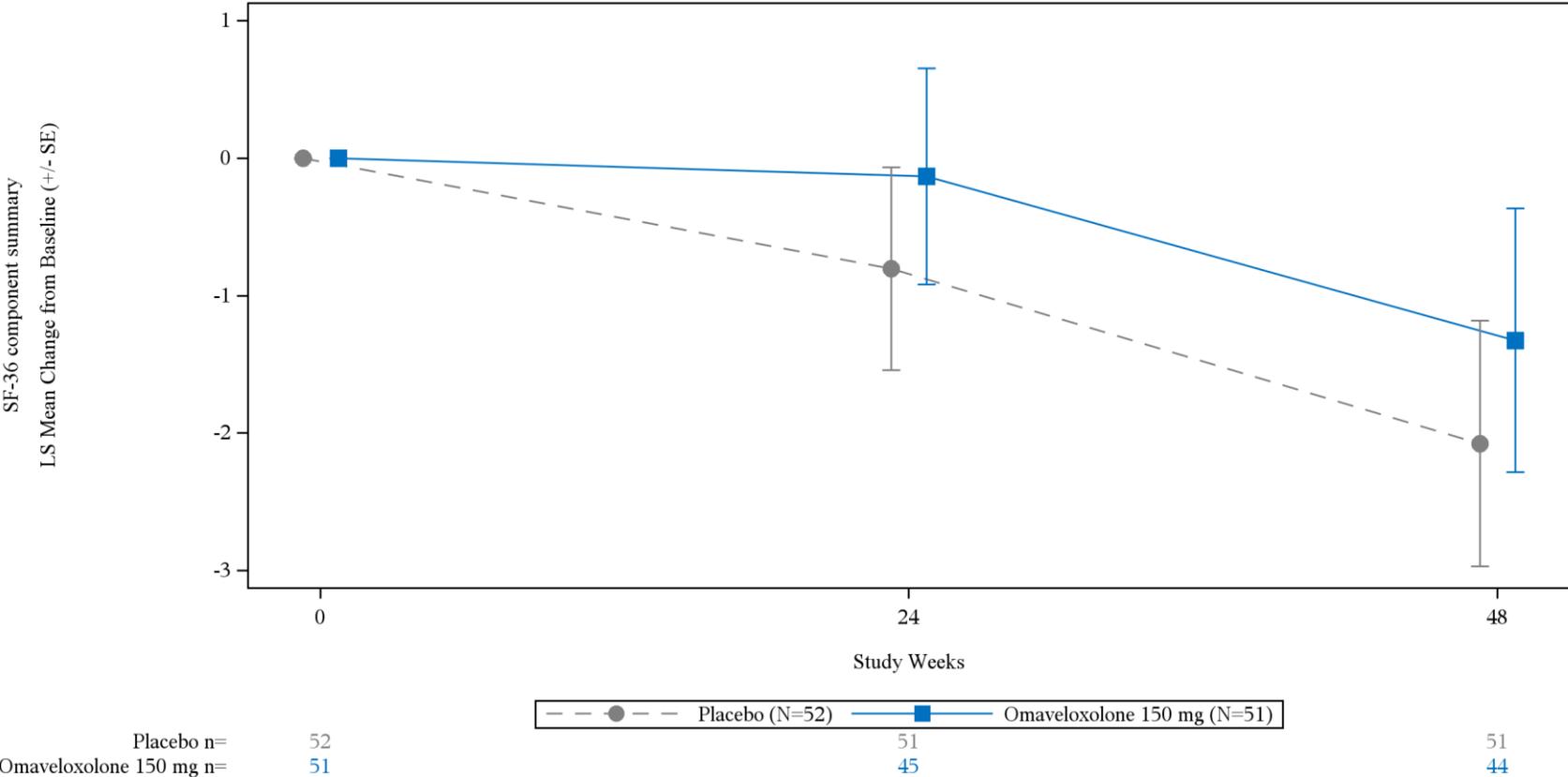
	Placebo (N=52)	Oxycodone 150 mg (N=51)
Week 48		
N	51	44
LS mean change from baseline	-2.08	-1.33
SE	0.893	0.960
95% CI	(-3.85, -0.30)	(-3.23, 0.58)
LS mean difference (Oxycodone-Placebo)		0.75
SE		1.326
95% CI		(-1.89, 3.39)
p-value		0.5726
Hedge's g standardized mean difference (Oxycodone-Placebo)		0.11
95% CI		(-0.29, 0.52)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Source: biib141/valueaccess/amnog/t-sf36-mmrm.sas:t-sf36-mmrm-pcs.rtf Data Tag: FINAL Run Date: 08DEC2023

MOXie Part 2: Line Plot of SF-36 Physical Component Summary (SF-36 PCS) LS Mean Change From Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 1



Placebo n= 52
 Omaveloxolone 150 mg n= 51

---●--- Placebo (N=52) —■— Omaveloxolone 150 mg (N=51)

51
 45
 51
 44

Source: biib141/valueaccess/amnog/f-sf36-mmrm.sas:f-sf36-mmrm-pcs.rtf Data Tag: FINAL Run Date: 08DEC2023

Anhang 4-H: Korrigierte Daten der Verlaufswerte und Responderanalysen der mFARS

Während der MOXie Teil 2 und MOXie OLE wurde in einem Studienzentrum ein Dateneingabefehler bei der Erhebung der mFARS innerhalb des Abschnitts E „Upright Stability“ in den Unterabschnitten 2a, 2b, 3a und 3b festgestellt. Die folgenden Tabellen stellen die Berechnungen der Verlaufswerte und Responderanalysen auf Basis der korrigierten Datenerhebungen dar. Die Ergebnisse sind der Vollständigkeit halber ergänzend dargestellt. Es liegen keine relevanten Unterschiede zu den im Hauptteil dargestellten Analysen vor.

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Baseline		
N	52	51
Mean score	37.94	40.85
SD	10.766	10.148
Week 4		
N	52	50
LS mean change from baseline	-1.10	-1.66
SE	0.506	0.517
95% CI	(-2.11, -0.10)	(-2.69, -0.63)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.55
SE		0.733
95% CI		(-2.01, 0.90)
p-value		0.4525
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.15
95% CI		(-0.54, 0.24)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: The analyses were re-run with data entry corrected in Section E Upright Stability subparts 2.a, 2.b, 3.a, and 3.b of mFARS assessment at Site 1875.

Source: biib141/valueaccess/amnog_correct/t-mfars-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 29JAN2024

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 2 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 12		
N	52	50
LS mean change from baseline	-1.58	-1.10
SE	0.564	0.577
95% CI	(-2.70, -0.46)	(-2.25, 0.04)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.48
SE		0.817
95% CI		(-1.15, 2.10)
p-value		0.5602
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.11
95% CI		(-0.28, 0.50)
Week 18		
N	51	47
LS mean change from baseline	-1.03	-1.65
SE	0.612	0.633
95% CI	(-2.24, 0.19)	(-2.90, -0.39)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.62
SE		0.890
95% CI		(-2.39, 1.15)
p-value		0.4890
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.14
95% CI		(-0.53, 0.26)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: The analyses were re-run with data entry corrected in Section E Upright Stability subparts 2.a, 2.b, 3.a, and 3.b of mFARS assessment at Site 1875.

Source: biib141/valueaccess/amnog_correct/t-mfars-mmrm.sas Data Tag: FINAL Run Date: 29JAN2024

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 3 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 24		
N	51	45
LS mean change from baseline	-0.73	-1.53
SE	0.602	0.634
95% CI	(-1.92, 0.47)	(-2.79, -0.27)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.81
SE		0.883
95% CI		(-2.56, 0.95)
p-value		0.3636
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.18
95% CI		(-0.58, 0.22)
Week 36		
N	51	44
LS mean change from baseline	-0.15	-1.19
SE	0.673	0.715
95% CI	(-1.49, 1.19)	(-2.61, 0.23)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-1.04
SE		0.991
95% CI		(-3.01, 0.93)
p-value		0.2989
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.21
95% CI		(-0.61, 0.19)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: The analyses were re-run with data entry corrected in Section E Upright Stability subparts 2.a, 2.b, 3.a, and 3.b of mFARS assessment at Site 1875.

Source: biib141/valueaccess/amnog_correct/t-mfars-mmrm.sas Data Tag: FINAL Run Date: 29JAN2024

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 4 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 48		
N	50	42
LS mean change from baseline	0.84	-1.10
SE	0.605	0.647
95% CI	(-0.36, 2.04)	(-2.38, 0.19)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-1.94
SE		0.894
95% CI		(-3.71, -0.16)
p-value		0.0331
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.44
95% CI		(-0.86, -0.03)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: The analyses were re-run with data entry corrected in Section E Upright Stability subparts 2.a, 2.b, 3.a, and 3.b of mFARS assessment at Site 1875.

Source: biib141/valueaccess/amnog_correct/t-mfars-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 29JAN2024

MOXie part 2+OLE: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Extension Week 144 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 7

	Delayed-Start Omaveloxolone (N=52)	Early-Start Omaveloxolone (N=51)
Initial Study Baseline		
N	52	51
Mean score	37.94	40.85
SD	10.766	10.148
Week 4		
N	52	50
LS mean change from baseline	-1.18	-1.58
SE	0.709	0.724
95% CI	(-2.57, 0.22)	(-3.00, -0.15)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.40
SE		1.024
95% CI		(-2.42, 1.62)
p-value		0.6965
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.08
95% CI		(-0.46, 0.31)

Note 1: LS Mean and Hedges'g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: The MMRM model uses a Toeplitz covariance structure.

Note 3: The analyses were re-run with data entry corrected in Section E Upright Stability subparts 2.a, 2.b, 3.a, and 3.b of mFARS assessment at Site 1875.

Source: biib141/valueaccess/amnog4_correct/t-mfars-mmrm-ol.sas Data Cutoff: 24MAR2022 Run Date: 29JAN2024

MOXie part 2+OLE: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Extension Week 144 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 2 of 7

	Delayed-Start Omaveloxolone (N=52)	Early-Start Omaveloxolone (N=51)
Week 12		
N	52	50
LS mean change from baseline	-1.66	-1.03
SE	0.709	0.724
95% CI	(-3.06, -0.26)	(-2.46, 0.40)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.63
SE		1.024
95% CI		(-1.39, 2.65)
p-value		0.5383
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.12
95% CI		(-0.27, 0.51)
Week 18		
N	51	47
LS mean change from baseline	-1.11	-1.60
SE	0.713	0.735
95% CI	(-2.51, 0.30)	(-3.05, -0.15)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.50
SE		1.034
95% CI		(-2.53, 1.54)
p-value		0.6322
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.10
95% CI		(-0.49, 0.30)

Note 1: LS Mean and Hedges'g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: The MMRM model uses a Toeplitz covariance structure.

Note 3: The analyses were re-run with data entry corrected in Section E Upright Stability subparts 2.a, 2.b, 3.a, and 3.b of mFARS assessment at Site 1875.

Source: biib141/valueaccess/amnog4_correct/t-mfars-mmrm-ol.sas Data Cutoff: 24MAR2022 Run Date: 29JAN2024

MOXie part 2+OLE: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Extension Week 144 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 3 of 7

	Delayed-Start Omaveloxolone (N=52)	Early-Start Omaveloxolone (N=51)
Week 24		
N	51	45
LS mean change from baseline	-0.81	-1.48
SE	0.713	0.744
95% CI	(-2.22, 0.59)	(-2.94, -0.01)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.66
SE		1.041
95% CI		(-2.71, 1.38)
p-value		0.5238
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.13
95% CI		(-0.53, 0.27)
Week 36		
N	51	44
LS mean change from baseline	-0.22	-1.13
SE	0.714	0.751
95% CI	(-1.63, 1.18)	(-2.61, 0.35)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.90
SE		1.047
95% CI		(-2.97, 1.16)
p-value		0.3883
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.18
95% CI		(-0.58, 0.23)

Note 1: LS Mean and Hedges'g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: The MMRM model uses a Toeplitz covariance structure.

Note 3: The analyses were re-run with data entry corrected in Section E Upright Stability subparts 2.a, 2.b, 3.a, and 3.b of mFARS assessment at Site 1875.

Source: biib141/valueaccess/amnog4_correct/t-mfars-mmrm-ol.sas Data Cutoff: 24MAR2022 Run Date: 29JAN2024

MOXie part 2+OLE: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Extension Week 144 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 4 of 7

	Delayed-Start Omaveloxolone (N=52)	Early-Start Omaveloxolone (N=51)
Week 48		
N	50	42
LS mean change from baseline	0.79	-1.03
SE	0.717	0.761
95% CI	(-0.62, 2.20)	(-2.53, 0.47)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-1.82
SE		1.055
95% CI		(-3.90, 0.26)
p-value		0.0858
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.36
95% CI		(-0.77, 0.06)
Extension Baseline		
N	49	43
LS mean change from baseline	1.08	0.21
SE	0.720	0.762
95% CI	(-0.34, 2.50)	(-1.29, 1.71)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.87
SE		1.058
95% CI		(-2.96, 1.21)
p-value		0.4101
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.17
95% CI		(-0.58, 0.24)

Note 1: LS Mean and Hedges'g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: The MMRM model uses a Toeplitz covariance structure.

Note 3: The analyses were re-run with data entry corrected in Section E Upright Stability subparts 2.a, 2.b, 3.a, and 3.b of mFARS assessment at Site 1875.

Source: biib141/valueaccess/amnog4_correct/t-mfars-mmrm-ol.sas Data Cutoff: 24MAR2022 Run Date: 29JAN2024

MOXie part 2+OLE: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Extension Week 144 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 5 of 7

	Delayed-Start Omaveloxolone (N=52)	Early-Start Omaveloxolone (N=51)
Extension Week 24		
N	37	36
LS mean change from baseline	0.19	0.27
SE	0.771	0.799
95% CI	(-1.32, 1.71)	(-1.30, 1.84)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.07
SE		1.122
95% CI		(-2.13, 2.28)
p-value		0.9485
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.01
95% CI		(-0.44, 0.47)
Extension Week 48		
N	29	26
LS mean change from baseline	0.75	1.89
SE	0.837	0.868
95% CI	(-0.89, 2.40)	(0.18, 3.60)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		1.14
SE		1.219
95% CI		(-1.26, 3.53)
p-value		0.3520
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.25
95% CI		(-0.28, 0.78)

Note 1: LS Mean and Hedges'g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: The MMRM model uses a Toeplitz covariance structure.

Note 3: The analyses were re-run with data entry corrected in Section E Upright Stability subparts 2.a, 2.b, 3.a, and 3.b of mFARS assessment at Site 1875.

Source: biib141/valueaccess/amnog4_correct/t-mfars-mmrm-ol.sas Data Cutoff: 24MAR2022 Run Date: 29JAN2024

MOXie part 2+OLE: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Extension Week 144 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 6 of 7

	Delayed-Start Omaveloxolone (N=52)	Early-Start Omaveloxolone (N=51)
Extension Week 72		
N	18	19
LS mean change from baseline	3.04	0.89
SE	0.963	0.968
95% CI	(1.15, 4.94)	(-1.02, 2.79)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-2.16
SE		1.380
95% CI		(-4.87, 0.56)
p-value		0.1188
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.50
95% CI		(-1.16, 0.15)
Extension Week 96		
N	18	24
LS mean change from baseline	2.06	0.85
SE	0.964	0.900
95% CI	(0.16, 3.95)	(-0.92, 2.62)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-1.20
SE		1.324
95% CI		(-3.81, 1.40)
p-value		0.3634
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.28
95% CI		(-0.89, 0.34)

Note 1: LS Mean and Hedges'g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: The MMRM model uses a Toeplitz covariance structure.

Note 3: The analyses were re-run with data entry corrected in Section E Upright Stability subparts 2.a, 2.b, 3.a, and 3.b of mFARS assessment at Site 1875.

Source: biib141/valueaccess/amnog4_correct/t-mfars-mmrm-ol.sas Data Cutoff: 24MAR2022 Run Date: 29JAN2024

MOXie part 2+OLE: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline up to Extension Week 144 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 7 of 7

	Delayed-Start Omaveloxolone (N=52)	Early-Start Omaveloxolone (N=51)
Extension Week 120		
N	30	31
LS mean change from baseline	4.07	2.86
SE	0.858	0.860
95% CI	(2.39, 5.76)	(1.17, 4.55)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-1.21
SE		1.218
95% CI		(-3.61, 1.18)
p-value		0.3199
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.25
95% CI		(-0.75, 0.25)
Extension Week 144		
N	21	20
LS mean change from baseline	5.57	3.34
SE	0.955	0.973
95% CI	(3.69, 7.45)	(1.43, 5.26)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-2.23
SE		1.364
95% CI		(-4.91, 0.45)
p-value		0.1029
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.50
95% CI		(-1.12, 0.12)

Note 1: LS Mean and Hedges'g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

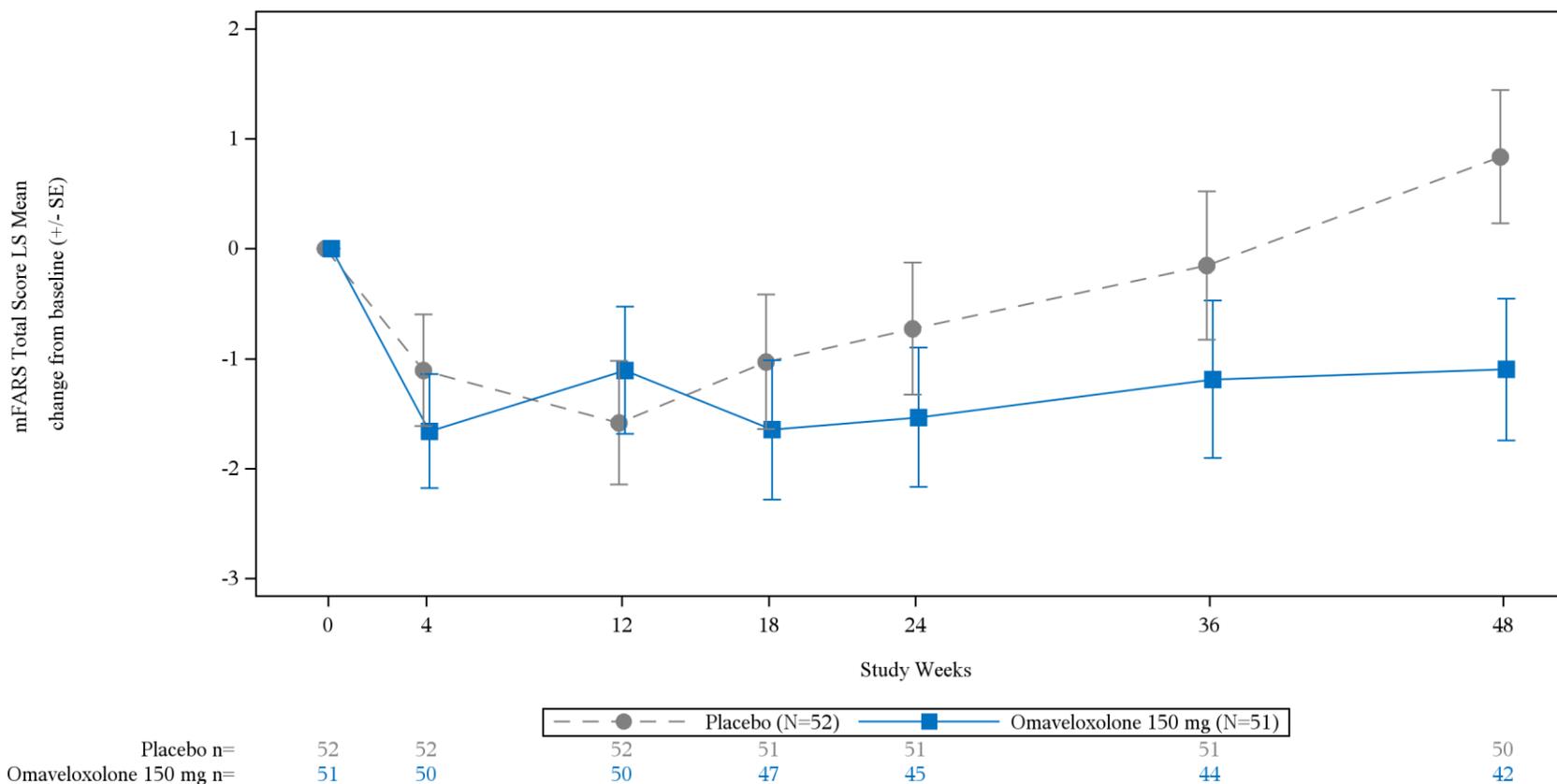
Note 2: The MMRM model uses a Toeplitz covariance structure.

Note 3: The analyses were re-run with data entry corrected in Section E Upright Stability subparts 2.a, 2.b, 3.a, and 3.b of mFARS assessment at Site 1875.

Source: biib141/valueaccess/amnog4_correct/t-mfars-mmrm-ol.sas Data Cutoff: 24MAR2022 Run Date: 29JAN2024

MOXie Part 2: Line Plot of Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline Values +/- SE up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

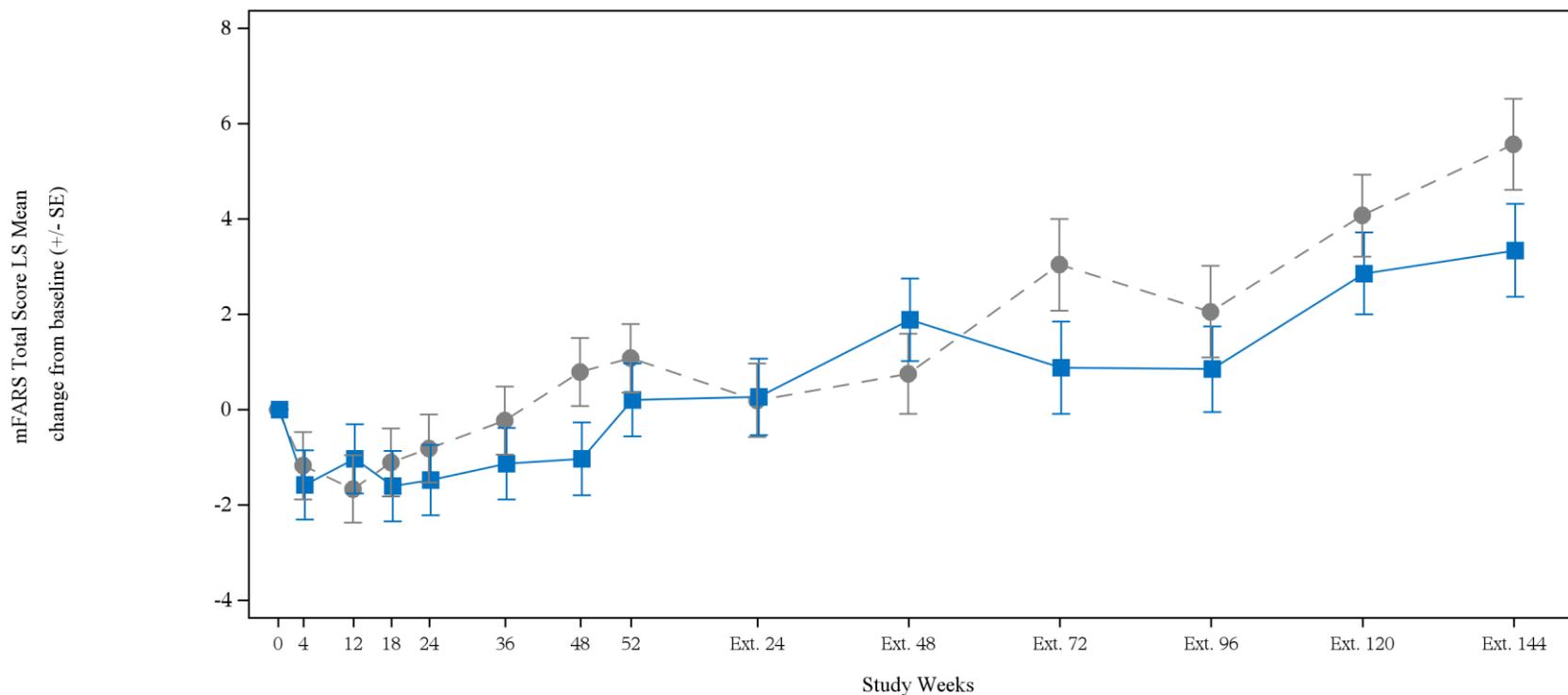
Page: 1 of 1



Note 1: The analyses were re-run with data entry corrected in Section E Upright Stability subparts 2.a, 2.b, 3.a, and 3.b of mFARS assessment at Site 1875.
 Source: biib141/valueaccess/amnog_correct/f-mfars-mmrm.sas Data Tag: FINAL Run Date: 29JAN2024

MOXie part 2+OLE: Line Plot of Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score LS Mean Change from Baseline Values +/- SE up to Extension Week 144 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 1



	0	4	12	18	24	36	48	52	Ext. 24	Ext. 48	Ext. 72	Ext. 96	Ext. 120	Ext. 144
Delayed-Start Omaveloxolone n=	52	52	52	51	51	51	50	49	37	29	18	18	30	21
Early-Start Omaveloxolone n=	51	50	50	47	45	44	42	43	36	26	19	24	31	20

Note 1: The analyses were re-run with data entry corrected in Section E Upright Stability subparts 2.a, 2.b, 3.a, and 3.b of mFARS assessment at Site 1875.

