

Comprendre les annonces récentes sur l'Omaveloxolone - Webinaire FARA

Avec Jen Farmer, David Lynch et Layne Rodden.

CR de Cecilia Estrella

Le 30 août 2022, FARA a organisé un webinaire pour mieux comprendre les nouvelles données que Reata Pharmaceuticals a rendues publiques concernant l'étude d'extension en ouvert (OLE, en cours) sur l'Omaveloxolone. En effet, ces nouvelles données ont un impact sur le calendrier de révision de la demande de nouveau médicament, NDA, (new drug application) sollicitée par Reata.

Le processus de soumission, d'examen et d'approbation du nouveau médicament (NDA) se déroule uniquement entre Reata et la FDA (Food and drug administration). La soumission de nouvelles données a été considérée comme un amendement à la demande initiale; le report de la date de décision d'une approbation (ou non) (PDUFA) du nouveau médicament au 28 février 2023, relève uniquement de la FDA.

La date PDUFA (Prescription Drug User Fee Act) fait référence à la date à laquelle la FDA devrait rendre sa décision d'approuver ou non une NDA.

Objectifs et résultats des études sur l'Omaveloxolone menées par Reata (MOXIe).

Deux études ont été préalablement réalisées par Reata. L'une pour identifier la dose optimale à utiliser, la seconde pour évaluer la sécurité et l'efficacité de 150 mg de l'Omaveloxolone (Oma).

Résultats : Il ressort de l'évaluation par la mFARS (*) dans les activités quotidiennes et par d'autres mesures d'efficacité, **qu'Oma améliore significativement la fonction neurologique**. Il a été en général bien toléré par les patients AF.

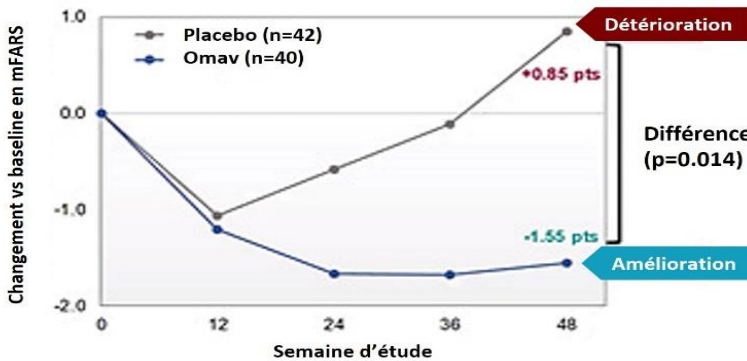
* La mFARS (modified Friedreich Ataxia Rating Scale ou échelle modifiée d'évaluation de l'ataxie de Friedreich) correspond aux résultats d'un examen d'évaluation neurologique dont le score maximal est de 93 points ; plus la maladie évolue, plus le score est élevé.

Cet examen porte sur l'élocution/déglutition (maximum 5 points), la coordination des membres supérieurs (maximum 36 points), la coordination des membres inférieurs (maximum 16 points), l'équilibre en position debout (maximum 36 points). Chacun des chapitres comporte des sous-rubriques. La mFARS est une référence pour l'évaluation des examens cliniques.

Une étude multicentrique portant sur l'histoire naturelle de l'AF a concerné 812 patients qui ont été évalués annuellement. La moyenne des longueurs de l'expansion GAA était de 636 pour un âge moyen de début de la maladie de 13,7 ans. Cette étude a montré que l'augmentation moyenne du score mFARS était de 2 points par an.

Pour plus de détails, voir <https://www.thinkfa.com/progression-scale/>

Changement en mFARS à la semaine 48