Source: biib141/valueaccess/amnog4_correct/f-mfars-mmrm-ol.sas Data Cutoff: 24MAR2022 Run Date: 29JAN2024

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Bulbar Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Baseline		
N	52	51
Mean score	0.76	0.90
SD	0.704	0.594
Week 4		
N	52	50
LS mean change from baseline	-0.04	-0.09
SE	0.058	0.059
95% CI	(-0.15, 0.08)	(-0.20, 0.03)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.05
SE		0.083
95% CI		(-0.21, 0.12)
p-value		0.5577
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.11
95% CI		(-0.50, 0.27)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Source: biib141/valueaccess/amnog_correct/t-mfars-d-bul-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 29JAN2024

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Bulbar Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 2 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 12		
N	52	50
LS mean change from baseline	-0.02	-0.07
SE	0.053	0.054
95% CI	(-0.12, 0.09)	(-0.18, 0.04)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.05
SE		0.076
95% CI		(-0.20, 0.10)
p-value		0.4882
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.13
95% CI		(-0.52, 0.25)
Week 18		
N	51	47
LS mean change from baseline	-0.02	-0.03
SE	0.053	0.056
95% CI	(-0.13, 0.09)	(-0.14, 0.09)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.01
SE		0.078
95% CI		(-0.16, 0.15)
p-value		0.9395
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.02
95% CI		(-0.41, 0.38)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Source: biib141/valueaccess/amnog_correct/t-mfars-d-bul-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 29JAN2024

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Bulbar Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 3 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 24		
N	51	45
LS mean change from baseline	0.05	-0.06
SE	0.054	0.058
95% CI	(-0.06, 0.16)	(-0.17, 0.06)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.11
SE		0.080
95% CI		(-0.27, 0.05)
p-value		0.1723
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.28
95% CI		(-0.68, 0.13)
Week 36		
N	51	44
LS mean change from baseline	0.00	-0.07
SE	0.057	0.061
95% CI	(-0.12, 0.11)	(-0.19, 0.05)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.06
SE		0.084
95% CI		(-0.23, 0.10)
p-value		0.4426
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.16
95% CI		(-0.56, 0.25)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Source: biib141/valueaccess/amnog_correct/t-mfars-d-bul-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 29JAN2024

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Bulbar Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 4 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 48		
N	50	42
LS mean change from baseline	-0.01	-0.13
SE	0.061	0.066
95% CI	(-0.13, 0.11)	(-0.26, 0.00)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.12
SE		0.090
95% CI		(-0.30, 0.06)
p-value		0.1808
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.28
95% CI		(-0.69, 0.14)

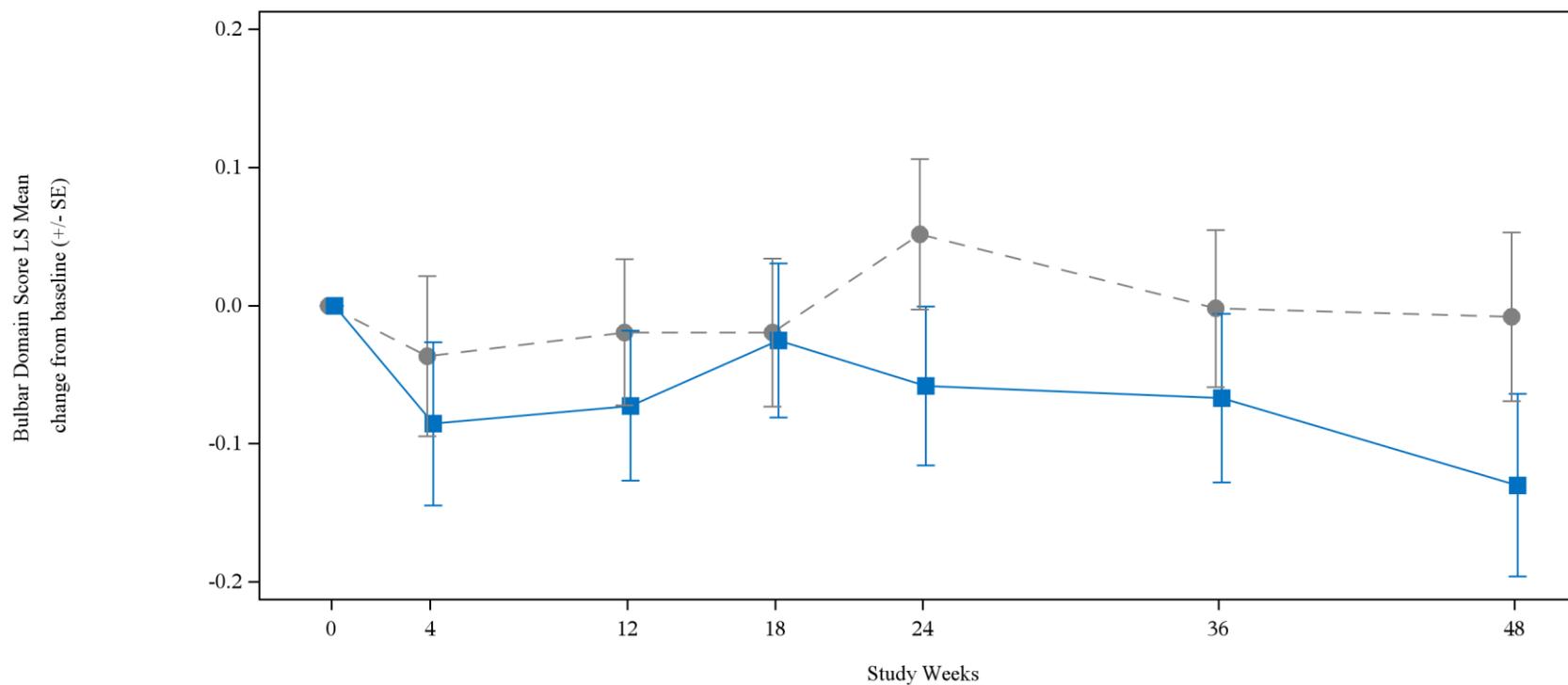
Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Source: biib141/valueaccess/amnog_correct/t-mfars-d-bul-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 29JAN2024

MOXie Part 2: Line Plot of Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Bulbar Domain Score LS Mean Change from Baseline Values +/- SE up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 1



	0	4	12	18	24	36	48
Placebo n=	52	52	52	51	51	51	50
Omaveloxolone 150 mg n=	51	50	50	47	45	44	42

Source: biib141/valueaccess/amnog_correct/f-mfars-d-bul-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 29JAN2024

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Lower Limb Coordination Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Baseline		
N	52	51
Mean score	6.25	6.29
SD	2.285	2.579
Week 4		
N	52	50
LS mean change from baseline	-0.71	-0.26
SE	0.234	0.239
95% CI	(-1.17, -0.24)	(-0.73, 0.22)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.45
SE		0.337
95% CI		(-0.22, 1.12)
p-value		0.1826
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.26
95% CI		(-0.13, 0.65)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Source: biib141/valueaccess/amnog_correct/t-mfars-d-ll-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 29JAN2024

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Lower Limb Coordination Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 2 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 12		
N	52	50
LS mean change from baseline	-0.96	-0.27
SE	0.238	0.243
95% CI	(-1.44, -0.49)	(-0.75, 0.21)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.70
SE		0.343
95% CI		(0.01, 1.38)
p-value		0.0455
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.39
95% CI		(0.00, 0.79)
Week 18		
N	51	47
LS mean change from baseline	-0.57	-0.21
SE	0.271	0.280
95% CI	(-1.11, -0.03)	(-0.77, 0.35)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.36
SE		0.392
95% CI		(-0.42, 1.14)
p-value		0.3579
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.18
95% CI		(-0.21, 0.58)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Source: biib141/valueaccess/amnog_correct/t-mfars-d-ll-mmrms.sas Data Tag: FINAL Run Date: 29JAN2024

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Lower Limb Coordination Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 3 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 24		
N	51	45
LS mean change from baseline	-0.47	-0.55
SE	0.251	0.265
95% CI	(-0.97, 0.03)	(-1.07, -0.02)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.08
SE		0.368
95% CI		(-0.81, 0.65)
p-value		0.8274
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.04
95% CI		(-0.44, 0.36)
Week 36		
N	51	44
LS mean change from baseline	-0.58	-0.22
SE	0.259	0.276
95% CI	(-1.09, -0.06)	(-0.77, 0.33)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.36
SE		0.380
95% CI		(-0.40, 1.11)
p-value		0.3505
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.19
95% CI		(-0.22, 0.59)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Source: biib141/valueaccess/amnog_correct/t-mfars-d-ll-mmrms.sas Data Tag: FINAL Run Date: 29JAN2024

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Lower Limb Coordination Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 4 of 4

	Placebo (N=52)	Oma ve loxolone 150 mg (N=51)
Week 48		
N	50	42
LS mean change from baseline	-0.30	-0.13
SE	0.283	0.303
95% CI	(-0.86, 0.26)	(-0.73, 0.48)
LS mean difference (Oma ve loxolone-Placebo)		0.17
SE		0.417
95% CI		(-0.66, 1.00)
p-value		0.6822
Hedge's g standardized mean difference (Oma ve loxolone-Placebo)		0.08
95% CI		(-0.33, 0.49)

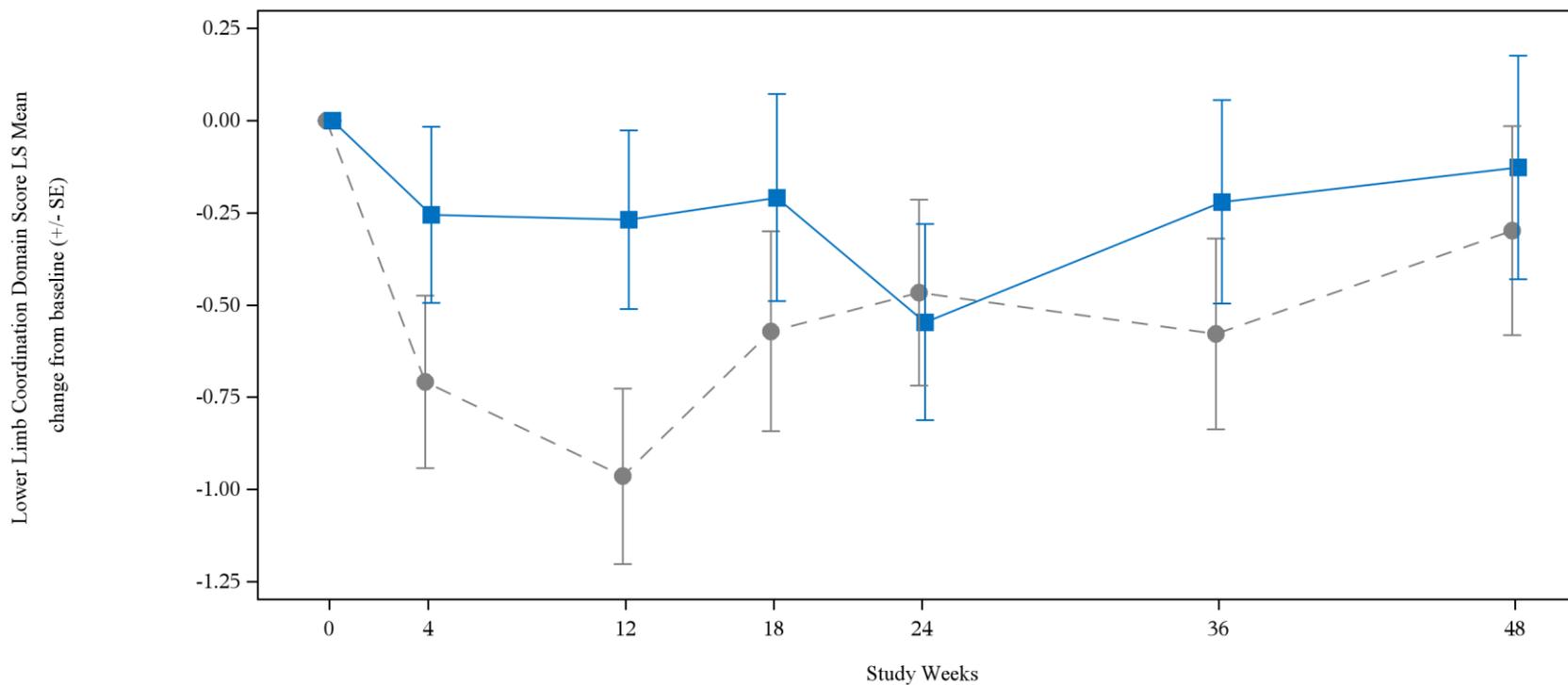
Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Source: biib141/valueaccess/amnog_correct/t-mfars-d-ll-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 29JAN2024

MOXie Part 2: Line Plot of Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Lower Limb Coordination Domain Score LS Mean Change from Baseline Values +/- SE up to Week 48 by Visit - ITT Population

Page: 1 of 1



	0	4	12	18	24	36	48
Placebo n=	52	52	52	51	51	51	50
Omaveloxolone 150 mg n=	51	50	50	47	45	44	42

Source: biib141/valueaccess/amnog_correct/f-mfars-d-ll-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 29JAN2024

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Upper Limb Coordination Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Baseline		
N	52	51
Mean score	9.90	10.75
SD	3.534	3.712
Week 4		
N	52	50
LS mean change from baseline	-0.62	-0.82
SE	0.298	0.305
95% CI	(-1.21, -0.03)	(-1.42, -0.21)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.20
SE		0.431
95% CI		(-1.06, 0.66)
p-value		0.6484
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.09
95% CI		(-0.48, 0.30)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Source: biib141/valueaccess/amnog_correct/t-mfars-d-ul-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 29JAN2024

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Upper Limb Coordination Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 2 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 12		
N	52	50
LS mean change from baseline	-0.58	-0.71
SE	0.302	0.308
95% CI	(-1.18, 0.02)	(-1.32, -0.09)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.13
SE		0.436
95% CI		(-0.99, 0.74)
p-value		0.7714
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.06
95% CI		(-0.44, 0.33)
Week 18		
N	51	47
LS mean change from baseline	-0.62	-0.76
SE	0.339	0.351
95% CI	(-1.30, 0.05)	(-1.46, -0.07)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.14
SE		0.492
95% CI		(-1.12, 0.84)
p-value		0.7758
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.06
95% CI		(-0.45, 0.34)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Source: biib141/valueaccess/amnog_correct/t-mfars-d-ul-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 29JAN2024

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Upper Limb Coordination Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 3 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 24		
N	51	45
LS mean change from baseline	-0.52	-0.41
SE	0.299	0.316
95% CI	(-1.11, 0.08)	(-1.04, 0.22)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.11
SE		0.438
95% CI		(-0.77, 0.98)
p-value		0.8101
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.05
95% CI		(-0.35, 0.45)
Week 36		
N	51	44
LS mean change from baseline	-0.29	-0.57
SE	0.341	0.361
95% CI	(-0.97, 0.39)	(-1.29, 0.15)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.28
SE		0.500
95% CI		(-1.28, 0.71)
p-value		0.5735
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.11
95% CI		(-0.52, 0.29)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Source: biib141/valueaccess/amnog_correct/t-mfars-d-ul-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 29JAN2024

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Upper Limb Coordination Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 4 of 4

	Placebo (N=52)	Oma ve loxolone 150 mg (N=51)
Week 48		
N	50	42
LS mean change from baseline	0.11	-0.72
SE	0.369	0.395
95% CI	(-0.62, 0.84)	(-1.51, 0.07)
LS mean difference (Oma ve loxolone-Placebo)		-0.83
SE		0.543
95% CI		(-1.91, 0.25)
p-value		0.1306
Hedge's g standardized mean difference (Oma ve loxolone-Placebo)		-0.31
95% CI		(-0.73, 0.10)

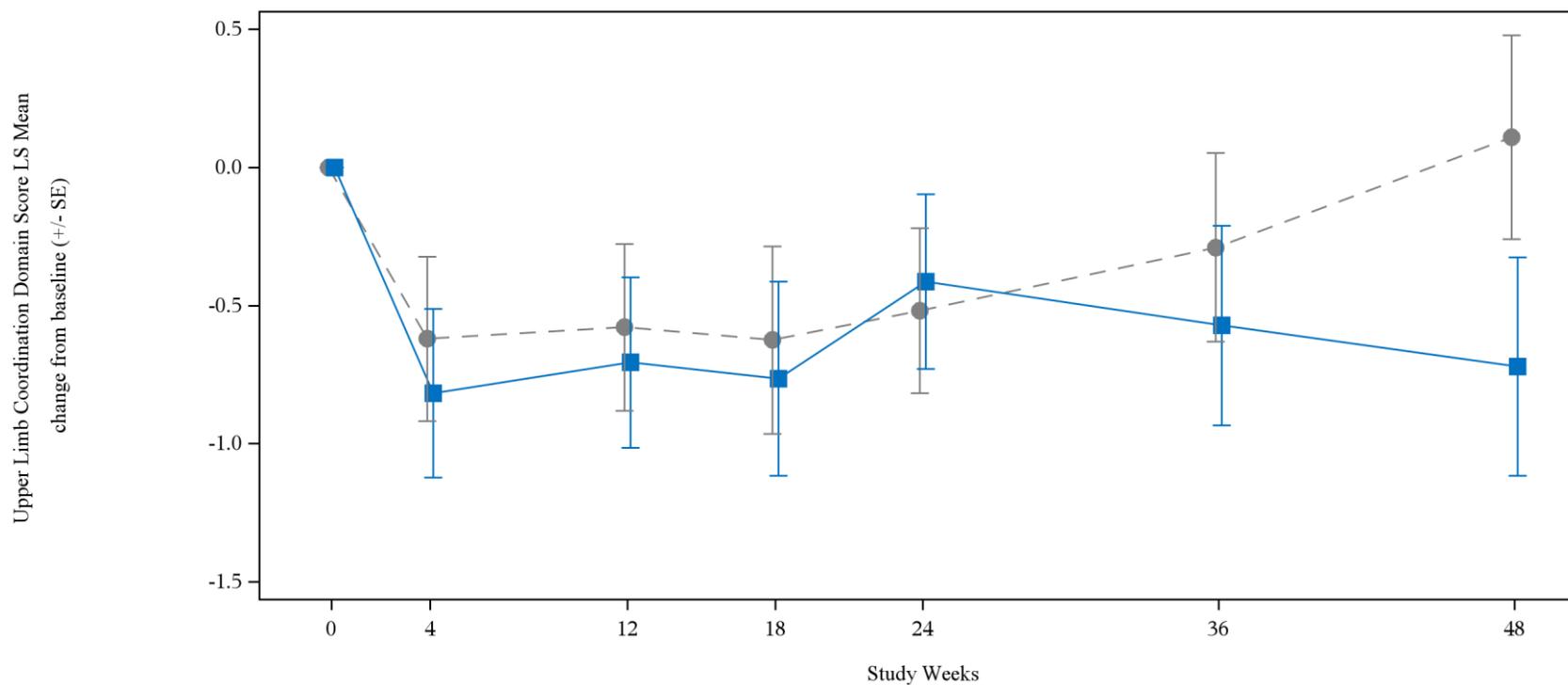
Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Source: biib141/valueaccess/amnog_correct/t-mfars-d-ul-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 29JAN2024

MOXie Part 2: Line Plot of Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Upper Limb Coordination Domain Score LS Mean Change from Baseline Values +/- SE up to Week 48 by Visit - ITT Population

Page: 1 of 1



	0	4	12	18	24	36	48
Placebo n=	52	52	52	51	51	51	50
Omaveloxolone 150 mg n=	51	50	50	47	45	44	42

Source: biib141/valueaccess/amnog_correct/f-mfars-d-ul-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 29JAN2024

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Upright Stability Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Baseline		
N	52	51
Mean score	21.02	22.90
SD	7.127	6.529
Week 4		
N	52	50
LS mean change from baseline	0.27	-0.52
SE	0.270	0.276
95% CI	(-0.26, 0.81)	(-1.06, 0.03)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.79
SE		0.391
95% CI		(-1.57, -0.01)
p-value		0.0470
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.39
95% CI		(-0.78, 0.00)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Note 3: The analyses were re-run with data entry corrected in Section E Upright Stability subparts 2.a, 2.b, 3.a, and 3.b of mFARS assessment at Site 1875.

Source: biib141/valueaccess/amnog_correct/t-mfars-d-us-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 29JAN2024

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Upright Stability Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 2 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 12		
N	52	50
LS mean change from baseline	-0.07	0.01
SE	0.293	0.299
95% CI	(-0.65, 0.51)	(-0.59, 0.60)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.08
SE		0.424
95% CI		(-0.76, 0.92)
p-value		0.8520
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		0.04
95% CI		(-0.35, 0.42)
Week 18		
N	51	47
LS mean change from baseline	0.11	-0.57
SE	0.293	0.304
95% CI	(-0.47, 0.69)	(-1.17, 0.04)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.67
SE		0.427
95% CI		(-1.52, 0.18)
p-value		0.1193
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.31
95% CI		(-0.71, 0.09)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Note 3: The analyses were re-run with data entry corrected in Section E Upright Stability subparts 2.a, 2.b, 3.a, and 3.b of mFARS assessment at Site 1875.

Source: biib141/valueaccess/amnog_correct/t-mfars-d-us-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 29JAN2024

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Upright Stability Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 3 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 24		
N	51	45
LS mean change from baseline	0.10	-0.40
SE	0.335	0.353
95% CI	(-0.56, 0.77)	(-1.10, 0.30)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.50
SE		0.491
95% CI		(-1.48, 0.47)
p-value		0.3093
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.20
95% CI		(-0.61, 0.20)
Week 36		
N	51	44
LS mean change from baseline	0.61	-0.18
SE	0.373	0.397
95% CI	(-0.13, 1.35)	(-0.96, 0.61)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.79
SE		0.550
95% CI		(-1.88, 0.31)
p-value		0.1563
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.29
95% CI		(-0.69, 0.12)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Note 3: The analyses were re-run with data entry corrected in Section E Upright Stability subparts 2.a, 2.b, 3.a, and 3.b of mFARS assessment at Site 1875.

Source: biib141/valueaccess/amnog_correct/t-mfars-d-us-mmrm.sas Data Tag: FINAL Run Date: 29JAN2024

MOXie Part 2: Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Upright Stability Domain Score LS Mean Change from Baseline up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 4 of 4

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Week 48		
N	50	42
LS mean change from baseline	0.94	-0.12
SE	0.364	0.389
95% CI	(0.21, 1.66)	(-0.89, 0.66)
LS mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-1.05
SE		0.538
95% CI		(-2.12, 0.02)
p-value		0.0535
Hedge's g standardized mean difference (Omaveloxolone-Placebo)		-0.40
95% CI		(-0.81, 0.01)

Note 1: LS Mean and Hedges' g are based on the MMRM model that includes site, pes cavus status, baseline, treatment group, time, the interaction between treatment and time, and the interaction between baseline and time.

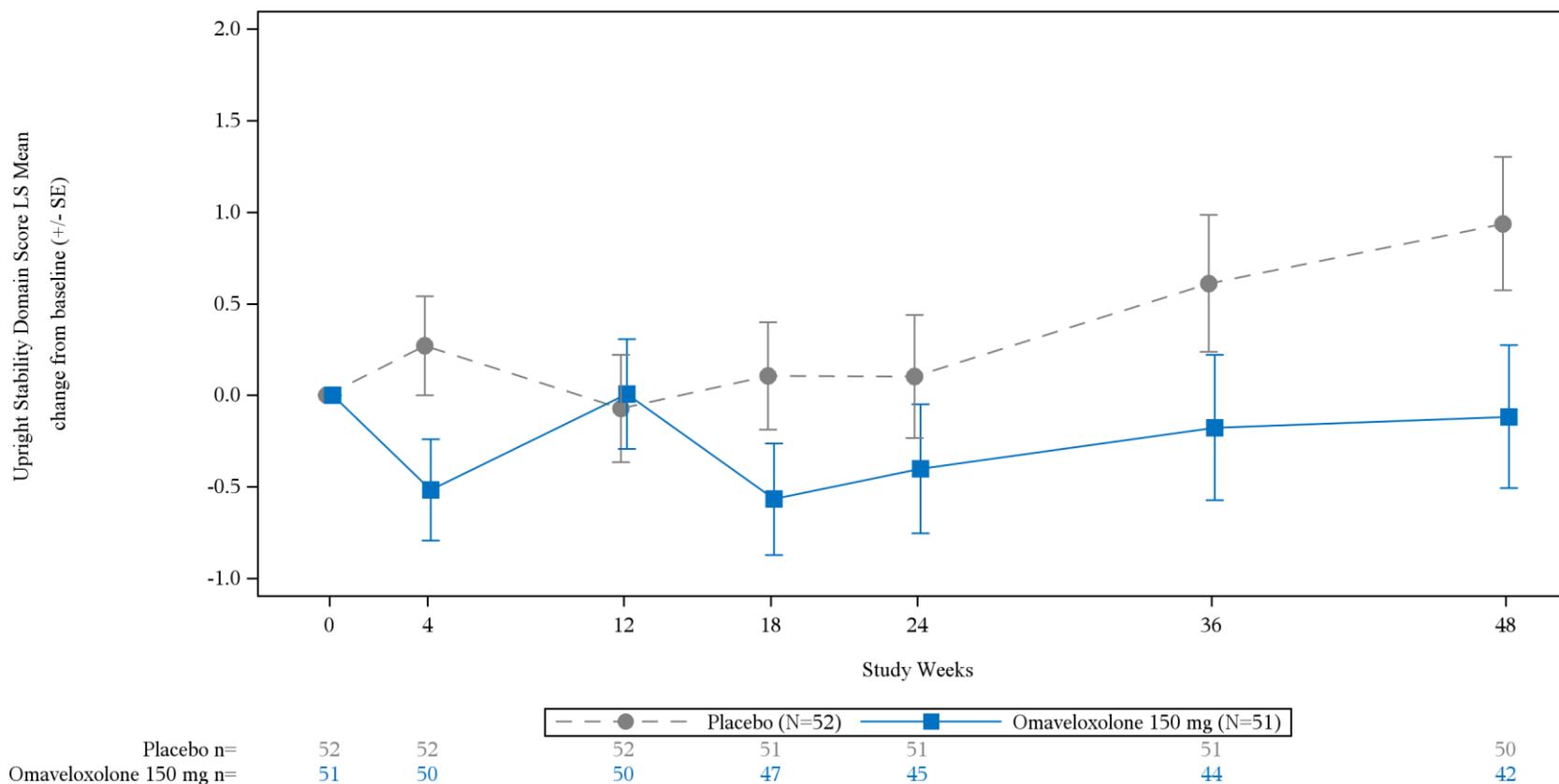
Note 2: Baseline refers to the corresponding domain baseline score.

Note 3: The analyses were re-run with data entry corrected in Section E Upright Stability subparts 2.a, 2.b, 3.a, and 3.b of mFARS assessment at Site 1875.

Source: biib141/valueaccess/amnog_correct/t-mfars-d-us-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 29JAN2024

MOXie Part 2: Line Plot of Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Upright Stability Domain Score LS Mean Change from Baseline Values +/- SE up to Week 48 by Visit from MMRM Analysis - ITT Population

Page: 1 of 1



Note 1: The analyses were re-run with data entry corrected in Section E Upright Stability subparts 2.a, 2.b, 3.a, and 3.b of mFARS assessment at Site 1875.
 Source: biib141/valueaccess/amnog_correct/f-mfars-d-us-mmrn.sas Data Tag: FINAL Run Date: 29JAN2024

MOXie Part 2: Summary of Proportion of Worsening in Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score at Week 48 - ITT population

Page: 1 of 1

	Placebo (N=52)	Omaveloxolone 150 mg (N=51)
Number of subjects with week 48 assessment (%)	50 (100)	42 (100)
Number of subjects with event (%)	21 (42.0)	11 (26.2)
Adjusted RR - Relative Risk (Omaveloxolone/Placebo)		0.62
95% CI		(0.33, 1.15)
p-value		0.1277
Adjusted OR - Odds Ratio (Omaveloxolone/Placebo)		0.50
95% CI		(0.21, 1.20)
ARR - Absolute Risk Reduction (Omaveloxolone-Placebo)		-0.16
95% CI		(-0.35, 0.03)

NOTE 1: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for pes cavus status.

NOTE 2: Worsening if change from baseline at Week 48 ≥ 1.9 in mFARS Total Score.

Note 3: The analyses were re-run with data entry corrected in Section E Upright Stability subparts 2.a, 2.b, 3.a, and 3.b of mFARS assessment at Site 1875.

Source: biib141/valueaccess/amnog_correct/t-mfars-propw.sas Data Tag: FINAL Run Date: 31JAN2024

MOXie Part 2: Summary of Proportion of Worsening in Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) Total Score at Week 48 - FAS Population

Page: 1 of 1

	Placebo (N=42)	Oma ve loxolone 150 mg (N=40)
Number of subjects with week 48 assessment (%)	41 (100)	34 (100)
Number of subjects with event (%)	18 (43.9)	6 (17.6)
RR - Relative Risk (Oma ve loxolone/Placebo)		0.40
95% CI		(0.18, 0.90)
p-value		0.0264
OR - Odds Ratio (Oma ve loxolone/Placebo)		0.27
95% CI		(0.09, 0.80)
ARR - Absolute Risk Reduction (Oma ve loxolone-Placebo)		-0.26
95% CI		(-0.46, -0.06)

NOTE 1: Worsening if change from baseline at Week 48 \geq 1.9 in mFARS Total Score.

NOTE 2: FAS (Full Analysis Set) includes patients enrolled without pes cavus who have at least one post-baseline measurement.

Note 3: The analyses were re-run with data entry corrected in Section E Upright Stability subparts 2.a, 2.b, 3.a, and 3.b of mFARS assessment at Site 1875.

Source: biib141/valueaccess/amnog_correct/t-mfars-propw-fas.sas Data Tag: FINAL Run Date: 31JAN2024

Anhang 4-I: Neuester Datenschnitt zur Erhebung von UE in der Safety-Population

Die dargestellte Auswertung von aufgetretenen UE in der Safety-Population basierte auf den Daten der laufenden MOXIe OLE (Datenschnitt vom 11. Mai 2023), die als Antwort auf die MAA-Day 120-Request zum Sicherheitsupdate der MOXIe OLE vorgelegt wurde. Die Daten umfassten alle 149 Patienten aus der abgeschlossenen Zulassungsstudie MOXIe Teil 2 oder der abgeschlossenen Dosisfindungsstudie MOXIe Teil 1, die mindestens eine Dosis Omaveloxolon erhalten hatten. Die Tabellen, die Abbildungen und die Auflistungen für das Sicherheitsupdate wurden gemäß SAP der MOXIe OLE vom 13. Februar 2023 erstellt.

#	TLF Nummer	Titel
1	14.1.5.1	Concomitant Medications
2	14.1.6.1	Duration of Study Treatment and Exposure to Study Drug
3	14.1.6.3	Study Drug Exposure by Duration
4	14.3.1.1.1	Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events
5	14.3.1.1.6	Overall Summary of Adverse Events Occurred > 30 Days Past the Last Dose
6	14.3.1.2.1	Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment by System Organ Class and Preferred Term
7	14.3.1.2.4	Serious Related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
8	14.3.1.3.1	Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
9	14.3.1.4.1	Serious Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
10	14.3.1.5.1	Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
10	14.3.1.6.1	Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
11	14.3.1.6.6	Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events Onset before 12 Weeks by System Organ Class and Preferred Term
12	14.3.1.6.7	Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events Onset after 12 Weeks by System Organ Class and Preferred Term
13	14.3.1.7.1	Overall Non-Serious Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
14	14.3.2.1	Death

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Number and Percent of Patients With Concomitant Medications	105 (99.1%)*	42 (97.7%)*	147 (98.7%)*
3-OXOANDROSTEN (4) DERIVATIVES	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
TESTOSTERONE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
TESTOSTERONE UNDECANOATE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
ACE INHIBITORS, PLAIN	7 (6.6%)	0	7 (4.7%)
LISINOPRIL	5 (4.7%)	0	5 (3.4%)
RAMIPRIL	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
ACETIC ACID DERIVATIVES AND RELATED SUBSTANCES	4 (3.8%)	6 (14.0%)	10 (6.7%)
DICLOFENAC	2 (1.9%)	2 (4.7%)	4 (2.7%)
KETOROLAC	0	3 (7.0%)	3 (2.0%)
KETOROLAC TROMETHAMINE	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
ADAMANTANE DERIVATIVES	3 (2.8%)	0	3 (2.0%)
AMANTADINE	3 (2.8%)	0	3 (2.0%)
ADRENERGIC AND DOPAMINERGIC AGENTS	2 (1.9%)	3 (7.0%)	5 (3.4%)
EPHEDRINE	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
PHENYLEPHRINE	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
NOREPINEPHRINE BITARTRATE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
EPHEDRINE SULFATE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
EPINEPHRINE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
ADRENERGICS AND OTHER DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
ALDOSTERONE ANTAGONISTS	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
SPIRONOLACTONE	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	5 (4.7%)	1 (2.3%)	6 (4.0%)
CREATINE	4 (3.8%)	0	4 (2.7%)
CREATINE MONOHYDRATE	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
ALLERGEN EXTRACTS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
ALLERGENS NOS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
ALPHA AND BETA BLOCKING AGENTS	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
LABETALOL	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
ALPHA-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS	4 (3.8%)	0	4 (2.7%)
TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
ALFUZOSIN	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
PRAZOSIN	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
AMIDES	6 (5.7%)	4 (9.3%)	10 (6.7%)
LIDOCAINE	3 (2.8%)	2 (4.7%)	5 (3.4%)
MARCaine WITH EPINEPHRINE /00879801/	1 (0.9%)	2 (4.7%)	3 (2.0%)
DELTAZINE WITH EPINEPHRINE	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
XYLOCAINE-EPINEPHRINE	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
ROPIVACAINE	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
BUPIVACAINE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
Concomitant Medications
Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
AMIDES, continued...			
ARTICAINE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
ARTICAINE HYDROCHLORIDE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
AMINO ACIDS	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
TRANEXAMIC ACID	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
AMINO ACIDS AND DERIVATIVES	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
LEVOGLUTAMIDE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
TAURINE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
AMINO ACIDS/CARBOHYDRATES/MINERALS/VITAMINS, COMBI	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
AMINO ACIDS/CARBOHYDRATES/MINERALS/VITAMINS,	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
AMINOALKYL ETHERS	9 (8.5%)	2 (4.7%)	11 (7.4%)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	7 (6.6%)	2 (4.7%)	9 (6.0%)
DIMENHYDRINATE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
DIPHENHYDRAMINE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
ANESTHETICS FOR TOPICAL USE	1 (0.9%)	4 (9.3%)	5 (3.4%)
LIDOCAINE	0	3 (7.0%)	3 (2.0%)
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
BENZOCAINE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
Concomitant Medications
Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
ANESTHETICS, GENERAL	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
ANESTHETICS, GENERAL	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
ANESTHETICS, LOCAL	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
ANAESTHETICS, LOCAL	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS, PLAIN	1 (0.9%)	2 (4.7%)	3 (2.0%)
LOSARTAN	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
CANDESARTAN CILEXETIL	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
ANILIDES	51 (48.1%)	25 (58.1%)	76 (51.0%)
PARACETAMOL	34 (32.1%)	25 (58.1%)	59 (39.6%)
MEDINITE	8 (7.5%)	2 (4.7%)	10 (6.7%)
VICODIN	6 (5.7%)	2 (4.7%)	8 (5.4%)
VICKS FORMULA 44M /01056501/	4 (3.8%)	0	4 (2.7%)
BENADRYL COLD AND FLU	3 (2.8%)	0	3 (2.0%)
THOMAPYRIN N	3 (2.8%)	0	3 (2.0%)
MIDOL /00095101/	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
MIDOL /01685001/	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
CODRAL COLD & FLU	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
SOLPADEINE /00154101/	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
AXOTAL /00727001/	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
CO-TYLENOL /00446801/	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
COTYLENOL	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
DOZOL	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
LENOLTEC WITH CODEINE NO 1	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
PANADEINE CO	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
ANTACIDS WITH SODIUM BICARBONATE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
X-EVCESS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
ANTIALLERGIC AGENTS, EXCL. CORTICOSTEROIDS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
AZELASTINE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
ANTIBIOTICS	8 (7.5%)	1 (2.3%)	9 (6.0%)
CLINDAMYCIN	4 (3.8%)	0	4 (2.7%)
TETRACYCLINE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
ANTIBIOTICS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
NYSTATIN	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
TOBRAMYCIN	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
ANTIDIARRHEAL MICROORGANISMS	6 (5.7%)	2 (4.7%)	8 (5.4%)
BIFIDOBACTERIUM LACTIS	4 (3.8%)	1 (2.3%)	5 (3.4%)
PHILLIPS COLON HEALTH	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
BIFIDOBACTERIUM INFANTIS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
CULTURELLE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
ANTIDOTES	3 (2.8%)	2 (4.7%)	5 (3.4%)
SUGAMMADEX	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
METHYLTHIONINIUM CHLORIDE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
SUGAMMADEX SODIUM	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
ANTIFUNGALS FOR SYSTEMIC USE	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
TERBINAFINE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
TERBINAFINE HYDROCHLORIDE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
ANTIINFECTIVES	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
CHLORAMPHENICOL	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS FOR LOCAL ORAL TREA	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
CHLORHEXIDINE GLUCONATE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
METRONIDAZOLE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
ANTIINFECTIVES FOR TREATMENT OF ACNE	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
CLINDAMYCIN	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
CURCUMA LONGA RHIZOME	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
ANTIINFLAMMATORY PREPARATIONS, NON-STEROIDS FOR TO	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
METHYLSULFONYLMETHANE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
NIMESULIDE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
ANTIMIGRAINE PREPARATIONS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
ANTIMIGRAINE PREPARATIONS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
ANTIOBESITY PREPARATIONS, EXCL. DIET PRODUCTS	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
COLLAGEN	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
ANTIPROPULSIVES	3 (2.8%)	0	3 (2.0%)
LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
LOMOTIL	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
LOPERAMIDE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
ANTIVERTIGO PREPARATIONS	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
DIMENHYDRINATE	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
ANTIVIRALS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
IMIQUIMOD	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
ANTIVIRALS	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
ASCORBIC ACID (VITAMIN C), PLAIN	9 (8.5%)	5 (11.6%)	14 (9.4%)
ASCORBIC ACID	9 (8.5%)	5 (11.6%)	14 (9.4%)
AZASPIRODECANEDIONE DERIVATIVES	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
BUSPIRONE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
BUSPIRONE HYDROCHLORIDE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
BARBITURATES, PLAIN	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
THIOPENTAL	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
BELLADONNA ALKALOIDS, SEMISYNTHETIC, QUATERNARY AM	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
BELLADONNA ALKALOIDS, TERTIARY AMINES	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
HYOSCYAMINE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
BENZODIAZEPINE DERIVATIVES	7 (6.6%)	8 (18.6%)	15 (10.1%)
LORAZEPAM	2 (1.9%)	3 (7.0%)	5 (3.4%)
MIDAZOLAM	2 (1.9%)	2 (4.7%)	4 (2.7%)
MIDAZOLAM HYDROCHLORIDE	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
CLONAZEPAM	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
DIAZEPAM	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
TRIAZOLAM	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
ALPRAZOLAM	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
BETA BLOCKING AGENTS, NON-SELECTIVE	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
PROPRANOLOL	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
SOTALOL	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
BETA BLOCKING AGENTS, SELECTIVE	12 (11.3%)	7 (16.3%)	19 (12.8%)
METOPROLOL	7 (6.6%)	4 (9.3%)	11 (7.4%)
ATENOLOL	3 (2.8%)	1 (2.3%)	4 (2.7%)
METOPROLOL TARTRATE	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
METOPROLOL SUCCINATE	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
BISOPROLOL FUMARATE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
BISOPROLOL	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
BETA-LACTAMASE INHIBITORS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
CLAVULANIC ACID	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
BETA-LACTAMASE RESISTANT PENICILLINS	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
FLUCLOXACILLIN	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
BETA-LACTAMASE SENSITIVE PENICILLINS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
PHENOXYMETHYLPENICILLIN	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
BIGUANIDES	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
METFORMIN	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
BIGUANIDES AND AMIDINES	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
POLIHEXANIDE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
BILE ACID SEQUESTRANTS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
COLESTIPOL	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
BISMUTH PREPARATIONS	5 (4.7%)	2 (4.7%)	7 (4.7%)
BISMUTH SUBSALICYLATE	5 (4.7%)	2 (4.7%)	7 (4.7%)
BISPHOSPHONATES	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
ALENDRONATE SODIUM	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
BULK PRODUCERS	2 (1.9%)	3 (7.0%)	5 (3.4%)
PLANTAGO OVATA	1 (0.9%)	2 (4.7%)	3 (2.0%)
POLYCARBOPHIL CALCIUM	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
CALCIUM	4 (3.8%)	0	4 (2.7%)
CALCIUM GLUCONATE	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
CALCIUM	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
CALCIUM FLUORIDE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
CALCIUM, COMBINATIONS WITH OTHER DRUGS	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
CALCIUM W/MAGNESIUM	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
CAPSAICIN AND SIMILAR AGENTS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
CAPSAICIN	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
CARBAMIC ACID ESTERS	3 (2.8%)	1 (2.3%)	4 (2.7%)
METHOCARBAMOL	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
TANDRILAX	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
CARBOXAMIDE DERIVATIVES	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OXCARBAZEPINE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
CENTRALLY ACTING SYMPATHOMIMETICS	7 (6.6%)	3 (7.0%)	10 (6.7%)
METHYLPHENIDATE HYDROCHLORIDE	4 (3.8%)	0	4 (2.7%)
LISDEXAMFETAMINE MESILATE	1 (0.9%)	2 (4.7%)	3 (2.0%)
ARMODAFINIL	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
OBETROL /01345401/	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
METHYLPHENIDATE	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
DEXAMFETAMINE SULFATE	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
ATOMOXETINE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
DEXAMFETAMINE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
CHOLINE ESTERS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
BETHANECHOL	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
COMBINATIONS AND COMPLEXES OF ALUMINIUM, CALCIUM A	9 (8.5%)	1 (2.3%)	10 (6.7%)
TUMS /00193601/	7 (6.6%)	1 (2.3%)	8 (5.4%)
HYDROTALCITE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
MAGALDRATE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
Concomitant Medications
Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
COMBINATIONS OF PENICILLINS, INCL. BETA-LACTAMASE	8 (7.5%)	4 (9.3%)	12 (8.1%)
AUGMENTIN /00756801/	3 (2.8%)	4 (9.3%)	7 (4.7%)
SPEKTRAMOX	4 (3.8%)	0	4 (2.7%)
AMOXI-CLAVULANICO	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
AMOXICILLIN W/CLAVULANATE POTASSIUM	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
COMBINATIONS OF SULFONAMIDES AND TRIMETHOPRIM, INC	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
BACTRIM	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
COMBINATIONS OF VITAMINS	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
VITAMIN K+D	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
CONTACT LAXATIVES	2 (1.9%)	3 (7.0%)	5 (3.4%)
SENNA ALEXANDRINA	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
SENNA ALEXANDRINA FRUIT	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
SENNOSIDE A+B	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
CORTICOSTEROIDS	1 (0.9%)	4 (9.3%)	5 (3.4%)
FLUTICASONE PROPIONATE	1 (0.9%)	2 (4.7%)	3 (2.0%)
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
HYDROCORTISONE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
CORTICOSTEROIDS AND ANTIINFECTIVES IN COMBINATION	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
MAXITROL	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
OTOMIZE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
CORTICOSTEROIDS, MODERATELY POTENT (GROUP II)	1 (0.9%)	2 (4.7%)	3 (2.0%)
TRIAMCINOLONE	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
DESONIDE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
CORTICOSTEROIDS, PLAIN	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
HYDROCORTISONE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
CORTICOSTEROIDS, POTENT (GROUP III)	2 (1.9%)	2 (4.7%)	4 (2.7%)
BETAMETHASONE VALERATE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
FLUOCINONIDE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
MOMETASONE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
BETAMETHASONE DIPROPIONATE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
METHYLPREDNISOLONE ACEPONATE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
CORTICOSTEROIDS, POTENT, COMBINATIONS WITH ANTISEP	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
BETNOVATE-C	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
CORTICOSTEROIDS, VERY POTENT (GROUP IV) CLOBETASOL PROPIONATE	0 0	1 (2.3%) 1 (2.3%)	1 (0.7%) 1 (0.7%)
CORTICOSTEROIDS, WEAK (GROUP I) CORTISONE	0 0	1 (2.3%) 1 (2.3%)	1 (0.7%) 1 (0.7%)
COUGH AND COLD PREPARATIONS EUCABAL /05482701/	1 (0.9%) 1 (0.9%)	0 0	1 (0.7%) 1 (0.7%)
COXIBS CELECOXIB	2 (1.9%) 2 (1.9%)	1 (2.3%) 1 (2.3%)	3 (2.0%) 3 (2.0%)
DIAZEPINES, OXAZEPINES, THIAZEPINES AND OXEPINES QUETIAPINE	1 (0.9%) 1 (0.9%)	0 0	1 (0.7%) 1 (0.7%)
DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES AMLODIPINE	1 (0.9%) 1 (0.9%)	0 0	1 (0.7%) 1 (0.7%)
DIPHENYLMETHANE DERIVATIVES HYDROXYZINE HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE	1 (0.9%) 1 (0.9%) 0	2 (4.7%) 1 (2.3%) 1 (2.3%)	3 (2.0%) 2 (1.3%) 1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
DOPA AND DOPA DERIVATIVES	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
SINEMET	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
DOPAMINE AGONISTS	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
ROPINIROLE	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
PRAMIPEXOLE DIHYDROCHLORIDE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
DRUGS FOR FUNCTIONAL BOWEL DISORDERS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
ANTISPASMODICS/ ANTICHOLINERGICS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
DRUGS USED IN ERECTILE DYSFUNCTION	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
SILDENAFIL	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
DRUGS USED IN NICOTINE DEPENDENCE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
NICOTINE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
ELECTROLYTE SOLUTIONS	5 (4.7%)	4 (9.3%)	9 (6.0%)
SODIUM CHLORIDE	5 (4.7%)	3 (7.0%)	8 (5.4%)
POTASSIUM CHLORIDE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
ELECTROLYTE /00909901/	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
ELECTROLYTE SOLUTIONS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
EMERGENCY CONTRACEPTIVES	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
LEVONORGESTREL	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
DIMETICONE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
ENZYME INHIBITORS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
ANASTROZOLE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
EXPECTORANTS	6 (5.7%)	2 (4.7%)	8 (5.4%)
GUAIFENESIN	6 (5.7%)	2 (4.7%)	8 (5.4%)
FIRST-GENERATION CEPHALOSPORINS	7 (6.6%)	7 (16.3%)	14 (9.4%)
CEFALEXIN	4 (3.8%)	5 (11.6%)	9 (6.0%)
CEFAZOLIN SODIUM	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
CEFAZOLIN	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
CEFRADINE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
FLUOROQUINOLONES	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
FOLIC ACID AND DERIVATIVES			
FOLIC ACID	1 (0.9%)	2 (4.7%)	3 (2.0%)
JUICE PLUS	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
GLUCOCORTICOIDS	18 (17.0%)	7 (16.3%)	25 (16.8%)
DEXAMETHASONE	5 (4.7%)	3 (7.0%)	8 (5.4%)
PREDNISONE	5 (4.7%)	3 (7.0%)	8 (5.4%)
METHYLPREDNISOLONE	4 (3.8%)	2 (4.7%)	6 (4.0%)
FLUTICASONE PROPIONATE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
BECLOMETASONE DIPROPIONATE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
CORTISONE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
CORTISONE ACETATE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
GLUCOCORTICOSTEROIDS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
METHYLPREDNISOLONE ACETATE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
PREGNENOLONE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
H2-RECEPTOR ANTAGONISTS	3 (2.8%)	7 (16.3%)	10 (6.7%)
FAMOTIDINE	2 (1.9%)	7 (16.3%)	9 (6.0%)
RANITIDINE HYDROCHLORIDE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
HEPARIN GROUP	8 (7.5%)	3 (7.0%)	11 (7.4%)
ENOXAPARIN SODIUM	3 (2.8%)	2 (4.7%)	5 (3.4%)
ENOXAPARIN	4 (3.8%)	1 (2.3%)	5 (3.4%)
HEPARIN	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
HERBAL ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC REMEDIES	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
ARNICA MONTANA	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
HERBAL ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
MELALEUCA ALTERNIFOLIA OIL	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
HERBAL ANTIVARICOSE REMEDIES	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
VITIS VINIFERA SEED EXTRACT	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
HERBAL EMOLLIENTS AND PROTECTIVES CONTAINING MUCIL	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
ALOE VERA	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
HERBAL EXPECTORANTS AND EMOLLIENTS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
HEDERA HELIX EXTRACT	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
HERBAL REMEDIES FOR TREATMENT OF PREMENSTRUAL SYND	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
ANGELICA SINENSIS ROOT	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
HERBAL URINARY ANTISEPTICS AND ANTIINFECTIVES	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
VACCINIUM MACROCARPON	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
VACCINIUM SPP. FRUIT	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
HMG COA REDUCTASE INHIBITORS	7 (6.6%)	1 (2.3%)	8 (5.4%)
PRAVASTATIN	5 (4.7%)	0	5 (3.4%)
ATORVASTATIN CALCIUM	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
ATORVASTATIN	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
ROSUVASTATIN	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
ROSUVASTATIN CALCIUM	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
HMG COA REDUCTASE INHIBITORS IN COMBINATION WITH O INEGY	1 (0.9%) 1 (0.9%)	0 0	1 (0.7%) 1 (0.7%)
HYDRAZINOPHTHALAZINE DERIVATIVES	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
HYDRALAZINE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
HYPNOTICS AND SEDATIVES	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
PROMETHAZINE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
HYOSCINE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
HYOSCINE HYDROBROMIDE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
I.V. SOLUTIONS	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
I.V. SOLUTIONS	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
IMIDAZOLE AND TRIAZOLE DERIVATIVES	4 (3.8%)	1 (2.3%)	5 (3.4%)
LOTRISONE	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
MICONAZOLE NITRATE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
CLOTRIMAZOLE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
KETOCONAZOLE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
Concomitant Medications
Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
IMIDAZOLE DERIVATIVES	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
METRONIDAZOLE	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
INFLUENZA VACCINES	15 (14.2%)	15 (34.9%)	30 (20.1%)
INFLUENZA VACCINE	15 (14.2%)	15 (34.9%)	30 (20.1%)
INSULINS AND ANALOGUES FOR INJECTION, FAST-ACTING	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
INSULIN ASPART	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
INSULIN HUMAN	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
INSULINS AND ANALOGUES FOR INJECTION, LONG-ACTING	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
INSULIN DEGLUDEC	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
INTERFERONS	1 (0.9%)	2 (4.7%)	3 (2.0%)
INTERFERON GAMMA-1B	1 (0.9%)	2 (4.7%)	3 (2.0%)
INTRAUTERINE CONTRACEPTIVES	9 (8.5%)	1 (2.3%)	10 (6.7%)
LEVONORGESTREL	6 (5.7%)	1 (2.3%)	7 (4.7%)
INTRAUTERINE CONTRACEPTIVE DEVICE	3 (2.8%)	0	3 (2.0%)
INTRAUTERINE CONTRACEPTIVES	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
INTRAVAGINAL CONTRACEPTIVES	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
NUVARING	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
IODINE PRODUCTS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
POVIDONE-IODINE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
IRON BIVALENT, ORAL PREPARATIONS	3 (2.8%)	3 (7.0%)	6 (4.0%)
FERROUS SULFATE	1 (0.9%)	3 (7.0%)	4 (2.7%)
FERROUS FUMARATE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
FERROUS GLUCONATE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
IRON	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
IRON IN OTHER COMBINATIONS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
VITAMIN B COMPLEX WITH IRON	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
IRON PREPARATIONS	3 (2.8%)	1 (2.3%)	4 (2.7%)
IRON	3 (2.8%)	1 (2.3%)	4 (2.7%)
IRON TRIVALENT, PARENTERAL PREPARATIONS	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
FERRIC CARBOXYMALTOSE	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
LAXATIVES	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
LOWER BOWEL STIMULANT	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
LEUKOTRIENE RECEPTOR ANTAGONISTS	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
MONTELUKAST	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
LOCAL ANESTHETICS			
BUPIVACAINE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
MACROLIDES			
AZITHROMYCIN	4 (3.8%)	4 (9.3%)	8 (5.4%)
CLARITHROMYCIN	4 (3.8%)	4 (9.3%)	8 (5.4%)
	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
MAGNESIUM			
MAGNESIUM	14 (13.2%)	4 (9.3%)	18 (12.1%)
MAGNESIUM CHLORIDE ANHYDROUS	11 (10.4%)	4 (9.3%)	15 (10.1%)
MAGNESIUM CITRATE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
MAGNESIUM GLYCINATE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
MAGNESIUM OXIDE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
MAGNESIUM SULFATE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
MELATONIN RECEPTOR AGONISTS			
MELATONIN	15 (14.2%)	7 (16.3%)	22 (14.8%)
	15 (14.2%)	7 (16.3%)	22 (14.8%)
MONOCLONAL ANTIBODIES			
MONOCLONAL ANTIBODIES	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
MULTIVITAMINS WITH MINERALS			
MULTIVITAMINS WITH MINERALS /90003801/	4 (3.8%)	1 (2.3%)	5 (3.4%)
	4 (3.8%)	1 (2.3%)	5 (3.4%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
Concomitant Medications
Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Oxycodone (N=106)	Oxycodone - Oxycodone (N=43)	Overall Oxycodone (N=149)
MULTIVITAMINS, PLAIN	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
PRENATAL /02014401/	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
NATURAL OPIUM ALKALOIDS	12 (11.3%)	6 (14.0%)	18 (12.1%)
MORPHINE	2 (1.9%)	2 (4.7%)	4 (2.7%)
OXYCODONE	3 (2.8%)	1 (2.3%)	4 (2.7%)
HYDROMORPHONE	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
TYLOX /00446701/	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
OXYCODONE HYDROCHLORIDE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
CODEINE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
CODEINE SULFATE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
HYDROCODONE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
MORPHINE SULFATE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
PERCOCET-5	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
NEURAMINIDASE INHIBITORS	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
OSELTAMIVIR PHOSPHATE	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
OSELTAMIVIR	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
NITROFURAN DERIVATIVES	3 (2.8%)	3 (7.0%)	6 (4.0%)
NITROFURANTOIN	2 (1.9%)	3 (7.0%)	5 (3.4%)
NITROFURANTOIN MONOHYDRATE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
NON-SELECTIVE MONOAMINE REUPTAKE INHIBITORS	1 (0.9%)	3 (7.0%)	4 (2.7%)
AMITRIPTYLINE	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
IMIPRAMINE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
NUCLEOSIDES AND NUCLEOTIDES EXCL. REVERSE TRANSCRI	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OPIOID ANESTHETICS	4 (3.8%)	1 (2.3%)	5 (3.4%)
FENTANYL	4 (3.8%)	0	4 (2.7%)
REMIFENTANIL	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
ALFENTANIL	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OPIUM ALKALOIDS AND DERIVATIVES	1 (0.9%)	2 (4.7%)	3 (2.0%)
COLDREX NIGHT RELIEF	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
DIMETANE DX	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
DEXTROMETHORPHAN	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OPIUM DERIVATIVES AND EXPECTORANTS	5 (4.7%)	2 (4.7%)	7 (4.7%)
TUSSIN DM	3 (2.8%)	1 (2.3%)	4 (2.7%)
TUSSEX COUGH	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
CHERACOL /00693301/	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
CODEINE PHOS.W/GUAIFENESIN/PHENIRAMINE MAL.	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
ROBITUSSIN /00288801/	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
ORGANIC NITRATES	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
GLYCERYL TRINITRATE	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
ISOSORBIDE MONONITRATE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OSMOTICALLY ACTING LAXATIVES	3 (2.8%)	2 (4.7%)	5 (3.4%)
MACROGOL	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
MAGNESIUM CARBONATE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
MAGNESIUM CITRATE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
MAGNESIUM HYDROXIDE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER AGENTS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
HYALURONIC ACID	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER AGENTS FOR TREATMENT OF HEMORRHOIDS AND ANAL PREPARATION H /00611001/	1 (0.9%) 1 (0.9%)	0 0	1 (0.7%) 1 (0.7%)
OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
PROBIOTICS	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
RESVERATROL	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER AMINOGLYCOSIDES	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
GENTAMICIN SULFATE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
OTHER ANALGESICS AND ANTIPYRETICS	13 (12.3%)	10 (23.3%)	23 (15.4%)
GABAPENTIN	11 (10.4%)	10 (23.3%)	21 (14.1%)
DEXTROMETHORPHAN HBR W/DOXYLAM. SUCC/PARACET.	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
PREGABALIN	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER ANTI-ACNE PREPARATIONS FOR TOPICAL USE	3 (2.8%)	1 (2.3%)	4 (2.7%)
BENZOYL PEROXIDE W/CLINDAMYCIN	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
AZELAIC ACID	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
OTHER ANTIBIOTICS FOR TOPICAL USE	8 (7.5%)	1 (2.3%)	9 (6.0%)
NEOTRACIN /00038301/	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
MUPIROCIN	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
FUSIDIC ACID	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
GENTAMICIN SULFATE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
NEOSPORIN /00130801/	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
POLYSPORIN STERILE OPHTHALMIC	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER ANTIDEPRESSANTS	17 (16.0%)	8 (18.6%)	25 (16.8%)
BUPROPION HYDROCHLORIDE	9 (8.5%)	3 (7.0%)	12 (8.1%)
DULOXETINE	4 (3.8%)	0	4 (2.7%)
TRAZODONE	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
BUPROPION	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
DULOXETINE HYDROCHLORIDE	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
MIRTAZAPINE	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
VENLAFAXINE	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
VENLAFAXINE HYDROCHLORIDE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
TRAZODONE HYDROCHLORIDE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
TRYPTOPHAN, L-	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
OTHER ANTIEMETICS	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
PROCHLORPERAZINE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
PROCHLORPERAZINE EDISYLATE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER ANTIEPILEPTICS	3 (2.8%)	1 (2.3%)	4 (2.7%)
LAMOTRIGINE	3 (2.8%)	1 (2.3%)	4 (2.7%)
LEVETIRACETAM	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER ANTIFUNGALS FOR TOPICAL USE	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
AMOROLFINE HYDROCHLORIDE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
NAFTIFINE HYDROCHLORIDE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
TOLNAFTATE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	11 (10.4%)	5 (11.6%)	16 (10.7%)
LORATADINE	10 (9.4%)	5 (11.6%)	15 (10.1%)
AZELASTINE HYDROCHLORIDE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
FEXOFENADINE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC AGENTS, N	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
REPLENEX	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER ANTIINFLAMMATORY/ANTIRHEUMATIC AGENTS IN COM	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
ADVIL PM /05810501/	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
ADVIL PM /06117501/	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
OTHER ANTIMIGRAINE PREPARATIONS	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
OTHER ANTIMIGRAINE PREPARATIONS	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
OTHER ANTIPSORIATICS FOR TOPICAL USE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
DAIVOBET	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER ANTIPSYCHOTICS	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
ARIPIRAZOLE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
RISPERIDONE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER ANTITHROMBOTIC AGENTS	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
RIVAROXABAN	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
OTHER ANTIVIRALS	7 (6.6%)	2 (4.7%)	9 (6.0%)
OTHER ANTIVIRALS	7 (6.6%)	2 (4.7%)	9 (6.0%)
OTHER BLOOD GLUCOSE LOWERING DRUGS, EXCL. INSULINS	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
SEMAGLUTIDE	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
PRAMLINTIDE ACETATE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER CARDIAC PREPARATIONS	21 (19.8%)	7 (16.3%)	28 (18.8%)
UBIDECARENONE	21 (19.8%)	7 (16.3%)	28 (18.8%)
IVABRADINE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Oxaveloxolone (N=106)	Oxaveloxolone - Oxaveloxolone (N=43)	Overall Oxaveloxolone (N=149)
OTHER CENTRALLY ACTING AGENTS	17 (16.0%)	13 (30.2%)	30 (20.1%)
BACLOFEN	15 (14.2%)	9 (20.9%)	24 (16.1%)
CYCLOBENZAPRINE	2 (1.9%)	3 (7.0%)	5 (3.4%)
TIZANIDINE	3 (2.8%)	0	3 (2.0%)
CYCLOBENZAPRINE HYDROCHLORIDE	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
OTHER CHEMOTHERAPEUTICS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
METRONIDAZOLE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER CICATRIZANTS	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
OCRILATE	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
OTHER COLD COMBINATION PREPARATIONS	2 (1.9%)	2 (4.7%)	4 (2.7%)
CO-TYLENOL /00446801/	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
CODRAL DAYTIME/NIGHTTIME	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
TYLENOL SINUS MEDICATION	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
OTHER COMBINATIONS OF NUTRIENTS	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
ACETYLCYSTEINE	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
OTHER COUGH SUPPRESSANTS	4 (3.8%)	1 (2.3%)	5 (3.4%)
BENZONATATE	4 (3.8%)	1 (2.3%)	5 (3.4%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
OTHER DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
PHYTOMENADIONE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
SARNA	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER DERMATOLOGICALS	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
OENOTHERA BIENNIS OIL	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
FINASTERIDE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER DRUGS FOR FUNCTIONAL BOWEL DISORDERS	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
SILICON DIOXIDE W/SIMETICONE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
SIMETICONE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER DRUGS FOR PEPTIC ULCER AND GASTRO-OESOPHAGEA	2 (1.9%)	2 (4.7%)	4 (2.7%)
GAVISCON /00237601/	1 (0.9%)	2 (4.7%)	3 (2.0%)
POLAPREZINC	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER DRUGS USED IN DIABETES	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
DAPAGLIFLOZIN	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
OTHER EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
EPADERM	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
OTHER GENERAL ANESTHETICS	4 (3.8%)	4 (9.3%)	8 (5.4%)
PROPOFOL	3 (2.8%)	2 (4.7%)	5 (3.4%)
NITROUS OXIDE	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
KETAMINE	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
OTHER HYPNOTICS AND SEDATIVES	3 (2.8%)	1 (2.3%)	4 (2.7%)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
DIPHENHYDRAMINE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER IMMUNOSUPPRESSANTS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
AZATHIOPRINE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER INTESTINAL ANTIINFECTIVES	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
BERUSANOL	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER LAXATIVES	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
LINACLOTIDE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
GLYCEROL	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	4 (3.8%)	2 (4.7%)	6 (4.0%)
FISH OIL	3 (2.8%)	1 (2.3%)	4 (2.7%)
EZETIMIBE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
CHOLEST OFF NATURE MADE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
OTHER MINERAL PRODUCTS	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
OTHER MINERAL PRODUCTS	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
HERBAL NOS W/MINERALS NOS	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
OTHER MINERAL SUPPLEMENTS	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
OTHER MINERAL SUPPLEMENTS	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
MAGNESIUM W/ZINC	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER MUSCLE RELAXANTS, PERIPHERALLY ACTING AGENTS	2 (1.9%)	2 (4.7%)	4 (2.7%)
BOTULINUM TOXIN TYPE A	2 (1.9%)	2 (4.7%)	4 (2.7%)
OTHER NASAL PREPARATIONS	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
SODIUM CHLORIDE	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
MUPIROCIN	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
OTHER OPHTHALMOLOGICALS	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
CARMELLOSE	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
CICLOSPORIN	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER OPIOIDS	7 (6.6%)	4 (9.3%)	11 (7.4%)
TRAMADOL	6 (5.7%)	4 (9.3%)	10 (6.7%)
TRAMADOL HYDROCHLORIDE	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
OTHER PLAIN VITAMIN PREPARATIONS	11 (10.4%)	5 (11.6%)	16 (10.7%)
TOCOPHEROL	8 (7.5%)	3 (7.0%)	11 (7.4%)
NICOTINAMIDE	4 (3.8%)	0	4 (2.7%)
TOCOPHERYL ACETATE	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
RIBOFLAVIN	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER PSYCHOSTIMULANTS AND NOOTROPICS	11 (10.4%)	2 (4.7%)	13 (8.7%)
IDEBENONE	8 (7.5%)	2 (4.7%)	10 (6.7%)
DRONABINOL	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
ACETYLCARNITINE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
CITICOLINE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
CITRULLINE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS	3 (2.8%)	2 (4.7%)	5 (3.4%)
ROCURONIUM	2 (1.9%)	2 (4.7%)	4 (2.7%)
ROCURONIUM BROMIDE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER RESPIRATORY SYSTEM PRODUCTS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER RESPIRATORY SYSTEM PRODUCTS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER SYSTEMIC DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEAS	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
OMALIZUMAB	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Oxycodone (N=106)	Oxycodone - Oxycodone (N=43)	Overall Oxycodone (N=149)
OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	1 (0.9%)	2 (4.7%)	3 (2.0%)
HOMEOPATHIC PREPARATION	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
QUERCETIN	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
TRAUMEEL /06048201/	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER UROLOGICALS, INCL. ANTISPASMODICS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OTHER UROLOGICALS, INCL ANTISPASMODICS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OXAZOL, THIAZINE, AND TRIAZINE DERIVATIVES	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
METAXALONE	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
OXICAMS	3 (2.8%)	3 (7.0%)	6 (4.0%)
MELOXICAM	3 (2.8%)	3 (7.0%)	6 (4.0%)
PAPILLOMAVIRUS VACCINES	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
HUMAN PAPILLOMA VACCINE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
PENICILLINS WITH EXTENDED SPECTRUM	8 (7.5%)	9 (20.9%)	17 (11.4%)
AMOXICILLIN	8 (7.5%)	9 (20.9%)	17 (11.4%)
PERTUSSIS VACCINES	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
PERTUSSIS VACCINE	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Oxaveloxolone (N=106)	Oxaveloxolone - Oxaveloxolone (N=43)	Overall Oxaveloxolone (N=149)
PHENOTHIAZINES WITH PIPERAZINE STRUCTURE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
PROCHLORPERAZINE EDISYLATE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
PHENYLPIPERIDINE DERIVATIVES	3 (2.8%)	1 (2.3%)	4 (2.7%)
FENTANYL	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
PETHIDINE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
PIPERAZINE DERIVATIVES	12 (11.3%)	6 (14.0%)	18 (12.1%)
CETIRIZINE HYDROCHLORIDE	9 (8.5%)	1 (2.3%)	10 (6.7%)
CETIRIZINE	2 (1.9%)	5 (11.6%)	7 (4.7%)
CYCLIZINE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
PLATELET AGGREGATION INHIBITORS EXCL. HEPARIN	1 (0.9%)	3 (7.0%)	4 (2.7%)
ACETYLSALICYLIC ACID	1 (0.9%)	2 (4.7%)	3 (2.0%)
APIXABAN	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
PREPARATIONS CONTAINING SULFUR	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
SULFACETAMIDE W/SULFUR	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
PREPARATIONS WITH NO EFFECT ON URIC ACID METABOLIS	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
COLCHICINE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
PROGESTOGENS	8 (7.5%)	6 (14.0%)	14 (9.4%)
MEDROXYPROGESTERONE ACETATE	4 (3.8%)	2 (4.7%)	6 (4.0%)
NORETHISTERONE	1 (0.9%)	3 (7.0%)	4 (2.7%)
ETONOGESTREL	2 (1.9%)	2 (4.7%)	4 (2.7%)
MEDROXYPROGESTERONE	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
DESOGESTREL	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
PROGESTOGENS AND ESTROGENS IN COMBINATION	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
MARVELON	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
PROGESTOGENS AND ESTROGENS, FIXED COMBINATIONS	13 (12.3%)	9 (20.9%)	22 (14.8%)
EUGYNON /00022701/	5 (4.7%)	3 (7.0%)	8 (5.4%)
AIDA /06358701/	3 (2.8%)	1 (2.3%)	4 (2.7%)
ANOVLAR	1 (0.9%)	2 (4.7%)	3 (2.0%)
DROSPIRENONE W/ETHINYLESTRADIOL	1 (0.9%)	2 (4.7%)	3 (2.0%)
CILEST	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
NORLESTRIN FE	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
ETHINYL ESTRADIOL W/NORGESTREL	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
NORMENSAL	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
DROSPIRENONE W/ETHINYLESTRADIOL BETADEX	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
PROLACTINE INHIBITORS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
CABERGOLINE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
PROPIONIC ACID DERIVATIVES	63 (59.4%)	28 (65.1%)	91 (61.1%)
IBUPROFEN	55 (51.9%)	25 (58.1%)	80 (53.7%)
NAPROXEN	7 (6.6%)	3 (7.0%)	10 (6.7%)
NAPROXEN SODIUM	3 (2.8%)	4 (9.3%)	7 (4.7%)
KETOPROFEN LYSINE	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
FAMOTIDINE W/IBUPROFEN	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
IBUPROFEN LYSINATE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
KETOPROFEN	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
PROPULSIVES	1 (0.9%)	2 (4.7%)	3 (2.0%)
METOCLOPRAMIDE	1 (0.9%)	2 (4.7%)	3 (2.0%)
PROTEASE INHIBITORS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
RITONAVIR	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
PROTON PUMP INHIBITORS	17 (16.0%)	8 (18.6%)	25 (16.8%)
OMEPRAZOLE	8 (7.5%)	6 (14.0%)	14 (9.4%)
ESOMEPRAZOLE	3 (2.8%)	2 (4.7%)	5 (3.4%)
PANTOPRAZOLE	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
LANSOPRAZOLE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
OMEPRAZOLE MAGNESIUM	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
RABEPRAZOLE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
PSYCHOLEPTICS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
DYSTO LOGES S	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
PYRAZOLONES	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
METAMIZOLE SODIUM	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
RETINOIDS FOR TOPICAL USE IN ACNE	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
ADAPALENE	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
TRETINOIN	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
RETINOIDS FOR TREATMENT OF ACNE	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
ISOTRETINOIN	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
SALICYLIC ACID AND DERIVATIVES	7 (6.6%)	2 (4.7%)	9 (6.0%)
ACETYLSALICYLIC ACID	7 (6.6%)	0	7 (4.7%)
BEECHAM'S HOT LEMON COLD REMEDY	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
VINCENTS /00110301/	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
SALICYLIC ACID PREPARATIONS	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
SALACTOL	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
SALT SOLUTIONS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
SODIUM CHLORIDE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
Concomitant Medications
Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
SECOND-GENERATION CEPHALOSPORINS	2 (1.9%)	2 (4.7%)	4 (2.7%)
CEFUROXIME AXETIL	2 (1.9%)	2 (4.7%)	4 (2.7%)
SELECTIVE BETA-2-ADRENORECEPTOR AGONISTS	8 (7.5%)	4 (9.3%)	12 (8.1%)
SALBUTAMOL	5 (4.7%)	4 (9.3%)	9 (6.0%)
SALBUTAMOL SULFATE	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
LEVOSALBUTAMOL	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
LEVOSALBUTAMOL HYDROCHLORIDE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
SELECTIVE SEROTONIN (5HT1) AGONISTS	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
RIZATRIPTAN	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
SUMATRIPTAN	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
ELETRIPTAN	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
SELECTIVE SEROTONIN (5HT1) AGONISTS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS	24 (22.6%)	14 (32.6%)	38 (25.5%)
ESCITALOPRAM OXALATE	7 (6.6%)	2 (4.7%)	9 (6.0%)
SERTRALINE HYDROCHLORIDE	4 (3.8%)	4 (9.3%)	8 (5.4%)
FLUOXETINE	1 (0.9%)	5 (11.6%)	6 (4.0%)
SERTRALINE	6 (5.7%)	0	6 (4.0%)
ESCITALOPRAM	5 (4.7%)	0	5 (3.4%)
FLUOXETINE HYDROCHLORIDE	1 (0.9%)	2 (4.7%)	3 (2.0%)
CITALOPRAM HYDROBROMIDE	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
CITALOPRAM	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
Concomitant Medications
Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
SELENIUM	3 (2.8%)	0	3 (2.0%)
SELENIUM	3 (2.8%)	0	3 (2.0%)
SEROTONIN (5HT3) ANTAGONISTS	11 (10.4%)	5 (11.6%)	16 (10.7%)
ONDANSETRON	9 (8.5%)	5 (11.6%)	14 (9.4%)
ONDANSETRON HYDROCHLORIDE	3 (2.8%)	0	3 (2.0%)
SOFT PARAFFIN AND FAT PRODUCTS	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
HYDROMOL /00906601/	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
DIPROBASE /01132701/	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
SOFTENERS, EMOLLIENTS	4 (3.8%)	4 (9.3%)	8 (5.4%)
DOCUSATE SODIUM	4 (3.8%)	4 (9.3%)	8 (5.4%)
PARAFFIN, LIQUID	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
SOLUTIONS AFFECTING THE ELECTROLYTE BALANCE	2 (1.9%)	2 (4.7%)	4 (2.7%)
FLEBOBAG RING LACT	2 (1.9%)	2 (4.7%)	4 (2.7%)
SPECIFIC IMMUNOGLOBULINS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
IMMUNOGLOBULIN G HUMAN	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
SUBSTITUTED ALKYLAMINES	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
CHLORPHENAMINE MALEATE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
SULFONAMIDES, PLAIN	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
FUROSEMIDE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
TORASEMIDE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
SULFUR-CONTAINING IMIDAZOLE DERIVATIVES	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
THIAMAZOLE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
SYMPATHOMIMETICS	6 (5.7%)	4 (9.3%)	10 (6.7%)
PSEUDOEPHEDRINE HYDROCHLORIDE	5 (4.7%)	2 (4.7%)	7 (4.7%)
PSEUDOEPHEDRINE	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
CONTAC /00014501/	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
PHENYLEPHRINE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
ADVIL ALLERGY SINUS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
SYMPATHOMIMETICS, PLAIN	3 (2.8%)	0	3 (2.0%)
OXYMETAZOLINE HYDROCHLORIDE	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
OXYMETAZOLINE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
SYNTHETIC ANTICHOLINERGICS, ESTERS WITH TERTIARY A	1 (0.9%)	2 (4.7%)	3 (2.0%)
DICYCLOVERINE	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
DICYCLOVERINE HYDROCHLORIDE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
Concomitant Medications
Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
SYNTHETIC ANTICHOLINERGICS, QUATERNARY AMMONIUM CO GLYCOPYRRONIUM BROMIDE	1 (0.9%) 1 (0.9%)	0 0	1 (0.7%) 1 (0.7%)
TETANUS VACCINES TETANUS VACCINE DITEMER	2 (1.9%) 1 (0.9%) 1 (0.9%)	2 (4.7%) 2 (4.7%) 0	4 (2.7%) 3 (2.0%) 1 (0.7%)
TETRACYCLINES DOXYCYCLINE DOXYCYCLINE HYCLATE	7 (6.6%) 6 (5.7%) 1 (0.9%)	3 (7.0%) 3 (7.0%) 0	10 (6.7%) 9 (6.0%) 1 (0.7%)
THIAZIDES, PLAIN HYDROCHLOROTHIAZIDE	1 (0.9%) 1 (0.9%)	0 0	1 (0.7%) 1 (0.7%)
THIRD-GENERATION CEPHALOSPORINS CEFDINIR CEFPODOXIME CEFTRIAZONE CEFOTAXIME SODIUM CEFTRIAZONE SODIUM	3 (2.8%) 2 (1.9%) 0 0 1 (0.9%) 1 (0.9%)	1 (2.3%) 0 1 (2.3%) 1 (2.3%) 0 0	4 (2.7%) 2 (1.3%) 1 (0.7%) 1 (0.7%) 1 (0.7%) 1 (0.7%)
THYROID HORMONES LEVOTHYROXINE LIOETHYRONINE	2 (1.9%) 2 (1.9%) 1 (0.9%)	0 0 0	2 (1.3%) 2 (1.3%) 1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
Concomitant Medications
Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
TONICS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
CURCUMIN	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
TRAUMEEL /05818201/	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
TRIAZOLE DERIVATIVES	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
FLUCONAZOLE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
TRIMETHOPRIM AND DERIVATIVES	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
TRIMETHOPRIM	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA (TNF-) INHIBITORS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
INFLIXIMAB	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	10 (9.4%)	4 (9.3%)	14 (9.4%)
CANNABIS SATIVA OIL	4 (3.8%)	1 (2.3%)	5 (3.4%)
CANNABIS SATIVA	5 (4.7%)	0	5 (3.4%)
UNSPECIFIED HERBAL	0	3 (7.0%)	3 (2.0%)
SHEN NENG GANMAOLING	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
CANNABIS SATIVA EXTRACT	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
URINARY ANTISPASMODICS	16 (15.1%)	5 (11.6%)	21 (14.1%)
OXYBUTYNIN	8 (7.5%)	2 (4.7%)	10 (6.7%)
URINARY ANTISPASMODICS	5 (4.7%)	3 (7.0%)	8 (5.4%)
TOLTERODINE	6 (5.7%)	1 (2.3%)	7 (4.7%)
TOLTERODINE L-TARTRATE	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
SOLIFENACIN SUCCINATE	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
OXYBUTYNIN HYDROCHLORIDE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
SOLIFENACIN	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
VARIOUS ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
THIOCTIC ACID	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
VIRAL VACCINES	60 (56.6%)	34 (79.1%)	94 (63.1%)
VIRAL VACCINES	60 (56.6%)	34 (79.1%)	94 (63.1%)
VITAMIN A, PLAIN	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
RETINOL	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
VITAMIN B-COMPLEX WITH VITAMIN C	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
VITAMIN B COMPLEX WITH VITAMIN C /06664601/	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
VITAMIN B-COMPLEX, OTHER COMBINATIONS	4 (3.8%)	0	4 (2.7%)
SUPER B COMPLEX /01995301/	4 (3.8%)	0	4 (2.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
Concomitant Medications
Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
VITAMIN B-COMPLEX, PLAIN	3 (2.8%)	2 (4.7%)	5 (3.4%)
VITAMIN B COMPLEX	3 (2.8%)	2 (4.7%)	5 (3.4%)
VITAMIN B1, PLAIN	4 (3.8%)	0	4 (2.7%)
THIAMINE	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
THIAMINE HYDROCHLORIDE	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
VITAMIN B12 (CYANOCOBALAMIN AND ANALOGUES)	12 (11.3%)	3 (7.0%)	15 (10.1%)
CYANOCOBALAMIN	12 (11.3%)	3 (7.0%)	15 (10.1%)
VITAMIN D AND ANALOGUES	30 (28.3%)	14 (32.6%)	44 (29.5%)
ERGOCALCIFEROL	21 (19.8%)	11 (25.6%)	32 (21.5%)
COLECALCIFEROL	10 (9.4%)	3 (7.0%)	13 (8.7%)
VITAMINS WITH MINERALS	14 (13.2%)	9 (20.9%)	23 (15.4%)
MULTIVITAMINS W/MINERALS	14 (13.2%)	8 (18.6%)	22 (14.8%)
EMERGEN C	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
VITAMINS, OTHER COMBINATIONS	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
AIRBORNE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
WATERSOLUBLE, NEPHROTROPIC, LOW OSMOLAR X-RAY CONT	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
IOPAMIDOL	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.5.1
 Concomitant Medications
 Safety Population

Medication Class Dictionary-Derived Term	Placebo - Oxaveloxolone (N=106)	Oxaveloxolone - Oxaveloxolone (N=43)	Overall Oxaveloxolone (N=149)
XANTHINE DERIVATIVES	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
CAFFEINE	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
ZINC	5 (4.7%)	3 (7.0%)	8 (5.4%)
ZINC	5 (4.7%)	3 (7.0%)	8 (5.4%)
ZINC PRODUCTS	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
SUDOCREM	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
ZINC OXIDE	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

A concomitant medication is any medication taken at the time of first study treatment during the extension study or a medication that was started after the start of study drug dosing.

* The number of patients who take at least one concomitant medication is summarized in each row.

Concomitant medications are coded using the World Health Organization (WHO) drug dictionary (Enhanced version, September 2011, B2 format) for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and preferred drug name.

Table 14.1.6.1
 Duration of Study Treatment and Exposure to Study Drug
 Safety Population

Parameter (units) Statistic/Category	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Cumulative Dose Dispensed (mg)			
n	106	43	149
Mean (SD)	209547.2 (82563.53)	231802.3 (63148.08)	215969.8 (77911.55)
Median	243000.0	243000.0	243000.0
Min, Max	4500, 297000	4500, 297000	4500, 297000
Number of Doses Received			
n	106	43	149
Mean (SD)	1223.3 (514.86)	1376.2 (408.53)	1267.4 (490.16)
Median	1452.0	1487.7	1464.3
Min, Max	12, 1763	18, 1768	12, 1768
Duration of Treatment (Days)			
n	106	43	149
Mean (SD)	1160.6 (470.76)	1290.7 (352.38)	1198.1 (442.68)
Median	1350.5	1357.0	1353.0
Min, Max	21, 1570	18, 1606	18, 1606
Study Drug Compliance (%)			
n	106	43	149
Mean (SD)	83.776 (16.1822)	87.243 (11.1551)	84.776 (14.9526)
Median	88.869	91.831	89.527
Min, Max	16.67, 100.00	51.11, 99.17	16.67, 100.00
Total Number of Doses Dispensed			
n	106	43	149
Mean (SD)	1397.0 (550.42)	1545.3 (420.99)	1439.8 (519.41)
Median	1620.0	1620.0	1620.0
Min, Max	30, 1980	30, 1980	30, 1980
Total Number of Doses Returned			
n	106	43	149
Mean (SD)	173.7 (116.79)	169.2 (138.19)	172.4 (122.89)
Median	149.3	115.3	139.0
Min, Max	0, 769	12, 665	0, 769

Table 14.1.6.3
 Study Drug Exposure by Duration
 Safety Population

Parameter (units) Statistic/Category	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Exposure to Study Drug (Weeks)			
<=24 Weeks	106 (100%)	43 (100%)	149 (100%)
>24 Weeks	96 (90.6%)	41 (95.3%)	137 (91.9%)
<=48 Weeks	106 (100%)	43 (100%)	149 (100%)
>48 Weeks	94 (88.7%)	40 (93.0%)	134 (89.9%)
<=72 Weeks	106 (100%)	43 (100%)	149 (100%)
>72 Weeks	89 (84.0%)	40 (93.0%)	129 (86.6%)
<=96 Weeks	106 (100%)	43 (100%)	149 (100%)
>96 Weeks	86 (81.1%)	40 (93.0%)	126 (84.6%)
<=120 Weeks	106 (100%)	43 (100%)	149 (100%)
>120 Weeks	84 (79.2%)	39 (90.7%)	123 (82.6%)
<=144 Weeks	106 (100%)	43 (100%)	149 (100%)
>144 Weeks	83 (78.3%)	39 (90.7%)	122 (81.9%)
<=168 Weeks	106 (100%)	43 (100%)	149 (100%)
>168 Weeks	77 (72.6%)	35 (81.4%)	112 (75.2%)
<=192 Weeks	106 (100%)	43 (100%)	149 (100%)
>192 Weeks	59 (55.7%)	29 (67.4%)	88 (59.1%)
<=216 Weeks	106 (100%)	43 (100%)	149 (100%)
>216 Weeks	18 (17.0%)	7 (16.3%)	25 (16.8%)

Table 14.3.1.1.1
 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events
 Safety Population

	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Number and percent of subjects with at least one adverse event	103 (97.2%)	42 (97.7%)	145 (97.3%)
Number and percent of subjects with a related adverse event	58 (54.7%)	18 (41.9%)	76 (51.0%)
Number and percent of subjects with a severe adverse event	15 (14.2%)	4 (9.3%)	19 (12.8%)
Number and percent of subjects with a serious adverse event	10 (9.4%)	7 (16.3%)	17 (11.4%)
Number and percent of subjects with a related serious adverse event	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
Number and percent of subjects with an adverse event leading to permanent treatment discontinuation	9 (8.5%)	1 (2.3%)	10 (6.7%)
Number of adverse events	963	434	1397
Number of related adverse events	123	35	158
Number of severe adverse events	25	10	35
Number of serious adverse events	15	10	25
Number of related serious adverse events	0	1	1
Number of adverse events leading to treatment discontinuation	12	2	14

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.1.6
 Overall Summary of Adverse Events Occurred >30 Days Past the Last Dose
 Safety Population

	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Number and percent of subjects with at least one adverse event	0	0	0
Number and percent of subjects with a related adverse event	0	0	0
Number and percent of subjects with a severe adverse event	0	0	0
Number and percent of subjects with a serious adverse event	0	0	0
Number and percent of subjects with a related serious adverse event	0	0	0
Number and percent of subjects with an adverse event leading to permanent treatment discontinuation	0	0	0
Number of adverse events	0	0	0
Number of related adverse events	0	0	0
Number of severe adverse events	0	0	0
Number of serious adverse events	0	0	0
Number of related serious adverse events	0	0	0
Number of adverse events leading to treatment discontinuation	0	0	0

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.2.1
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Number and Percent of Adverse Events	123:58 (54.7%)	35:18 (41.9%)	158:76 (51.0%)
Blood and lymphatic system disorders	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Anaemia	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Cardiac disorders	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Angina pectoris	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Atrial fibrillation	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Congenital, familial and genetic disorders	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Friedreich's ataxia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Eye disorders	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Diplopia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Gastrointestinal disorders	34:24 (22.6%)	13:10 (23.3%)	47:34 (22.8%)
Nausea	13:12 (11.3%)	5:5 (11.6%)	18:17 (11.4%)
Abdominal pain	5:4 (3.8%)	5:5 (11.6%)	10:9 (6.0%)
Diarrhoea	7:5 (4.7%)	2:2 (4.7%)	9:7 (4.7%)
Gastrooesophageal reflux disease	3:2 (1.9%)	0	3:2 (1.3%)
Constipation	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Frequent bowel movements	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Breath odour	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Defaecation urgency	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Dyspepsia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Vomiting	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment. The number of patients who experienced at least one adverse event is summarized in each row. Events collected with relationship other than UNRELATED or UNLIKELY RELATED are considered RELATED. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are presented by decreasing frequency count.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.2.1
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
General disorders and administration site conditions	9:8 (7.5%)	3:3 (7.0%)	12:11 (7.4%)
Fatigue	5:5 (4.7%)	3:3 (7.0%)	8:8 (5.4%)
Asthenia	3:2 (1.9%)	0	3:2 (1.3%)
Gait disturbance	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Investigations	45:28 (26.4%)	8:4 (9.3%)	53:32 (21.5%)
Alanine aminotransferase increased	26:24 (22.6%)	4:2 (4.7%)	30:26 (17.4%)
Aspartate aminotransferase increased	13:10 (9.4%)	1:1 (2.3%)	14:11 (7.4%)
Brain natriuretic peptide increased	3:3 (2.8%)	0	3:3 (2.0%)
Gamma-glutamyltransferase increased	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Blood cholesterol increased	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Blood glucose increased	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Weight decreased	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Blood creatine phosphokinase increased	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Metabolism and nutrition disorders	4:4 (3.8%)	2:2 (4.7%)	6:6 (4.0%)
Abnormal loss of weight	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Folate deficiency	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Decreased appetite	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Dehydration	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Dyslipidaemia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Increased appetite	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7:5 (4.7%)	2:1 (2.3%)	9:6 (4.0%)
Myalgia	4:3 (2.8%)	2:1 (2.3%)	6:4 (2.7%)
Muscle spasms	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Arthralgia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment. The number of patients who experienced at least one adverse event is summarized in each row. Events collected with relationship other than UNRELATED or UNLIKELY RELATED are considered RELATED. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are presented by decreasing frequency count.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.2.1
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Nervous system disorders	13:10 (9.4%)	1:1 (2.3%)	14:11 (7.4%)
Headache	8:8 (7.5%)	1:1 (2.3%)	9:9 (6.0%)
Migraine	2:1 (0.9%)	0	2:1 (0.7%)
Ataxia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Dizziness	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Speech disorder	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Psychiatric disorders	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Insomnia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Reproductive system and breast disorders	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Menorrhagia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Menstruation irregular	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Pulmonary embolism	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4:4 (3.8%)	3:2 (4.7%)	7:6 (4.0%)
Alopecia	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Acne	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Pruritus generalised	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Dermatitis psoriasiform	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Night sweats	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Rash macular	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment. The number of patients who experienced at least one adverse event is summarized in each row. Events collected with relationship other than UNRELATED or UNLIKELY RELATED are considered RELATED. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are presented by decreasing frequency count.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.2.1
 Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Vascular disorders	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Deep vein thrombosis	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment. The number of patients who experienced at least one adverse event is summarized in each row. Events collected with relationship other than UNRELATED or UNLIKELY RELATED are considered RELATED. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are presented by decreasing frequency count.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.2.4
 Serious Related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Number and Percent of Adverse Events	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Pulmonary embolism	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment. The number of patients who experienced at least one adverse event is summarized in each row. Events collected with relationship other than UNRELATED or UNLIKELY RELATED are considered RELATED. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are presented by decreasing frequency count.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Number and Percent of Subjects	Mild	30 (28.3%)	6 (14.0%)	36 (24.2%)
	Moderate	58 (54.7%)	32 (74.4%)	90 (60.4%)
	Severe	15 (14.2%)	4 (9.3%)	19 (12.8%)
Blood and lymphatic system disorders	Mild	1 (0.9%)	3 (7.0%)	4 (2.7%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Anaemia	Mild	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Iron deficiency anaemia	Mild	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Lymphadenopathy	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Cardiac disorders	Mild	5 (4.7%)	2 (4.7%)	7 (4.7%)
	Moderate	5 (4.7%)	1 (2.3%)	6 (4.0%)
	Severe	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
Angina pectoris	Mild	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Atrial fibrillation	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Cardiac failure congestive	Mild	0	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
Cardiomyopathy	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Myocarditis	Mild	0	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Cardiac disorders, continued...				
Palpitations	Mild	2 (1.9%)	2 (4.7%)	4 (2.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Sinus tachycardia	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
Tachycardia	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Ventricular hypertrophy	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	Mild	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Friedreich's ataxia	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Congenital, familial and genetic disorders, continued...				
Hereditary haemochromatosis	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	Mild	4 (3.8%)	2 (4.7%)	6 (4.0%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Deafness	Mild	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Ear haemorrhage	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Ear pain	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Hearing impaired	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Ear and labyrinth disorders, continued...				
Hypoacusis	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Tinnitus	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Endocrine disorders	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Basedow's disease	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Eye disorders	Mild	3 (2.8%)	3 (7.0%)	6 (4.0%)
	Moderate	1 (0.9%)	2 (4.7%)	3 (2.0%)
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Eye disorders, continued...				
Altered visual depth perception	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Blepharitis	Mild	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Blepharospasm	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Diplopia	Mild	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Dry eye	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Gastrointestinal disorders	Mild	44 (41.5%)	15 (34.9%)	59 (39.6%)
	Moderate	14 (13.2%)	10 (23.3%)	24 (16.1%)
	Severe	2 (1.9%)	2 (4.7%)	4 (2.7%)

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Gastrointestinal disorders, continued...				
Abdominal discomfort	Mild	1 (0.9%)	2 (4.7%)	3 (2.0%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Abdominal distension	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Abdominal pain	Mild	7 (6.6%)	4 (9.3%)	11 (7.4%)
	Moderate	2 (1.9%)	3 (7.0%)	5 (3.4%)
	Severe	0	0	0
Abdominal pain lower	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
Abdominal pain upper	Mild	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Anal fissure	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Gastrointestinal disorders, continued...				
Aphthous stomatitis	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Barrett's oesophagus	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Bowel movement irregularity	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Breath odour	Mild	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Cheilitis	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Constipation	Mild	4 (3.8%)	1 (2.3%)	5 (3.4%)
	Moderate	1 (0.9%)	2 (4.7%)	3 (2.0%)
	Severe	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Gastrointestinal disorders, continued...				
Defaecation urgency	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Dental discomfort	Mild	0	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
Diarrhoea	Mild	15 (14.2%)	3 (7.0%)	18 (12.1%)
	Moderate	2 (1.9%)	2 (4.7%)	4 (2.7%)
	Severe	0	0	0
Dry mouth	Mild	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Dyspepsia	Mild	6 (5.7%)	1 (2.3%)	7 (4.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Dysphagia	Mild	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Gastrointestinal disorders, continued...				
Faecal incontinence	Mild	0	0	0
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Faecaloma	Mild	0	0	0
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Faeces hard	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Faeces pale	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Frequent bowel movements	Mild	0	0	0
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Gastrointestinal disorder	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Gastrointestinal disorders, continued...				
Gastroesophageal reflux disease	Mild	7 (6.6%)	4 (9.3%)	11 (7.4%)
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Gingival bleeding	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Haematochezia	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Haemorrhoids	Mild	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Melaena	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Nausea	Mild	16 (15.1%)	7 (16.3%)	23 (15.4%)
	Moderate	6 (5.7%)	0	6 (4.0%)
	Severe	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Gastrointestinal disorders, continued...				
Rectal polyp	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Stomatitis	Mild	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Tongue coated	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Tooth disorder	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Tooth impacted	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Toothache	Mild	1 (0.9%)	3 (7.0%)	4 (2.7%)
	Moderate	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Gastrointestinal disorders, continued...				
Traumatic tooth displacement	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Vomiting	Mild	4 (3.8%)	4 (9.3%)	8 (5.4%)
	Moderate	4 (3.8%)	1 (2.3%)	5 (3.4%)
	Severe	0	0	0
General disorders and administration site conditions	Mild	30 (28.3%)	11 (25.6%)	41 (27.5%)
	Moderate	7 (6.6%)	1 (2.3%)	8 (5.4%)
	Severe	1 (0.9%)	2 (4.7%)	3 (2.0%)
Adverse drug reaction	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Asthenia	Mild	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
Chest discomfort	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
General disorders and administration site conditions, continued...				
Chest pain	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Cyst	Mild	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Facial pain	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Fatigue	Mild	10 (9.4%)	5 (11.6%)	15 (10.1%)
	Moderate	4 (3.8%)	1 (2.3%)	5 (3.4%)
	Severe	0	0	0
Feeling abnormal	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Feeling hot	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
General disorders and administration site conditions, continued...				
Gait disturbance	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Inflammation	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Influenza like illness	Mild	3 (2.8%)	2 (4.7%)	5 (3.4%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
Irritability	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Malaise	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Non-cardiac chest pain	Mild	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
General disorders and administration site conditions, continued...				
Oedema peripheral	Mild	4 (3.8%)	1 (2.3%)	5 (3.4%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Pain	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Pyrexia	Mild	9 (8.5%)	2 (4.7%)	11 (7.4%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Hepatobiliary disorders	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Cholelithiasis	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Immune system disorders	Mild	3 (2.8%)	1 (2.3%)	4 (2.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Hypersensitivity	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Seasonal allergy	Mild	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Infections and infestations	Mild	52 (49.1%)	23 (53.5%)	75 (50.3%)
	Moderate	13 (12.3%)	13 (30.2%)	26 (17.4%)
	Severe	5 (4.7%)	0	5 (3.4%)
Body tinea	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Infections and infestations, continued...				
Bronchitis	Mild	5 (4.7%)	1 (2.3%)	6 (4.0%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Chlamydial infection	Mild	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Corona virus infection	Mild	38 (35.8%)	13 (30.2%)	51 (34.2%)
	Moderate	7 (6.6%)	9 (20.9%)	16 (10.7%)
	Severe	4 (3.8%)	0	4 (2.7%)
Ear infection	Mild	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Escherichia infection	Mild	0	0	0
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Eye infection	Mild	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Infections and infestations, continued...				
Fungal infection	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Furuncle	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Gastroenteritis	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
Gastroenteritis norovirus	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Gastroenteritis viral	Mild	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Gastrointestinal infection	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Infections and infestations, continued...				
Hordeolum	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Influenza	Mild	6 (5.7%)	4 (9.3%)	10 (6.7%)
	Moderate	4 (3.8%)	0	4 (2.7%)
	Severe	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
Laryngitis	Mild	0	0	0
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Localised infection	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Lower respiratory tract infection	Mild	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Nasopharyngitis	Mild	4 (3.8%)	6 (14.0%)	10 (6.7%)
	Moderate	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Infections and infestations, continued...				
Onychomycosis	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Otitis externa	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Otitis media	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Paronychia	Mild	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Pharyngitis	Mild	0	0	0
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Pilonidal cyst	Mild	0	0	0
	Moderate	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Infections and infestations, continued...				
Pneumonia	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Postoperative wound infection	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Purulence	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Rash pustular	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Respiratory tract infection	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Rhinitis	Mild	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Infections and infestations, continued...				
Sepsis	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Sinusitis	Mild	4 (3.8%)	2 (4.7%)	6 (4.0%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Staphylococcal infection	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Tinea cruris	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Tinea versicolour	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Tonsillitis	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Infections and infestations, continued...				
Tooth abscess	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Upper respiratory tract infection	Mild	17 (16.0%)	10 (23.3%)	27 (18.1%)
	Moderate	1 (0.9%)	2 (4.7%)	3 (2.0%)
	Severe	0	0	0
Urinary tract infection	Mild	5 (4.7%)	4 (9.3%)	9 (6.0%)
	Moderate	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Severe	0	0	0
Viral infection	Mild	1 (0.9%)	2 (4.7%)	3 (2.0%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Viral rhinitis	Mild	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Viral upper respiratory tract infection	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Infections and infestations, continued...				
Vulvovaginal mycotic infection	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Wound infection	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	Mild	43 (40.6%)	12 (27.9%)	55 (36.9%)
	Moderate	25 (23.6%)	14 (32.6%)	39 (26.2%)
	Severe	3 (2.8%)	0	3 (2.0%)
Anaemia postoperative	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Ankle fracture	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Severe	0	0	0
Arthropod bite	Mild	0	0	0
	Moderate	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Injury, poisoning and procedural complications, continued...				
Avulsion fracture	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Back injury	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Chillblains	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Clavicle fracture	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Concussion	Mild	3 (2.8%)	1 (2.3%)	4 (2.7%)
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Contusion	Mild	17 (16.0%)	4 (9.3%)	21 (14.1%)
	Moderate	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Injury, poisoning and procedural complications, continued...				
Excoriation	Mild	17 (16.0%)	4 (9.3%)	21 (14.1%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Eye injury	Mild	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Facial bones fracture	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Severe	0	0	0
Fibula fracture	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
Foot fracture	Mild	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
	Moderate	3 (2.8%)	0	3 (2.0%)
	Severe	0	0	0
Hand fracture	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Injury, poisoning and procedural complications, continued...				
Head injury	Mild	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Hip fracture	Mild	0	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
Humerus fracture	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Injury	Mild	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Joint dislocation	Mild	1 (0.9%)	2 (4.7%)	3 (2.0%)
	Moderate	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Severe	0	0	0
Joint injury	Mild	4 (3.8%)	3 (7.0%)	7 (4.7%)
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Injury, poisoning and procedural complications, continued...				
Laceration	Mild	10 (9.4%)	4 (9.3%)	14 (9.4%)
	Moderate	3 (2.8%)	2 (4.7%)	5 (3.4%)
	Severe	0	0	0
Ligament rupture	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Ligament sprain	Mild	14 (13.2%)	2 (4.7%)	16 (10.7%)
	Moderate	4 (3.8%)	1 (2.3%)	5 (3.4%)
	Severe	0	0	0
Limb injury	Mild	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Lower limb fracture	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Mouth injury	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Injury, poisoning and procedural complications, continued...				
Muscle strain	Mild	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Moderate	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Severe	0	0	0
Periorbital haematoma	Mild	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Post-traumatic neck syndrome	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Procedural pain	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Severe	0	0	0
Rib fracture	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Soft tissue injury	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Injury, poisoning and procedural complications, continued...				
Spinal column injury	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Stress fracture	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Sunburn	Mild	0	0	0
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Tendon rupture	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Thermal burn	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Tibia fracture	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Injury, poisoning and procedural complications, continued...				
Tooth fracture	Mild	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
	Moderate	3 (2.8%)	0	3 (2.0%)
	Severe	0	0	0
Tooth injury	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Traumatic haematoma	Mild	3 (2.8%)	0	3 (2.0%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Upper limb fracture	Mild	0	0	0
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Vaccination complication	Mild	10 (9.4%)	7 (16.3%)	17 (11.4%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Wound	Mild	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Injury, poisoning and procedural complications, continued...				
Wrist fracture	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Investigations	Mild	27 (25.5%)	9 (20.9%)	36 (24.2%)
	Moderate	12 (11.3%)	3 (7.0%)	15 (10.1%)
	Severe	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
Alanine aminotransferase increased	Mild	18 (17.0%)	2 (4.7%)	20 (13.4%)
	Moderate	5 (4.7%)	2 (4.7%)	7 (4.7%)
	Severe	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
Aspartate aminotransferase increased	Mild	9 (8.5%)	0	9 (6.0%)
	Moderate	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Severe	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Blood cholesterol increased	Mild	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Investigations, continued...				
Blood creatine phosphokinase increased	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Blood folate decreased	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Blood glucose increased	Mild	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Blood triglycerides increased	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Blood urea increased	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Brain natriuretic peptide increased	Mild	4 (3.8%)	1 (2.3%)	5 (3.4%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Investigations, continued...				
Ceruloplasmin increased	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Electrocardiogram T wave inversion	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	Mild	3 (2.8%)	0	3 (2.0%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Glomerular filtration rate decreased	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Glucose tolerance test abnormal	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Heart rate increased	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Investigations, continued...				
N-terminal prohormone brain natriuretic peptide increased	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Serum ferritin decreased	Mild	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Serum ferritin increased	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Troponin increased	Mild	0	0	0
	Moderate	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Severe	0	0	0
Vitamin D decreased	Mild	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Weight decreased	Mild	3 (2.8%)	4 (9.3%)	7 (4.7%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Investigations, continued...				
Weight increased	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
White blood cell count decreased	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	Mild	10 (9.4%)	6 (14.0%)	16 (10.7%)
	Moderate	5 (4.7%)	0	5 (3.4%)
	Severe	0	0	0
Abnormal loss of weight	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Decreased appetite	Mild	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Dehydration	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Metabolism and nutrition disorders, continued...				
Diabetes mellitus	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Dyslipidaemia	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Folate deficiency	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Hypercholesterolaemia	Mild	3 (2.8%)	0	3 (2.0%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Increased appetite	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Iron deficiency	Mild	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Metabolism and nutrition disorders, continued...				
Type 2 diabetes mellitus	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Vitamin B12 deficiency	Mild	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Vitamin D deficiency	Mild	3 (2.8%)	2 (4.7%)	5 (3.4%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Mild	25 (23.6%)	14 (32.6%)	39 (26.2%)
	Moderate	21 (19.8%)	5 (11.6%)	26 (17.4%)
	Severe	2 (1.9%)	2 (4.7%)	4 (2.7%)
Arthralgia	Mild	12 (11.3%)	4 (9.3%)	16 (10.7%)
	Moderate	8 (7.5%)	2 (4.7%)	10 (6.7%)
	Severe	0	0	0
Arthritis	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Musculoskeletal and connective tissue disorders, continued...				
Back pain	Mild	3 (2.8%)	4 (9.3%)	7 (4.7%)
	Moderate	5 (4.7%)	1 (2.3%)	6 (4.0%)
	Severe	1 (0.9%)	2 (4.7%)	3 (2.0%)
Bursitis	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Flank pain	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Limb discomfort	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Muscle atrophy	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Musculoskeletal and connective tissue disorders, continued...				
Muscle spasms	Mild	9 (8.5%)	2 (4.7%)	11 (7.4%)
	Moderate	7 (6.6%)	1 (2.3%)	8 (5.4%)
	Severe	0	0	0
Muscle tightness	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
Muscular weakness	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Musculoskeletal chest pain	Mild	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Musculoskeletal pain	Mild	4 (3.8%)	2 (4.7%)	6 (4.0%)
	Moderate	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Severe	0	0	0
Musculoskeletal stiffness	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Musculoskeletal and connective tissue disorders, continued...				
Myalgia	Mild	4 (3.8%)	2 (4.7%)	6 (4.0%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Neck pain	Mild	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Osteoporosis	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Pain in extremity	Mild	5 (4.7%)	3 (7.0%)	8 (5.4%)
	Moderate	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Severe	0	0	0
Pain in jaw	Mild	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Rotator cuff syndrome	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Musculoskeletal and connective tissue disorders, continued...				
Scoliosis	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Sensation of heaviness	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Spinal disorder	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Synovial cyst	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Mild	1 (0.9%)	4 (9.3%)	5 (3.4%)
	Moderate	3 (2.8%)	0	3 (2.0%)
	Severe	0	0	0
Benign neoplasm of eyelid	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps), continued...				
Haemangioma of skin	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Morton's neuroma	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Pituitary tumour benign	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Skin papilloma	Mild	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Uterine leiomyoma	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Nervous system disorders	Mild	20 (18.9%)	12 (27.9%)	32 (21.5%)
	Moderate	13 (12.3%)	5 (11.6%)	18 (12.1%)
	Severe	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Nervous system disorders, continued...				
Ataxia	Mild	0	0	0
	Moderate	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Severe	0	0	0
Balance disorder	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Convulsion	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Disturbance in attention	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Dizziness	Mild	5 (4.7%)	3 (7.0%)	8 (5.4%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
Dysgeusia	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Nervous system disorders, continued...				
Epilepsy	Mild	0	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
Headache	Mild	14 (13.2%)	5 (11.6%)	19 (12.8%)
	Moderate	6 (5.7%)	1 (2.3%)	7 (4.7%)
	Severe	0	0	0
Hyperaesthesia	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Hypoaesthesia	Mild	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Loss of consciousness	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Migraine	Mild	0	0	0
	Moderate	4 (3.8%)	0	4 (2.7%)
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Nervous system disorders, continued...				
Migraine with aura	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Muscle spasticity	Mild	1 (0.9%)	2 (4.7%)	3 (2.0%)
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Neuralgia	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Neuropathy peripheral	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
	Severe	0	0	0
Paraesthesia	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Post-traumatic headache	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Nervous system disorders, continued...				
Presyncope	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Severe	0	0	0
Restless legs syndrome	Mild	1 (0.9%)	2 (4.7%)	3 (2.0%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Somnolence	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Speech disorder	Mild	0	0	0
	Moderate	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Severe	0	0	0
Syncope	Mild	0	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
Tremor	Mild	0	0	0
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Psychiatric disorders	Mild	11 (10.4%)	7 (16.3%)	18 (12.1%)
	Moderate	5 (4.7%)	3 (7.0%)	8 (5.4%)
	Severe	3 (2.8%)	0	3 (2.0%)
Abnormal dreams	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Anxiety	Mild	4 (3.8%)	0	4 (2.7%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Attention deficit/hyperactivity disorder	Mild	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Bipolar disorder	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Confusional state	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Psychiatric disorders, continued...				
Delirium	Mild	0	0	0
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Depression	Mild	5 (4.7%)	5 (11.6%)	10 (6.7%)
	Moderate	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
	Severe	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
Initial insomnia	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Insomnia	Mild	4 (3.8%)	1 (2.3%)	5 (3.4%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Insomnia related to another mental condition	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Libido decreased	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Psychiatric disorders, continued...				
Major depression	Mild	0	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
Mood swings	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Suicidal behaviour	Mild	0	0	0
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Suicidal ideation	Mild	0	0	0
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Suicide attempt	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
Renal and urinary disorders	Mild	8 (7.5%)	4 (9.3%)	12 (8.1%)
	Moderate	6 (5.7%)	1 (2.3%)	7 (4.7%)
	Severe	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Renal and urinary disorders, continued...				
Glycosuria	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Haematuria	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Incontinence	Mild	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Micturition urgency	Mild	3 (2.8%)	3 (7.0%)	6 (4.0%)
	Moderate	3 (2.8%)	0	3 (2.0%)
	Severe	0	0	0
Nephrolithiasis	Mild	0	0	0
	Moderate	4 (3.8%)	0	4 (2.7%)
	Severe	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
Nocturia	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Renal and urinary disorders, continued...				
Pollakiuria	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Renal colic	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Renal cyst	Mild	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Urinary incontinence	Mild	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Urinary retention	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Urine odour abnormal	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Reproductive system and breast disorders	Mild	9 (8.5%)	6 (14.0%)	15 (10.1%)
	Moderate	4 (3.8%)	2 (4.7%)	6 (4.0%)
	Severe	0	0	0
Amenorrhoea	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Breast tenderness	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Dysmenorrhoea	Mild	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Erectile dysfunction	Mild	0	0	0
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Mammary duct ectasia	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Reproductive system and breast disorders, continued...				
Menorrhagia	Mild	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Menstruation irregular	Mild	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Metrorrhagia	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Ovarian cyst	Mild	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Pelvic pain	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Polycystic ovaries	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Reproductive system and breast disorders, continued...				
Polymenorrhoea	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Prostatitis	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Vaginal laceration	Mild	0	0	0
	Moderate	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Severe	0	0	0
Vulvovaginal burning sensation	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Vulvovaginal pruritus	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Mild	22 (20.8%)	7 (16.3%)	29 (19.5%)
	Moderate	2 (1.9%)	3 (7.0%)	5 (3.4%)
	Severe	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, continued...				
Asthma	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Choking	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Cough	Mild	10 (9.4%)	3 (7.0%)	13 (8.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Dysphonia	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Dyspnoea	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
Epistaxis	Mild	5 (4.7%)	1 (2.3%)	6 (4.0%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, continued...				
Nasal congestion	Mild	3 (2.8%)	0	3 (2.0%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Nasal disorder	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Nasal obstruction	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Nasal septum deviation	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Nasal turbinate hypertrophy	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Oropharyngeal pain	Mild	3 (2.8%)	0	3 (2.0%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, continued...				
Pulmonary congestion	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Pulmonary embolism	Mild	0	0	0
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Respiratory failure	Mild	0	0	0
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Rhinitis allergic	Mild	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Rhinorrhoea	Mild	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Sinus congestion	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, continued...				
Sleep apnoea syndrome	Mild	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Upper-airway cough syndrome	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Wheezing	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Mild	22 (20.8%)	9 (20.9%)	31 (20.8%)
	Moderate	5 (4.7%)	4 (9.3%)	9 (6.0%)
	Severe	0	0	0
Acne	Mild	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
	Moderate	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Severe	0	0	0
Alopecia	Mild	2 (1.9%)	1 (2.3%)	3 (2.0%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Skin and subcutaneous tissue disorders, continued...				
Blister	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Dandruff	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Dermal cyst	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Dermatitis contact	Mild	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Dermatitis psoriasiform	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Dry skin	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Skin and subcutaneous tissue disorders, continued...				
Ecchymosis	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Eczema	Mild	3 (2.8%)	3 (7.0%)	6 (4.0%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Erythema	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Heat rash	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Hyperhidrosis	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Severe	0	0	0
Ingrowing nail	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Skin and subcutaneous tissue disorders, continued...				
Milia	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Nail discolouration	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Night sweats	Mild	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Petechiae	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Pruritus	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Pruritus generalised	Mild	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Skin and subcutaneous tissue disorders, continued...				
Psoriasis	Mild	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Rash macular	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Rash maculo-papular	Mild	1 (0.9%)	1 (2.3%)	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Rosacea	Mild	0	0	0
	Moderate	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Skin disorder	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Skin swelling	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Skin and subcutaneous tissue disorders, continued...				
Skin ulcer	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Swelling face	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Urticaria	Mild	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Moderate	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Severe	0	0	0
Vascular disorders	Mild	6 (5.7%)	1 (2.3%)	7 (4.7%)
	Moderate	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
	Severe	0	0	0
Deep vein thrombosis	Mild	0	0	0
	Moderate	0	2 (4.7%)	2 (1.3%)
	Severe	0	0	0
Haematoma	Mild	3 (2.8%)	1 (2.3%)	4 (2.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.3.1
 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Worst Severity
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Severity	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Vascular disorders, continued...				
Hypertension	Mild	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Hypotension	Mild	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

The number of patients who experienced at least one adverse event at that maximum severity is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are also presented alphabetically.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.4.1
 Serious Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Number and Percent of Adverse Events	15:10 (9.4%)	10:7 (16.3%)	25:17 (11.4%)
Cardiac disorders	1:1 (0.9%)	2:1 (2.3%)	3:2 (1.3%)
Cardiac failure congestive	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Sinus tachycardia	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Myocarditis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Gastrointestinal disorders	0	2:2 (4.7%)	2:2 (1.3%)
Constipation	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Diarrhoea	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Infections and infestations	3:2 (1.9%)	2:2 (4.7%)	5:4 (2.7%)
Pilonidal cyst	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Upper respiratory tract infection	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Gastroenteritis norovirus	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Sepsis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Viral upper respiratory tract infection	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	4:4 (3.8%)	0	4:4 (2.7%)
Hip fracture	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Ankle fracture	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Facial bones fracture	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Investigations	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Troponin increased	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment. The number of patients who experienced at least one adverse event is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are presented by decreasing frequency count.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.4.1
 Serious Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Back pain	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Nervous system disorders	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Epilepsy	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Psychiatric disorders	5:2 (1.9%)	0	5:2 (1.3%)
Suicide attempt	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Major depression	2:1 (0.9%)	0	2:1 (0.7%)
Depression	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	3:3 (7.0%)	3:3 (2.0%)
Dyspnoea	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Pulmonary embolism	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Respiratory failure	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment. The number of patients who experienced at least one adverse event is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are presented by decreasing frequency count.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.5.1
 Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Number and Percent of Adverse Events	12:9 (8.5%)	2:1 (2.3%)	14:10 (6.7%)
Gastrointestinal disorders	2:1 (0.9%)	2:1 (2.3%)	4:2 (1.3%)
Abdominal pain	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Frequent bowel movements	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Diarrhoea	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
General disorders and administration site conditions	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Fatigue	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Investigations	5:4 (3.8%)	0	5:4 (2.7%)
Alanine aminotransferase increased	4:4 (3.8%)	0	4:4 (2.7%)
Aspartate aminotransferase increased	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Psychiatric disorders	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Bipolar disorder	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Reproductive system and breast disorders	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Menstruation irregular	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Alopecia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment. The number of patients who experienced at least one adverse event is summarized in each row. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are presented by decreasing frequency count.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.1
 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Number and Percent of Adverse Events	963:103 (97.2%)	434:42 (97.7%)	1397:145 (97.3%)
Blood and lymphatic system disorders	2:2 (1.9%)	5:3 (7.0%)	7:5 (3.4%)
Iron deficiency anaemia	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Anaemia	0	3:2 (4.7%)	3:2 (1.3%)
Lymphadenopathy	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Cardiac disorders	14:11 (10.4%)	5:4 (9.3%)	19:15 (10.1%)
Palpitations	2:2 (1.9%)	2:2 (4.7%)	4:4 (2.7%)
Sinus tachycardia	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Angina pectoris	3:3 (2.8%)	0	3:3 (2.0%)
Cardiomyopathy	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Myocarditis	2:1 (0.9%)	0	2:1 (0.7%)
Tachycardia	2:1 (0.9%)	0	2:1 (0.7%)
Cardiac failure congestive	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Atrial fibrillation	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Ventricular hypertrophy	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Congenital, familial and genetic disorders	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Friedreich's ataxia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Hereditary haemochromatosis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Ear and labyrinth disorders	6:5 (4.7%)	2:2 (4.7%)	8:7 (4.7%)
Deafness	1:1 (0.9%)	2:2 (4.7%)	3:3 (2.0%)
Ear haemorrhage	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Ear pain	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Hearing impaired	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Hypoacusis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.1
 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Ear and labyrinth disorders, continued...			
Tinnitus	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Endocrine disorders	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Basedow's disease	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Eye disorders	5:4 (3.8%)	5:5 (11.6%)	10:9 (6.0%)
Diplopia	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Blepharitis	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Blepharospasm	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Dry eye	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Altered visual depth perception	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Gastrointestinal disorders	120:60 (56.6%)	61:27 (62.8%)	181:87 (58.4%)
Nausea	29:23 (21.7%)	7:7 (16.3%)	36:30 (20.1%)
Diarrhoea	21:17 (16.0%)	6:5 (11.6%)	27:22 (14.8%)
Abdominal pain	12:9 (8.5%)	8:7 (16.3%)	20:16 (10.7%)
Vomiting	8:8 (7.5%)	6:5 (11.6%)	14:13 (8.7%)
Gastrooesophageal reflux disease	8:7 (6.6%)	5:5 (11.6%)	13:12 (8.1%)
Constipation	5:5 (4.7%)	5:4 (9.3%)	10:9 (6.0%)
Dyspepsia	6:6 (5.7%)	1:1 (2.3%)	7:7 (4.7%)
Toothache	2:2 (1.9%)	4:4 (9.3%)	6:6 (4.0%)
Haemorrhoids	3:2 (1.9%)	2:2 (4.7%)	5:4 (2.7%)
Abdominal discomfort	2:2 (1.9%)	2:2 (4.7%)	4:4 (2.7%)
Abdominal pain upper	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Stomatitis	2:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	3:2 (1.3%)
Dysphagia	0	2:2 (4.7%)	2:2 (1.3%)
Tooth disorder	0	2:2 (4.7%)	2:2 (1.3%)
Abdominal pain lower	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Breath odour	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.1
Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Gastrointestinal disorders, continued...			
Defaecation urgency	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Dry mouth	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Cheilitis	2:1 (0.9%)	0	2:1 (0.7%)
Anal fissure	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Barrett's oesophagus	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Bowel movement irregularity	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Faecal incontinence	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Faecaloma	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Frequent bowel movements	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Rectal polyp	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Tooth impacted	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Abdominal distension	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Aphthous stomatitis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Dental discomfort	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Faeces hard	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Faeces pale	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Gastrointestinal disorder	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Gingival bleeding	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Haematochezia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Melaena	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Tongue coated	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Traumatic tooth displacement	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
General disorders and administration site conditions	50:38 (35.8%)	19:14 (32.6%)	69:52 (34.9%)
Fatigue	14:14 (13.2%)	7:6 (14.0%)	21:20 (13.4%)
Pyrexia	10:9 (8.5%)	2:2 (4.7%)	12:11 (7.4%)
Influenza like illness	5:4 (3.8%)	2:2 (4.7%)	7:6 (4.0%)
Asthenia	4:3 (2.8%)	2:2 (4.7%)	6:5 (3.4%)
Oedema peripheral	4:4 (3.8%)	1:1 (2.3%)	5:5 (3.4%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.1
Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
General disorders and administration site conditions, continued...			
Non-cardiac chest pain	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Cyst	3:2 (1.9%)	0	3:2 (1.3%)
Pain	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Adverse drug reaction	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Chest pain	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Feeling abnormal	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Irritability	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Chest discomfort	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Facial pain	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Feeling hot	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Gait disturbance	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Inflammation	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Malaise	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Hepatobiliary disorders	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Cholelithiasis	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Immune system disorders	3:3 (2.8%)	2:1 (2.3%)	5:4 (2.7%)
Seasonal allergy	2:2 (1.9%)	2:1 (2.3%)	4:3 (2.0%)
Hypersensitivity	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Infections and infestations	163:70 (66.0%)	92:36 (83.7%)	255:106 (71.1%)
Corona virus infection	56:49 (46.2%)	25:22 (51.2%)	81:71 (47.7%)
Upper respiratory tract infection	26:18 (17.0%)	19:12 (27.9%)	45:30 (20.1%)
Influenza	14:11 (10.4%)	4:4 (9.3%)	18:15 (10.1%)
Nasopharyngitis	8:6 (5.7%)	9:7 (16.3%)	17:13 (8.7%)
Urinary tract infection	6:6 (5.7%)	6:5 (11.6%)	12:11 (7.4%)
Bronchitis	6:6 (5.7%)	1:1 (2.3%)	7:7 (4.7%)
Sinusitis	7:4 (3.8%)	2:2 (4.7%)	9:6 (4.0%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.1
 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Infections and infestations, continued...			
Viral infection	2:1 (0.9%)	2:2 (4.7%)	4:3 (2.0%)
Gastroenteritis viral	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Rhinitis	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Pilonidal cyst	0	5:2 (4.7%)	5:2 (1.3%)
Tonsillitis	3:2 (1.9%)	0	3:2 (1.3%)
Paronychia	0	2:2 (4.7%)	2:2 (1.3%)
Chlamydial infection	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Ear infection	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Gastroenteritis	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Pneumonia	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Viral rhinitis	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Eye infection	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Gastroenteritis norovirus	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Lower respiratory tract infection	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Respiratory tract infection	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Otitis externa	4:1 (0.9%)	0	4:1 (0.7%)
Rash pustular	2:1 (0.9%)	0	2:1 (0.7%)
Tinea versicolour	2:1 (0.9%)	0	2:1 (0.7%)
Body tinea	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Escherichia infection	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Fungal infection	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Laryngitis	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Localised infection	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Pharyngitis	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Postoperative wound infection	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Purulence	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Vulvovaginal mycotic infection	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Wound infection	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Furuncle	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.1
Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Infections and infestations, continued...			
Gastrointestinal infection	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Hordeolum	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Onychomycosis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Otitis media	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Sepsis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Staphylococcal infection	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Tinea cruris	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Tooth abscess	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Viral upper respiratory tract infection	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	171:71 (67.0%)	74:26 (60.5%)	245:97 (65.1%)
Contusion	26:18 (17.0%)	10:5 (11.6%)	36:23 (15.4%)
Excoriation	27:17 (16.0%)	7:4 (9.3%)	34:21 (14.1%)
Ligament sprain	22:18 (17.0%)	7:3 (7.0%)	29:21 (14.1%)
Laceration	16:13 (12.3%)	8:6 (14.0%)	24:19 (12.8%)
Vaccination complication	18:11 (10.4%)	10:7 (16.3%)	28:18 (12.1%)
Joint injury	4:4 (3.8%)	4:4 (9.3%)	8:8 (5.4%)
Foot fracture	5:5 (4.7%)	1:1 (2.3%)	6:6 (4.0%)
Joint dislocation	2:2 (1.9%)	3:3 (7.0%)	5:5 (3.4%)
Concussion	3:3 (2.8%)	2:2 (4.7%)	5:5 (3.4%)
Tooth fracture	3:3 (2.8%)	2:2 (4.7%)	5:5 (3.4%)
Hand fracture	3:3 (2.8%)	1:1 (2.3%)	4:4 (2.7%)
Muscle strain	3:3 (2.8%)	1:1 (2.3%)	4:4 (2.7%)
Periorbital haematoma	2:2 (1.9%)	2:1 (2.3%)	4:3 (2.0%)
Ankle fracture	4:3 (2.8%)	0	4:3 (2.0%)
Limb injury	1:1 (0.9%)	2:2 (4.7%)	3:3 (2.0%)
Procedural pain	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Wound	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Traumatic haematoma	3:3 (2.8%)	0	3:3 (2.0%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.1
 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Injury, poisoning and procedural complications, continued...			
Ligament rupture	0	2:2 (4.7%)	2:2 (1.3%)
Eye injury	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Facial bones fracture	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Head injury	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Arthropod bite	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Avulsion fracture	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Fibula fracture	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Hip fracture	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Injury	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Clavicle fracture	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Mouth injury	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Post-traumatic neck syndrome	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Rib fracture	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Spinal column injury	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Sunburn	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Upper limb fracture	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Anaemia postoperative	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Back injury	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Chillblains	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Humerus fracture	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Lower limb fracture	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Soft tissue injury	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Stress fracture	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Tendon rupture	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Thermal burn	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Tibia fracture	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Tooth injury	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Wrist fracture	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.1
 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Investigations	72:40 (37.7%)	21:12 (27.9%)	93:52 (34.9%)
Alanine aminotransferase increased	27:24 (22.6%)	6:4 (9.3%)	33:28 (18.8%)
Aspartate aminotransferase increased	13:10 (9.4%)	1:1 (2.3%)	14:11 (7.4%)
Weight decreased	4:4 (3.8%)	4:4 (9.3%)	8:8 (5.4%)
Brain natriuretic peptide increased	4:4 (3.8%)	1:1 (2.3%)	5:5 (3.4%)
Vitamin D decreased	3:3 (2.8%)	1:1 (2.3%)	4:4 (2.7%)
Serum ferritin decreased	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Gamma-glutamyltransferase increased	3:3 (2.8%)	0	3:3 (2.0%)
Troponin increased	3:2 (1.9%)	0	3:2 (1.3%)
Blood glucose increased	0	2:2 (4.7%)	2:2 (1.3%)
Blood cholesterol increased	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Blood creatine phosphokinase increased	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
N-terminal prohormone brain natriuretic peptide increased	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Blood alkaline phosphatase increased	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Ceruloplasmin increased	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Serum ferritin increased	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
White blood cell count decreased	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Blood folate decreased	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Blood triglycerides increased	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Blood urea increased	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Electrocardiogram T wave inversion	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Glomerular filtration rate decreased	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Glucose tolerance test abnormal	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Heart rate increased	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Weight increased	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.1
Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Metabolism and nutrition disorders	19:15 (14.2%)	7:6 (14.0%)	26:21 (14.1%)
Vitamin D deficiency	4:4 (3.8%)	2:2 (4.7%)	6:6 (4.0%)
Decreased appetite	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Dehydration	3:3 (2.8%)	0	3:3 (2.0%)
Hypercholesterolaemia	3:3 (2.8%)	0	3:3 (2.0%)
Iron deficiency	2:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	3:2 (1.3%)
Vitamin B12 deficiency	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Abnormal loss of weight	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Folate deficiency	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Type 2 diabetes mellitus	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Diabetes mellitus	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Dyslipidaemia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Increased appetite	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	101:48 (45.3%)	35:21 (48.8%)	136:69 (46.3%)
Arthralgia	24:20 (18.9%)	6:6 (14.0%)	30:26 (17.4%)
Muscle spasms	23:16 (15.1%)	3:3 (7.0%)	26:19 (12.8%)
Back pain	16:9 (8.5%)	9:7 (16.3%)	25:16 (10.7%)
Pain in extremity	7:7 (6.6%)	3:3 (7.0%)	10:10 (6.7%)
Musculoskeletal pain	7:6 (5.7%)	2:2 (4.7%)	9:8 (5.4%)
Myalgia	5:4 (3.8%)	3:2 (4.7%)	8:6 (4.0%)
Musculoskeletal chest pain	0	3:3 (7.0%)	3:3 (2.0%)
Pain in jaw	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Muscle tightness	2:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	3:2 (1.3%)
Neck pain	3:2 (1.9%)	0	3:2 (1.3%)
Bursitis	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Limb discomfort	2:1 (0.9%)	0	2:1 (0.7%)
Muscular weakness	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.1
 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Musculoskeletal and connective tissue disorders, continued...			
Rotator cuff syndrome	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Scoliosis	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Sensation of heaviness	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Arthritis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Flank pain	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Intervertebral disc protrusion	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Muscle atrophy	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Musculoskeletal stiffness	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Osteoporosis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Spinal disorder	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Synovial cyst	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	5:4 (3.8%)	4:4 (9.3%)	9:8 (5.4%)
Skin papilloma	3:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	4:3 (2.0%)
Benign neoplasm of eyelid	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Haemangioma of skin	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Uterine leiomyoma	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Morton's neuroma	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Pituitary tumour benign	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Nervous system disorders	85:35 (33.0%)	24:18 (41.9%)	109:53 (35.6%)
Headache	50:20 (18.9%)	7:6 (14.0%)	57:26 (17.4%)
Dizziness	8:6 (5.7%)	3:3 (7.0%)	11:9 (6.0%)
Migraine	6:4 (3.8%)	0	6:4 (2.7%)
Muscle spasticity	1:1 (0.9%)	3:3 (7.0%)	4:4 (2.7%)
Neuropathy peripheral	0	3:3 (7.0%)	3:3 (2.0%)
Restless legs syndrome	1:1 (0.9%)	2:2 (4.7%)	3:3 (2.0%)
Loss of consciousness	3:2 (1.9%)	0	3:2 (1.3%)
Hypoaesthesia	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.1
Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Nervous system disorders, continued...			
Presyncope	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Ataxia	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Dysgeusia	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Speech disorder	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Disturbance in attention	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Hyperaesthesia	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Syncope	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Tremor	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Balance disorder	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Convulsion	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Epilepsy	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Migraine with aura	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Neuralgia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Paraesthesia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Post-traumatic headache	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Somnolence	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Psychiatric disorders	30:19 (17.9%)	15:10 (23.3%)	45:29 (19.5%)
Depression	9:9 (8.5%)	6:6 (14.0%)	15:15 (10.1%)
Insomnia	6:5 (4.7%)	2:1 (2.3%)	8:6 (4.0%)
Anxiety	5:5 (4.7%)	0	5:5 (3.4%)
Attention deficit/hyperactivity disorder	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Initial insomnia	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Suicide attempt	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Major depression	2:1 (0.9%)	0	2:1 (0.7%)
Confusional state	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Delirium	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Mood swings	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Suicidal behaviour	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.1
Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Psychiatric disorders, continued...			
Suicidal ideation	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Abnormal dreams	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Bipolar disorder	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Insomnia related to another mental condition	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Libido decreased	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Renal and urinary disorders	21:15 (14.2%)	8:5 (11.6%)	29:20 (13.4%)
Micturition urgency	6:6 (5.7%)	3:3 (7.0%)	9:9 (6.0%)
Nephrolithiasis	6:5 (4.7%)	0	6:5 (3.4%)
Urinary incontinence	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Incontinence	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Renal cyst	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Glycosuria	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Nocturia	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Haematuria	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Pollakiuria	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Renal colic	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Urinary retention	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Urine odour abnormal	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Reproductive system and breast disorders	19:13 (12.3%)	10:8 (18.6%)	29:21 (14.1%)
Dysmenorrhoea	5:2 (1.9%)	2:1 (2.3%)	7:3 (2.0%)
Ovarian cyst	3:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	4:3 (2.0%)
Menstruation irregular	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Menorrhagia	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Vaginal laceration	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Breast tenderness	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Erectile dysfunction	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Polymenorrhoea	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.1
Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Reproductive system and breast disorders, continued...			
Vulvovaginal burning sensation	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Vulvovaginal pruritus	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Amenorrhoea	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Mammary duct ectasia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Metrorrhagia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Pelvic pain	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Polycystic ovaries	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Prostatitis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Cough	10:10 (9.4%)	4:3 (7.0%)	14:13 (8.7%)
Epistaxis	7:6 (5.7%)	1:1 (2.3%)	8:7 (4.7%)
Dyspnoea	1:1 (0.9%)	2:2 (4.7%)	3:3 (2.0%)
Nasal congestion	3:3 (2.8%)	0	3:3 (2.0%)
Oropharyngeal pain	3:3 (2.8%)	0	3:3 (2.0%)
Rhinorrhoea	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Sleep apnoea syndrome	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Rhinitis allergic	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Asthma	0	2:1 (2.3%)	2:1 (0.7%)
Wheezing	0	2:1 (2.3%)	2:1 (0.7%)
Nasal disorder	2:1 (0.9%)	0	2:1 (0.7%)
Choking	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Pulmonary embolism	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Respiratory failure	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Dysphonia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Nasal obstruction	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Nasal septum deviation	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Nasal turbinate hypertrophy	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Pulmonary congestion	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.1
 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, continued...			
Sinus congestion	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Upper-airway cough syndrome	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	31:27 (25.5%)	24:13 (30.2%)	55:40 (26.8%)
Eczema	3:3 (2.8%)	5:3 (7.0%)	8:6 (4.0%)
Acne	1:1 (0.9%)	3:3 (7.0%)	4:4 (2.7%)
Alopecia	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Night sweats	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Hyperhidrosis	3:3 (2.8%)	0	3:3 (2.0%)
Urticaria	3:3 (2.8%)	0	3:3 (2.0%)
Rash macular	4:2 (1.9%)	0	4:2 (1.3%)
Psoriasis	1:1 (0.9%)	2:1 (2.3%)	3:2 (1.3%)
Pruritus	0	2:2 (4.7%)	2:2 (1.3%)
Dermatitis contact	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Rash maculo-papular	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Dandruff	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Dermal cyst	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Erythema	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Heat rash	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Nail discolouration	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Petechiae	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Pruritus generalised	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Rosacea	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Blister	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Dermatitis psoriasiform	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Dry skin	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Ecchymosis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Ingrowing nail	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Milia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.1
 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Skin and subcutaneous tissue disorders, continued...			
Skin disorder	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Skin swelling	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Skin ulcer	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Swelling face	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Vascular disorders	6:6 (5.7%)	3:3 (7.0%)	9:9 (6.0%)
Haematoma	3:3 (2.8%)	1:1 (2.3%)	4:4 (2.7%)
Deep vein thrombosis	0	2:2 (4.7%)	2:2 (1.3%)
Hypertension	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Hypotension	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.6
Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events Onset before 12 Weeks by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Number and Percent of Adverse Events	216:78 (73.6%)	62:28 (65.1%)	278:106 (71.1%)
Blood and lymphatic system disorders	0	2:2 (4.7%)	2:2 (1.3%)
Iron deficiency anaemia	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Lymphadenopathy	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Cardiac disorders	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Angina pectoris	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Tachycardia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Ear and labyrinth disorders	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Ear pain	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Eye disorders	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Blepharitis	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Diplopia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Gastrointestinal disorders	39:30 (28.3%)	17:13 (30.2%)	56:43 (28.9%)
Nausea	14:13 (12.3%)	5:5 (11.6%)	19:18 (12.1%)
Diarrhoea	7:6 (5.7%)	3:3 (7.0%)	10:9 (6.0%)
Abdominal pain	4:4 (3.8%)	5:5 (11.6%)	9:9 (6.0%)
Vomiting	3:3 (2.8%)	1:1 (2.3%)	4:4 (2.7%)
Gastrooesophageal reflux disease	3:2 (1.9%)	0	3:2 (1.3%)
Barrett's oesophagus	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Frequent bowel movements	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Stomatitis	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Abdominal discomfort	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Abdominal pain lower	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.6
Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events Onset before 12 Weeks by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Gastrointestinal disorders, continued...			
Abdominal pain upper	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Breath odour	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Constipation	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Defaecation urgency	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Dental discomfort	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Dyspepsia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
General disorders and administration site conditions	16:14 (13.2%)	4:4 (9.3%)	20:18 (12.1%)
Fatigue	7:7 (6.6%)	3:3 (7.0%)	10:10 (6.7%)
Pyrexia	3:3 (2.8%)	0	3:3 (2.0%)
Asthenia	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Oedema peripheral	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Non-cardiac chest pain	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Feeling hot	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Pain	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Infections and infestations	20:18 (17.0%)	10:8 (18.6%)	30:26 (17.4%)
Nasopharyngitis	2:2 (1.9%)	5:5 (11.6%)	7:7 (4.7%)
Upper respiratory tract infection	4:4 (3.8%)	1:1 (2.3%)	5:5 (3.4%)
Urinary tract infection	3:3 (2.8%)	0	3:3 (2.0%)
Ear infection	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Influenza	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Sinusitis	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Localised infection	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Bronchitis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Furuncle	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Gastroenteritis viral	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Rhinitis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Sepsis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.6
Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events Onset before 12 Weeks by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Infections and infestations, continued...			
Tinea versicolour	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Tooth abscess	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Viral infection	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	28:21 (19.8%)	6:4 (9.3%)	34:25 (16.8%)
Excoriation	10:7 (6.6%)	0	10:7 (4.7%)
Contusion	6:5 (4.7%)	0	6:5 (3.4%)
Ligament sprain	4:3 (2.8%)	1:1 (2.3%)	5:4 (2.7%)
Laceration	1:1 (0.9%)	2:1 (2.3%)	3:2 (1.3%)
Head injury	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Mouth injury	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Post-traumatic neck syndrome	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Back injury	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Fibula fracture	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Foot fracture	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Joint injury	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Muscle strain	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Procedural pain	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Wound	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Investigations	39:24 (22.6%)	3:3 (7.0%)	42:27 (18.1%)
Alanine aminotransferase increased	23:22 (20.8%)	0	23:22 (14.8%)
Aspartate aminotransferase increased	11:10 (9.4%)	0	11:10 (6.7%)
Gamma-glutamyltransferase increased	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Blood glucose increased	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Serum ferritin increased	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Weight decreased	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Blood creatine phosphokinase increased	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Electrocardiogram T wave inversion	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.6
 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events Onset before 12 Weeks by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Investigations, continued...			
Glucose tolerance test abnormal	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Metabolism and nutrition disorders	3:3 (2.8%)	0	3:3 (2.0%)
Decreased appetite	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Increased appetite	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	19:14 (13.2%)	3:3 (7.0%)	22:17 (11.4%)
Myalgia	5:4 (3.8%)	1:1 (2.3%)	6:5 (3.4%)
Arthralgia	6:5 (4.7%)	0	6:5 (3.4%)
Muscle spasms	3:3 (2.8%)	0	3:3 (2.0%)
Pain in extremity	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Back pain	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Rotator cuff syndrome	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Flank pain	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Musculoskeletal stiffness	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Neck pain	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Nervous system disorders	20:16 (15.1%)	3:3 (7.0%)	23:19 (12.8%)
Headache	15:12 (11.3%)	1:1 (2.3%)	16:13 (8.7%)
Dizziness	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Presyncope	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Restless legs syndrome	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Balance disorder	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Migraine	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Migraine with aura	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.6
Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events Onset before 12 Weeks by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Psychiatric disorders	6:5 (4.7%)	2:2 (4.7%)	8:7 (4.7%)
Insomnia	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Depression	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Abnormal dreams	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Anxiety	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Bipolar disorder	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Renal and urinary disorders	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Urinary incontinence	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Nephrolithiasis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Reproductive system and breast disorders	7:6 (5.7%)	2:2 (4.7%)	9:8 (5.4%)
Menstruation irregular	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Dysmenorrhoea	2:1 (0.9%)	0	2:1 (0.7%)
Breast tenderness	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Menorrhagia	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Metrorrhagia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Prostatitis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Vaginal laceration	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6:3 (2.8%)	1:1 (2.3%)	7:4 (2.7%)
Nasal congestion	3:3 (2.8%)	0	3:3 (2.0%)
Asthma	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Cough	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Oropharyngeal pain	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Upper-airway cough syndrome	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.6
 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events Onset before 12 Weeks by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6:6 (5.7%)	7:4 (9.3%)	13:10 (6.7%)
Psoriasis	0	2:1 (2.3%)	2:1 (0.7%)
Alopecia	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Eczema	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Petechiae	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Pruritus	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Rash maculo-papular	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Dermatitis contact	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Dermatitis psoriasiform	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Ingrowing nail	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Night sweats	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Rash macular	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Skin swelling	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Vascular disorders	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Haematoma	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Hypotension	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.7
 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events Onset after 12 Weeks by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Number and Percent of Adverse Events	747:94 (88.7%)	372:41 (95.3%)	1119:135 (90.6%)
Blood and lymphatic system disorders	2:2 (1.9%)	3:2 (4.7%)	5:4 (2.7%)
Anaemia	0	3:2 (4.7%)	3:2 (1.3%)
Iron deficiency anaemia	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Cardiac disorders	12:10 (9.4%)	5:4 (9.3%)	17:14 (9.4%)
Palpitations	2:2 (1.9%)	2:2 (4.7%)	4:4 (2.7%)
Sinus tachycardia	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Cardiomyopathy	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Angina pectoris	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Myocarditis	2:1 (0.9%)	0	2:1 (0.7%)
Cardiac failure congestive	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Atrial fibrillation	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Tachycardia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Ventricular hypertrophy	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Congenital, familial and genetic disorders	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Friedreich's ataxia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Hereditary haemochromatosis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Ear and labyrinth disorders	5:4 (3.8%)	2:2 (4.7%)	7:6 (4.0%)
Deafness	1:1 (0.9%)	2:2 (4.7%)	3:3 (2.0%)
Ear haemorrhage	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Hearing impaired	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Hypoacusis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Tinnitus	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.7
Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events Onset after 12 Weeks by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Endocrine disorders	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Basedow's disease	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Eye disorders	4:3 (2.8%)	4:4 (9.3%)	8:7 (4.7%)
Blepharospasm	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Diplopia	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Dry eye	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Altered visual depth perception	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Blepharitis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Gastrointestinal disorders	81:45 (42.5%)	44:25 (58.1%)	125:70 (47.0%)
Diarrhoea	14:13 (12.3%)	3:2 (4.7%)	17:15 (10.1%)
Nausea	15:13 (12.3%)	2:2 (4.7%)	17:15 (10.1%)
Abdominal pain	8:7 (6.6%)	3:3 (7.0%)	11:10 (6.7%)
Gastrooesophageal reflux disease	5:5 (4.7%)	5:5 (11.6%)	10:10 (6.7%)
Vomiting	5:5 (4.7%)	5:4 (9.3%)	10:9 (6.0%)
Constipation	4:4 (3.8%)	5:4 (9.3%)	9:8 (5.4%)
Toothache	2:2 (1.9%)	4:4 (9.3%)	6:6 (4.0%)
Dyspepsia	5:5 (4.7%)	1:1 (2.3%)	6:6 (4.0%)
Haemorrhoids	3:2 (1.9%)	2:2 (4.7%)	5:4 (2.7%)
Abdominal discomfort	1:1 (0.9%)	2:2 (4.7%)	3:3 (2.0%)
Dysphagia	0	2:2 (4.7%)	2:2 (1.3%)
Tooth disorder	0	2:2 (4.7%)	2:2 (1.3%)
Abdominal pain upper	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Dry mouth	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Cheilitis	2:1 (0.9%)	0	2:1 (0.7%)
Stomatitis	2:1 (0.9%)	0	2:1 (0.7%)
Abdominal pain lower	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.7

Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events Onset after 12 Weeks by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Gastrointestinal disorders, continued...			
Anal fissure	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Bowel movement irregularity	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Faecal incontinence	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Faecaloma	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Rectal polyp	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Tooth impacted	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Abdominal distension	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Aphthous stomatitis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Breath odour	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Defaecation urgency	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Faeces hard	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Faeces pale	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Gastrointestinal disorder	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Gingival bleeding	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Haematochezia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Melaena	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Tongue coated	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Traumatic tooth displacement	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
General disorders and administration site conditions	34:27 (25.5%)	15:13 (30.2%)	49:40 (26.8%)
Fatigue	7:7 (6.6%)	4:4 (9.3%)	11:11 (7.4%)
Pyrexia	7:7 (6.6%)	2:2 (4.7%)	9:9 (6.0%)
Influenza like illness	5:4 (3.8%)	2:2 (4.7%)	7:6 (4.0%)
Asthenia	2:2 (1.9%)	2:2 (4.7%)	4:4 (2.7%)
Oedema peripheral	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Cyst	3:2 (1.9%)	0	3:2 (1.3%)
Non-cardiac chest pain	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Adverse drug reaction	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Chest pain	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.7
 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events Onset after 12 Weeks by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
General disorders and administration site conditions, continued...			
Feeling abnormal	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Irritability	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Chest discomfort	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Facial pain	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Gait disturbance	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Inflammation	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Malaise	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Pain	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Hepatobiliary disorders	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Cholelithiasis	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Immune system disorders	3:3 (2.8%)	2:1 (2.3%)	5:4 (2.7%)
Seasonal allergy	2:2 (1.9%)	2:1 (2.3%)	4:3 (2.0%)
Hypersensitivity	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Infections and infestations	143:67 (63.2%)	82:34 (79.1%)	225:101 (67.8%)
Corona virus infection	56:49 (46.2%)	25:22 (51.2%)	81:71 (47.7%)
Upper respiratory tract infection	22:16 (15.1%)	18:12 (27.9%)	40:28 (18.8%)
Influenza	13:11 (10.4%)	3:3 (7.0%)	16:14 (9.4%)
Nasopharyngitis	6:4 (3.8%)	4:4 (9.3%)	10:8 (5.4%)
Urinary tract infection	3:3 (2.8%)	6:5 (11.6%)	9:8 (5.4%)
Bronchitis	5:5 (4.7%)	1:1 (2.3%)	6:6 (4.0%)
Sinusitis	6:4 (3.8%)	1:1 (2.3%)	7:5 (3.4%)
Viral infection	1:1 (0.9%)	2:2 (4.7%)	3:3 (2.0%)
Pilonidal cyst	0	5:2 (4.7%)	5:2 (1.3%)
Tonsillitis	3:2 (1.9%)	0	3:2 (1.3%)
Paronychia	0	2:2 (4.7%)	2:2 (1.3%)
Chlamydial infection	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.7
Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events Onset after 12 Weeks by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Infections and infestations, continued...			
Gastroenteritis	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Gastroenteritis viral	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Pneumonia	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Rhinitis	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Viral rhinitis	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Eye infection	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Gastroenteritis norovirus	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Lower respiratory tract infection	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Respiratory tract infection	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Otitis externa	4:1 (0.9%)	0	4:1 (0.7%)
Rash pustular	2:1 (0.9%)	0	2:1 (0.7%)
Body tinea	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Escherichia infection	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Fungal infection	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Laryngitis	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Pharyngitis	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Postoperative wound infection	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Purulence	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Vulvovaginal mycotic infection	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Wound infection	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Gastrointestinal infection	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Hordeolum	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Onychomycosis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Otitis media	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Staphylococcal infection	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Tinea cruris	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Tinea versicolour	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Viral upper respiratory tract infection	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.7
Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events Onset after 12 Weeks by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Injury, poisoning and procedural complications	143:63 (59.4%)	68:26 (60.5%)	211:89 (59.7%)
Contusion	20:15 (14.2%)	10:5 (11.6%)	30:20 (13.4%)
Vaccination complication	18:11 (10.4%)	10:7 (16.3%)	28:18 (12.1%)
Laceration	15:12 (11.3%)	6:6 (14.0%)	21:18 (12.1%)
Ligament sprain	18:15 (14.2%)	6:2 (4.7%)	24:17 (11.4%)
Excoriation	17:12 (11.3%)	7:4 (9.3%)	24:16 (10.7%)
Joint injury	3:3 (2.8%)	4:4 (9.3%)	7:7 (4.7%)
Joint dislocation	2:2 (1.9%)	3:3 (7.0%)	5:5 (3.4%)
Concussion	3:3 (2.8%)	2:2 (4.7%)	5:5 (3.4%)
Tooth fracture	3:3 (2.8%)	2:2 (4.7%)	5:5 (3.4%)
Foot fracture	4:4 (3.8%)	1:1 (2.3%)	5:5 (3.4%)
Hand fracture	3:3 (2.8%)	1:1 (2.3%)	4:4 (2.7%)
Periorbital haematoma	2:2 (1.9%)	2:1 (2.3%)	4:3 (2.0%)
Ankle fracture	4:3 (2.8%)	0	4:3 (2.0%)
Limb injury	1:1 (0.9%)	2:2 (4.7%)	3:3 (2.0%)
Muscle strain	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Traumatic haematoma	3:3 (2.8%)	0	3:3 (2.0%)
Ligament rupture	0	2:2 (4.7%)	2:2 (1.3%)
Eye injury	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Facial bones fracture	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Procedural pain	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Wound	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Arthropod bite	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Avulsion fracture	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Hip fracture	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Injury	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Clavicle fracture	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Rib fracture	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.7
Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events Onset after 12 Weeks by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Injury, poisoning and procedural complications, continued...			
Spinal column injury	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Sunburn	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Upper limb fracture	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Anaemia postoperative	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Chillblains	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Fibula fracture	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Head injury	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Humerus fracture	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Lower limb fracture	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Soft tissue injury	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Stress fracture	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Tendon rupture	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Thermal burn	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Tibia fracture	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Tooth injury	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Wrist fracture	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Investigations	33:21 (19.8%)	18:9 (20.9%)	51:30 (20.1%)
Alanine aminotransferase increased	4:4 (3.8%)	6:4 (9.3%)	10:8 (5.4%)
Weight decreased	4:4 (3.8%)	3:3 (7.0%)	7:7 (4.7%)
Brain natriuretic peptide increased	4:4 (3.8%)	1:1 (2.3%)	5:5 (3.4%)
Vitamin D decreased	3:3 (2.8%)	1:1 (2.3%)	4:4 (2.7%)
Serum ferritin decreased	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Aspartate aminotransferase increased	2:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	3:2 (1.3%)
Troponin increased	3:2 (1.9%)	0	3:2 (1.3%)
Blood cholesterol increased	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
N-terminal prohormone brain natriuretic peptide increased	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Blood alkaline phosphatase increased	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Blood glucose increased	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.7

Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events Onset after 12 Weeks by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Investigations, continued...			
Ceruloplasmin increased	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
White blood cell count decreased	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Blood creatine phosphokinase increased	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Blood folate decreased	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Blood triglycerides increased	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Blood urea increased	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Gamma-glutamyltransferase increased	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Glomerular filtration rate decreased	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Heart rate increased	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Weight increased	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Metabolism and nutrition disorders	16:12 (11.3%)	7:6 (14.0%)	23:18 (12.1%)
Vitamin D deficiency	4:4 (3.8%)	2:2 (4.7%)	6:6 (4.0%)
Dehydration	3:3 (2.8%)	0	3:3 (2.0%)
Hypercholesterolaemia	3:3 (2.8%)	0	3:3 (2.0%)
Iron deficiency	2:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	3:2 (1.3%)
Vitamin B12 deficiency	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Abnormal loss of weight	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Decreased appetite	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Folate deficiency	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Type 2 diabetes mellitus	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Diabetes mellitus	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Dyslipidaemia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	82:40 (37.7%)	32:21 (48.8%)	114:61 (40.9%)
Arthralgia	18:16 (15.1%)	6:6 (14.0%)	24:22 (14.8%)
Back pain	16:9 (8.5%)	8:7 (16.3%)	24:16 (10.7%)
Muscle spasms	20:13 (12.3%)	3:3 (7.0%)	23:16 (10.7%)
Musculoskeletal pain	7:6 (5.7%)	2:2 (4.7%)	9:8 (5.4%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.7
 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events Onset after 12 Weeks by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Musculoskeletal and connective tissue disorders, continued...			
Pain in extremity	5:5 (4.7%)	3:3 (7.0%)	8:8 (5.4%)
Musculoskeletal chest pain	0	3:3 (7.0%)	3:3 (2.0%)
Pain in jaw	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Muscle tightness	2:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	3:2 (1.3%)
Myalgia	0	2:2 (4.7%)	2:2 (1.3%)
Bursitis	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Neck pain	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Limb discomfort	2:1 (0.9%)	0	2:1 (0.7%)
Muscular weakness	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Scoliosis	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Sensation of heaviness	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Arthritis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Intervertebral disc protrusion	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Muscle atrophy	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Osteoporosis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Spinal disorder	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Synovial cyst	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	5:4 (3.8%)	4:4 (9.3%)	9:8 (5.4%)
Skin papilloma	3:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	4:3 (2.0%)
Benign neoplasm of eyelid	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Haemangioma of skin	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Uterine leiomyoma	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Morton's neuroma	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Pituitary tumour benign	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.7
 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events Onset after 12 Weeks by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Nervous system disorders	65:27 (25.5%)	21:15 (34.9%)	86:42 (28.2%)
Headache	35:11 (10.4%)	6:5 (11.6%)	41:16 (10.7%)
Dizziness	6:5 (4.7%)	3:3 (7.0%)	9:8 (5.4%)
Migraine	5:4 (3.8%)	0	5:4 (2.7%)
Muscle spasticity	1:1 (0.9%)	3:3 (7.0%)	4:4 (2.7%)
Neuropathy peripheral	0	3:3 (7.0%)	3:3 (2.0%)
Loss of consciousness	3:2 (1.9%)	0	3:2 (1.3%)
Hypoaesthesia	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Restless legs syndrome	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Ataxia	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Dysgeusia	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Speech disorder	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Disturbance in attention	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Hyperaesthesia	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Syncope	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Tremor	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Convulsion	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Epilepsy	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Neuralgia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Paraesthesia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Post-traumatic headache	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Presyncope	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Somnolence	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.7
Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events Onset after 12 Weeks by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Psychiatric disorders	24:17 (16.0%)	13:9 (20.9%)	37:26 (17.4%)
Depression	8:8 (7.5%)	5:5 (11.6%)	13:13 (8.7%)
Insomnia	4:4 (3.8%)	1:1 (2.3%)	5:5 (3.4%)
Anxiety	4:4 (3.8%)	0	4:4 (2.7%)
Attention deficit/hyperactivity disorder	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Initial insomnia	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Suicide attempt	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Major depression	2:1 (0.9%)	0	2:1 (0.7%)
Confusional state	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Delirium	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Mood swings	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Suicidal behaviour	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Suicidal ideation	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Insomnia related to another mental condition	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Libido decreased	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Renal and urinary disorders	20:14 (13.2%)	7:4 (9.3%)	27:18 (12.1%)
Micturition urgency	6:6 (5.7%)	3:3 (7.0%)	9:9 (6.0%)
Nephrolithiasis	5:4 (3.8%)	0	5:4 (2.7%)
Incontinence	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Renal cyst	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Urinary incontinence	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Glycosuria	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Nocturia	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Haematuria	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Pollakiuria	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Renal colic	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Urinary retention	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.7
Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events Onset after 12 Weeks by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Renal and urinary disorders, continued...			
Urine odour abnormal	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Reproductive system and breast disorders	12:8 (7.5%)	8:6 (14.0%)	20:14 (9.4%)
Dysmenorrhoea	3:2 (1.9%)	2:1 (2.3%)	5:3 (2.0%)
Ovarian cyst	3:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	4:3 (2.0%)
Erectile dysfunction	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Menstruation irregular	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Polymenorrhoea	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Vulvovaginal burning sensation	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Vulvovaginal pruritus	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Amenorrhoea	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Mammary duct ectasia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Menorrhagia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Pelvic pain	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Polycystic ovaries	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Vaginal laceration	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	31:21 (19.8%)	15:11 (25.6%)	46:32 (21.5%)
Cough	9:9 (8.5%)	4:3 (7.0%)	13:12 (8.1%)
Epistaxis	7:6 (5.7%)	1:1 (2.3%)	8:7 (4.7%)
Dyspnoea	1:1 (0.9%)	2:2 (4.7%)	3:3 (2.0%)
Rhinorrhoea	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Sleep apnoea syndrome	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Oropharyngeal pain	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Rhinitis allergic	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Wheezing	0	2:1 (2.3%)	2:1 (0.7%)
Nasal disorder	2:1 (0.9%)	0	2:1 (0.7%)
Asthma	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Choking	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.7

Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events Onset after 12 Weeks by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, continued...			
Pulmonary embolism	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Respiratory failure	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Dysphonia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Nasal obstruction	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Nasal septum deviation	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Nasal turbinate hypertrophy	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Pulmonary congestion	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Sinus congestion	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	25:22 (20.8%)	17:9 (20.9%)	42:31 (20.8%)
Eczema	3:3 (2.8%)	4:2 (4.7%)	7:5 (3.4%)
Acne	1:1 (0.9%)	3:3 (7.0%)	4:4 (2.7%)
Hyperhidrosis	3:3 (2.8%)	0	3:3 (2.0%)
Urticaria	3:3 (2.8%)	0	3:3 (2.0%)
Rash macular	3:2 (1.9%)	0	3:2 (1.3%)
Night sweats	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Alopecia	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Dandruff	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Dermal cyst	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Dermatitis contact	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Erythema	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Heat rash	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Nail discolouration	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Pruritus	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Pruritus generalised	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Rosacea	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Blister	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Dry skin	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Ecchymosis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.6.7
 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events Onset after 12 Weeks by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Skin and subcutaneous tissue disorders, continued...			
Milia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Psoriasis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Rash maculo-papular	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Skin disorder	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Skin ulcer	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Swelling face	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Vascular disorders	4:4 (3.8%)	3:3 (7.0%)	7:7 (4.7%)
Haematoma	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Deep vein thrombosis	0	2:2 (4.7%)	2:2 (1.3%)
Hypertension	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.7.1
 Overall Non-Serious Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Number and Percent of Adverse Events	948:103 (97.2%)	424:42 (97.7%)	1372:145 (97.3%)
Blood and lymphatic system disorders	2:2 (1.9%)	5:3 (7.0%)	7:5 (3.4%)
Iron deficiency anaemia	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Anaemia	0	3:2 (4.7%)	3:2 (1.3%)
Lymphadenopathy	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Cardiac disorders	13:11 (10.4%)	3:3 (7.0%)	16:14 (9.4%)
Palpitations	2:2 (1.9%)	2:2 (4.7%)	4:4 (2.7%)
Angina pectoris	3:3 (2.8%)	0	3:3 (2.0%)
Cardiomyopathy	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Sinus tachycardia	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Tachycardia	2:1 (0.9%)	0	2:1 (0.7%)
Atrial fibrillation	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Myocarditis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Ventricular hypertrophy	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment. The number of patients who experienced at least one adverse event is summarized in each row. Events collected with relationship other than UNRELATED or UNLIKELY RELATED are considered RELATED. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are presented by decreasing frequency count.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.7.1
Overall Non-Serious Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Congenital, familial and genetic disorders	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Friedreich's ataxia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Hereditary haemochromatosis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Ear and labyrinth disorders	6:5 (4.7%)	2:2 (4.7%)	8:7 (4.7%)
Deafness	1:1 (0.9%)	2:2 (4.7%)	3:3 (2.0%)
Ear haemorrhage	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Ear pain	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Hearing impaired	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Hypoacusis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Tinnitus	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Endocrine disorders	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Basedow's disease	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Eye disorders	5:4 (3.8%)	5:5 (11.6%)	10:9 (6.0%)
Diplopia	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Blepharitis	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Blepharospasm	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Dry eye	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment. The number of patients who experienced at least one adverse event is summarized in each row. Events collected with relationship other than UNRELATED or UNLIKELY RELATED are considered RELATED. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are presented by decreasing frequency count.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.7.1
 Overall Non-Serious Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Eye disorders, continued...			
Altered visual depth perception	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Gastrointestinal disorders	120:60 (56.6%)	59:27 (62.8%)	179:87 (58.4%)
Nausea	29:23 (21.7%)	7:7 (16.3%)	36:30 (20.1%)
Diarrhoea	21:17 (16.0%)	5:4 (9.3%)	26:21 (14.1%)
Abdominal pain	12:9 (8.5%)	8:7 (16.3%)	20:16 (10.7%)
Vomiting	8:8 (7.5%)	6:5 (11.6%)	14:13 (8.7%)
Gastrooesophageal reflux disease	8:7 (6.6%)	5:5 (11.6%)	13:12 (8.1%)
Constipation	5:5 (4.7%)	4:4 (9.3%)	9:9 (6.0%)
Dyspepsia	6:6 (5.7%)	1:1 (2.3%)	7:7 (4.7%)
Toothache	2:2 (1.9%)	4:4 (9.3%)	6:6 (4.0%)
Haemorrhoids	3:2 (1.9%)	2:2 (4.7%)	5:4 (2.7%)
Abdominal discomfort	2:2 (1.9%)	2:2 (4.7%)	4:4 (2.7%)
Abdominal pain upper	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Stomatitis	2:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	3:2 (1.3%)
Dysphagia	0	2:2 (4.7%)	2:2 (1.3%)
Tooth disorder	0	2:2 (4.7%)	2:2 (1.3%)
Abdominal pain lower	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Breath odour	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Defaecation urgency	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Dry mouth	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment. The number of patients who experienced at least one adverse event is summarized in each row. Events collected with relationship other than UNRELATED or UNLIKELY RELATED are considered RELATED. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are presented by decreasing frequency count.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.7.1
 Overall Non-Serious Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Gastrointestinal disorders, continued...			
Cheilitis	2:1 (0.9%)	0	2:1 (0.7%)
Anal fissure	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Barrett's oesophagus	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Bowel movement irregularity	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Faecal incontinence	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Faecaloma	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Frequent bowel movements	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Rectal polyp	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Tooth impacted	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Abdominal distension	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Aphthous stomatitis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Dental discomfort	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Faeces hard	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Faeces pale	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Gastrointestinal disorder	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Gingival bleeding	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Haematochezia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Melaena	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Tongue coated	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Traumatic tooth displacement	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment. The number of patients who experienced at least one adverse event is summarized in each row. Events collected with relationship other than UNRELATED or UNLIKELY RELATED are considered RELATED. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are presented by decreasing frequency count.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.7.1
 Overall Non-Serious Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
General disorders and administration site conditions	50:38 (35.8%)	19:14 (32.6%)	69:52 (34.9%)
Fatigue	14:14 (13.2%)	7:6 (14.0%)	21:20 (13.4%)
Pyrexia	10:9 (8.5%)	2:2 (4.7%)	12:11 (7.4%)
Influenza like illness	5:4 (3.8%)	2:2 (4.7%)	7:6 (4.0%)
Asthenia	4:3 (2.8%)	2:2 (4.7%)	6:5 (3.4%)
Oedema peripheral	4:4 (3.8%)	1:1 (2.3%)	5:5 (3.4%)
Non-cardiac chest pain	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Cyst	3:2 (1.9%)	0	3:2 (1.3%)
Pain	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Adverse drug reaction	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Chest pain	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Feeling abnormal	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Irritability	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Chest discomfort	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Facial pain	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Feeling hot	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Gait disturbance	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Inflammation	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Malaise	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment. The number of patients who experienced at least one adverse event is summarized in each row.

Events collected with relationship other than UNRELATED or UNLIKELY RELATED are considered RELATED.

System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are presented by decreasing frequency count.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.7.1
 Overall Non-Serious Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Hepatobiliary disorders	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Cholelithiasis	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Immune system disorders	3:3 (2.8%)	2:1 (2.3%)	5:4 (2.7%)
Seasonal allergy	2:2 (1.9%)	2:1 (2.3%)	4:3 (2.0%)
Hypersensitivity	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Infections and infestations	160:70 (66.0%)	90:36 (83.7%)	250:106 (71.1%)
Corona virus infection	56:49 (46.2%)	25:22 (51.2%)	81:71 (47.7%)
Upper respiratory tract infection	26:18 (17.0%)	18:12 (27.9%)	44:30 (20.1%)
Influenza	14:11 (10.4%)	4:4 (9.3%)	18:15 (10.1%)
Nasopharyngitis	8:6 (5.7%)	9:7 (16.3%)	17:13 (8.7%)
Urinary tract infection	6:6 (5.7%)	6:5 (11.6%)	12:11 (7.4%)
Bronchitis	6:6 (5.7%)	1:1 (2.3%)	7:7 (4.7%)
Sinusitis	7:4 (3.8%)	2:2 (4.7%)	9:6 (4.0%)
Viral infection	2:1 (0.9%)	2:2 (4.7%)	4:3 (2.0%)
Gastroenteritis viral	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Rhinitis	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Pilonidal cyst	0	4:2 (4.7%)	4:2 (1.3%)
Tonsillitis	3:2 (1.9%)	0	3:2 (1.3%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment. The number of patients who experienced at least one adverse event is summarized in each row. Events collected with relationship other than UNRELATED or UNLIKELY RELATED are considered RELATED. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are presented by decreasing frequency count.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.7.1
 Overall Non-Serious Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Infections and infestations, continued...			
Paronychia	0	2:2 (4.7%)	2:2 (1.3%)
Chlamydial infection	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Ear infection	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Gastroenteritis	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Pneumonia	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Viral rhinitis	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Eye infection	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Lower respiratory tract infection	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Respiratory tract infection	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Otitis externa	4:1 (0.9%)	0	4:1 (0.7%)
Rash pustular	2:1 (0.9%)	0	2:1 (0.7%)
Tinea versicolour	2:1 (0.9%)	0	2:1 (0.7%)
Body tinea	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Escherichia infection	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Fungal infection	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Laryngitis	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Localised infection	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Pharyngitis	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Postoperative wound infection	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Purulence	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Vulvovaginal mycotic infection	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment. The number of patients who experienced at least one adverse event is summarized in each row. Events collected with relationship other than UNRELATED or UNLIKELY RELATED are considered RELATED. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are presented by decreasing frequency count.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.7.1
 Overall Non-Serious Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Infections and infestations, continued...			
Wound infection	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Furuncle	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Gastroenteritis norovirus	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Gastrointestinal infection	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Hordeolum	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Onychomycosis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Otitis media	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Staphylococcal infection	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Tinea cruris	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Tooth abscess	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	167:71 (67.0%)	74:26 (60.5%)	241:97 (65.1%)
Contusion	26:18 (17.0%)	10:5 (11.6%)	36:23 (15.4%)
Excoriation	27:17 (16.0%)	7:4 (9.3%)	34:21 (14.1%)
Ligament sprain	22:18 (17.0%)	7:3 (7.0%)	29:21 (14.1%)
Laceration	16:13 (12.3%)	8:6 (14.0%)	24:19 (12.8%)
Vaccination complication	18:11 (10.4%)	10:7 (16.3%)	28:18 (12.1%)
Joint injury	4:4 (3.8%)	4:4 (9.3%)	8:8 (5.4%)
Foot fracture	5:5 (4.7%)	1:1 (2.3%)	6:6 (4.0%)
Joint dislocation	2:2 (1.9%)	3:3 (7.0%)	5:5 (3.4%)
Concussion	3:3 (2.8%)	2:2 (4.7%)	5:5 (3.4%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment. The number of patients who experienced at least one adverse event is summarized in each row. Events collected with relationship other than UNRELATED or UNLIKELY RELATED are considered RELATED. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are presented by decreasing frequency count.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.7.1
Overall Non-Serious Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Injury, poisoning and procedural complications, continued...			
Tooth fracture	3:3 (2.8%)	2:2 (4.7%)	5:5 (3.4%)
Hand fracture	3:3 (2.8%)	1:1 (2.3%)	4:4 (2.7%)
Muscle strain	3:3 (2.8%)	1:1 (2.3%)	4:4 (2.7%)
Periorbital haematoma	2:2 (1.9%)	2:1 (2.3%)	4:3 (2.0%)
Limb injury	1:1 (0.9%)	2:2 (4.7%)	3:3 (2.0%)
Procedural pain	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Wound	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Traumatic haematoma	3:3 (2.8%)	0	3:3 (2.0%)
Ankle fracture	3:2 (1.9%)	0	3:2 (1.3%)
Ligament rupture	0	2:2 (4.7%)	2:2 (1.3%)
Eye injury	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Head injury	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Arthropod bite	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Avulsion fracture	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Fibula fracture	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Injury	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Clavicle fracture	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Facial bones fracture	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Mouth injury	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Post-traumatic neck syndrome	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Rib fracture	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment. The number of patients who experienced at least one adverse event is summarized in each row. Events collected with relationship other than UNRELATED or UNLIKELY RELATED are considered RELATED. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are presented by decreasing frequency count.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.7.1
 Overall Non-Serious Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Injury, poisoning and procedural complications, continued...			
Spinal column injury	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Sunburn	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Upper limb fracture	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Anaemia postoperative	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Back injury	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Chillblains	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Humerus fracture	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Lower limb fracture	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Soft tissue injury	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Stress fracture	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Tendon rupture	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Thermal burn	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Tibia fracture	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Tooth injury	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Wrist fracture	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Investigations	71:39 (36.8%)	21:12 (27.9%)	92:51 (34.2%)
Alanine aminotransferase increased	27:24 (22.6%)	6:4 (9.3%)	33:28 (18.8%)
Aspartate aminotransferase increased	13:10 (9.4%)	1:1 (2.3%)	14:11 (7.4%)
Weight decreased	4:4 (3.8%)	4:4 (9.3%)	8:8 (5.4%)
Brain natriuretic peptide increased	4:4 (3.8%)	1:1 (2.3%)	5:5 (3.4%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment. The number of patients who experienced at least one adverse event is summarized in each row. Events collected with relationship other than UNRELATED or UNLIKELY RELATED are considered RELATED. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are presented by decreasing frequency count.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.7.1
Overall Non-Serious Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Investigations, continued...			
Vitamin D decreased	3:3 (2.8%)	1:1 (2.3%)	4:4 (2.7%)
Serum ferritin decreased	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Gamma-glutamyltransferase increased	3:3 (2.8%)	0	3:3 (2.0%)
Blood glucose increased	0	2:2 (4.7%)	2:2 (1.3%)
Blood cholesterol increased	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Blood creatine phosphokinase increased	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
N-terminal prohormone brain natriuretic peptide increased	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Troponin increased	2:1 (0.9%)	0	2:1 (0.7%)
Blood alkaline phosphatase increased	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Ceruloplasmin increased	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Serum ferritin increased	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
White blood cell count decreased	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Blood folate decreased	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Blood triglycerides increased	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Blood urea increased	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Electrocardiogram T wave inversion	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Glomerular filtration rate decreased	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Glucose tolerance test abnormal	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Heart rate increased	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Weight increased	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment. The number of patients who experienced at least one adverse event is summarized in each row. Events collected with relationship other than UNRELATED or UNLIKELY RELATED are considered RELATED. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are presented by decreasing frequency count.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.7.1
 Overall Non-Serious Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Metabolism and nutrition disorders	19:15 (14.2%)	7:6 (14.0%)	26:21 (14.1%)
Vitamin D deficiency	4:4 (3.8%)	2:2 (4.7%)	6:6 (4.0%)
Decreased appetite	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Dehydration	3:3 (2.8%)	0	3:3 (2.0%)
Hypercholesterolaemia	3:3 (2.8%)	0	3:3 (2.0%)
Iron deficiency	2:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	3:2 (1.3%)
Vitamin B12 deficiency	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Abnormal loss of weight	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Folate deficiency	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Type 2 diabetes mellitus	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Diabetes mellitus	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Dyslipidaemia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Increased appetite	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	101:48 (45.3%)	34:21 (48.8%)	135:69 (46.3%)
Arthralgia	24:20 (18.9%)	6:6 (14.0%)	30:26 (17.4%)
Muscle spasms	23:16 (15.1%)	3:3 (7.0%)	26:19 (12.8%)
Back pain	16:9 (8.5%)	8:7 (16.3%)	24:16 (10.7%)
Pain in extremity	7:7 (6.6%)	3:3 (7.0%)	10:10 (6.7%)
Musculoskeletal pain	7:6 (5.7%)	2:2 (4.7%)	9:8 (5.4%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment. The number of patients who experienced at least one adverse event is summarized in each row.

Events collected with relationship other than UNRELATED or UNLIKELY RELATED are considered RELATED.

System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are presented by decreasing frequency count.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.7.1
 Overall Non-Serious Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Musculoskeletal and connective tissue disorders, continued...			
Myalgia	5:4 (3.8%)	3:2 (4.7%)	8:6 (4.0%)
Musculoskeletal chest pain	0	3:3 (7.0%)	3:3 (2.0%)
Pain in jaw	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Muscle tightness	2:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	3:2 (1.3%)
Neck pain	3:2 (1.9%)	0	3:2 (1.3%)
Bursitis	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Limb discomfort	2:1 (0.9%)	0	2:1 (0.7%)
Muscular weakness	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Rotator cuff syndrome	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Scoliosis	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Sensation of heaviness	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Arthritis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Flank pain	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Intervertebral disc protrusion	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Muscle atrophy	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Musculoskeletal stiffness	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Osteoporosis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Spinal disorder	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Synovial cyst	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment. The number of patients who experienced at least one adverse event is summarized in each row. Events collected with relationship other than UNRELATED or UNLIKELY RELATED are considered RELATED. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are presented by decreasing frequency count.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.7.1
 Overall Non-Serious Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	5:4 (3.8%)	4:4 (9.3%)	9:8 (5.4%)
Skin papilloma	3:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	4:3 (2.0%)
Benign neoplasm of eyelid	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Haemangioma of skin	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Uterine leiomyoma	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Morton's neuroma	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Pituitary tumour benign	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Nervous system disorders	84:34 (32.1%)	24:18 (41.9%)	108:52 (34.9%)
Headache	50:20 (18.9%)	7:6 (14.0%)	57:26 (17.4%)
Dizziness	8:6 (5.7%)	3:3 (7.0%)	11:9 (6.0%)
Migraine	6:4 (3.8%)	0	6:4 (2.7%)
Muscle spasticity	1:1 (0.9%)	3:3 (7.0%)	4:4 (2.7%)
Neuropathy peripheral	0	3:3 (7.0%)	3:3 (2.0%)
Restless legs syndrome	1:1 (0.9%)	2:2 (4.7%)	3:3 (2.0%)
Loss of consciousness	3:2 (1.9%)	0	3:2 (1.3%)
Hypoaesthesia	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Presyncope	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Ataxia	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Dysgeusia	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment. The number of patients who experienced at least one adverse event is summarized in each row.

Events collected with relationship other than UNRELATED or UNLIKELY RELATED are considered RELATED.

System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are presented by decreasing frequency count.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.7.1
 Overall Non-Serious Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Nervous system disorders, continued...			
Speech disorder	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Disturbance in attention	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Hyperaesthesia	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Syncope	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Tremor	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Balance disorder	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Convulsion	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Migraine with aura	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Neuralgia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Paraesthesia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Post-traumatic headache	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Somnolence	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Psychiatric disorders	25:19 (17.9%)	15:10 (23.3%)	40:29 (19.5%)
Depression	8:8 (7.5%)	6:6 (14.0%)	14:14 (9.4%)
Insomnia	6:5 (4.7%)	2:1 (2.3%)	8:6 (4.0%)
Anxiety	5:5 (4.7%)	0	5:5 (3.4%)
Attention deficit/hyperactivity disorder	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Initial insomnia	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Confusional state	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Delirium	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment. The number of patients who experienced at least one adverse event is summarized in each row. Events collected with relationship other than UNRELATED or UNLIKELY RELATED are considered RELATED. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are presented by decreasing frequency count.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.7.1
 Overall Non-Serious Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Psychiatric disorders, continued...			
Mood swings	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Suicidal behaviour	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Suicidal ideation	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Abnormal dreams	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Bipolar disorder	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Insomnia related to another mental condition	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Libido decreased	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Renal and urinary disorders	21:15 (14.2%)	8:5 (11.6%)	29:20 (13.4%)
Micturition urgency	6:6 (5.7%)	3:3 (7.0%)	9:9 (6.0%)
Nephrolithiasis	6:5 (4.7%)	0	6:5 (3.4%)
Urinary incontinence	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Incontinence	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Renal cyst	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Glycosuria	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Nocturia	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Haematuria	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Pollakiuria	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Renal colic	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Urinary retention	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Urine odour abnormal	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment. The number of patients who experienced at least one adverse event is summarized in each row. Events collected with relationship other than UNRELATED or UNLIKELY RELATED are considered RELATED. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are presented by decreasing frequency count.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.7.1
 Overall Non-Serious Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Reproductive system and breast disorders	19:13 (12.3%)	10:8 (18.6%)	29:21 (14.1%)
Dysmenorrhoea	5:2 (1.9%)	2:1 (2.3%)	7:3 (2.0%)
Ovarian cyst	3:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	4:3 (2.0%)
Menstruation irregular	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Menorrhagia	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Vaginal laceration	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Breast tenderness	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Erectile dysfunction	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Polymenorrhoea	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Vulvovaginal burning sensation	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Vulvovaginal pruritus	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Amenorrhoea	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Mammary duct ectasia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Metrorrhagia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Pelvic pain	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Polycystic ovaries	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Prostatitis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment. The number of patients who experienced at least one adverse event is summarized in each row. Events collected with relationship other than UNRELATED or UNLIKELY RELATED are considered RELATED. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are presented by decreasing frequency count.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.7.1
 Overall Non-Serious Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	37:24 (22.6%)	13:8 (18.6%)	50:32 (21.5%)
Cough	10:10 (9.4%)	4:3 (7.0%)	14:13 (8.7%)
Epistaxis	7:6 (5.7%)	1:1 (2.3%)	8:7 (4.7%)
Nasal congestion	3:3 (2.8%)	0	3:3 (2.0%)
Oropharyngeal pain	3:3 (2.8%)	0	3:3 (2.0%)
Dyspnoea	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Rhinorrhoea	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Sleep apnoea syndrome	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Rhinitis allergic	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Asthma	0	2:1 (2.3%)	2:1 (0.7%)
Wheezing	0	2:1 (2.3%)	2:1 (0.7%)
Nasal disorder	2:1 (0.9%)	0	2:1 (0.7%)
Choking	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Dysphonia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Nasal obstruction	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Nasal septum deviation	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Nasal turbinate hypertrophy	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Pulmonary congestion	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Sinus congestion	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Upper-airway cough syndrome	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment. The number of patients who experienced at least one adverse event is summarized in each row. Events collected with relationship other than UNRELATED or UNLIKELY RELATED are considered RELATED. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are presented by decreasing frequency count.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.7.1
 Overall Non-Serious Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Skin and subcutaneous tissue disorders	31:27 (25.5%)	24:13 (30.2%)	55:40 (26.8%)
Eczema	3:3 (2.8%)	5:3 (7.0%)	8:6 (4.0%)
Acne	1:1 (0.9%)	3:3 (7.0%)	4:4 (2.7%)
Alopecia	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Night sweats	2:2 (1.9%)	1:1 (2.3%)	3:3 (2.0%)
Hyperhidrosis	3:3 (2.8%)	0	3:3 (2.0%)
Urticaria	3:3 (2.8%)	0	3:3 (2.0%)
Rash macular	4:2 (1.9%)	0	4:2 (1.3%)
Psoriasis	1:1 (0.9%)	2:1 (2.3%)	3:2 (1.3%)
Pruritus	0	2:2 (4.7%)	2:2 (1.3%)
Dermatitis contact	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Rash maculo-papular	1:1 (0.9%)	1:1 (2.3%)	2:2 (1.3%)
Dandruff	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Dermal cyst	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Erythema	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Heat rash	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Nail discolouration	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Petechiae	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Pruritus generalised	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)
Rosacea	0	1:1 (2.3%)	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment. The number of patients who experienced at least one adverse event is summarized in each row. Events collected with relationship other than UNRELATED or UNLIKELY RELATED are considered RELATED. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are presented by decreasing frequency count.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.1.7.1
 Overall Non-Serious Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo - Omaveloxolone (N=106)	Omaveloxolone - Omaveloxolone (N=43)	Overall Omaveloxolone (N=149)
Skin and subcutaneous tissue disorders, continued...			
Blister	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Dermatitis psoriasiform	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Dry skin	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Ecchymosis	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Ingrowing nail	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Milia	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Skin disorder	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Skin swelling	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Skin ulcer	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Swelling face	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)
Vascular disorders	6:6 (5.7%)	3:3 (7.0%)	9:9 (6.0%)
Haematoma	3:3 (2.8%)	1:1 (2.3%)	4:4 (2.7%)
Deep vein thrombosis	0	2:2 (4.7%)	2:2 (1.3%)
Hypertension	2:2 (1.9%)	0	2:2 (1.3%)
Hypotension	1:1 (0.9%)	0	1:1 (0.7%)

The summaries provided are represented by the format: x:y (p%) where x refers to the number of treatment-emergent adverse events, y refers to the number of patients experiencing one or more adverse events, and p is the percent of patients for the given treatment. The number of patients who experienced at least one adverse event is summarized in each row. Events collected with relationship other than UNRELATED or UNLIKELY RELATED are considered RELATED. System organ classes are presented alphabetically. Preferred terms within system organ classes are presented by decreasing frequency count.

Note: Adverse Events are coded using MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 14.1

Table 14.3.2.1
Death

Subject ID (Sex/Age)	Treatment Start Date	Treatment End Date	Death Date
----------------------	----------------------	--------------------	------------

NO PATIENTS MET THE CRITERIA OF THIS REPORT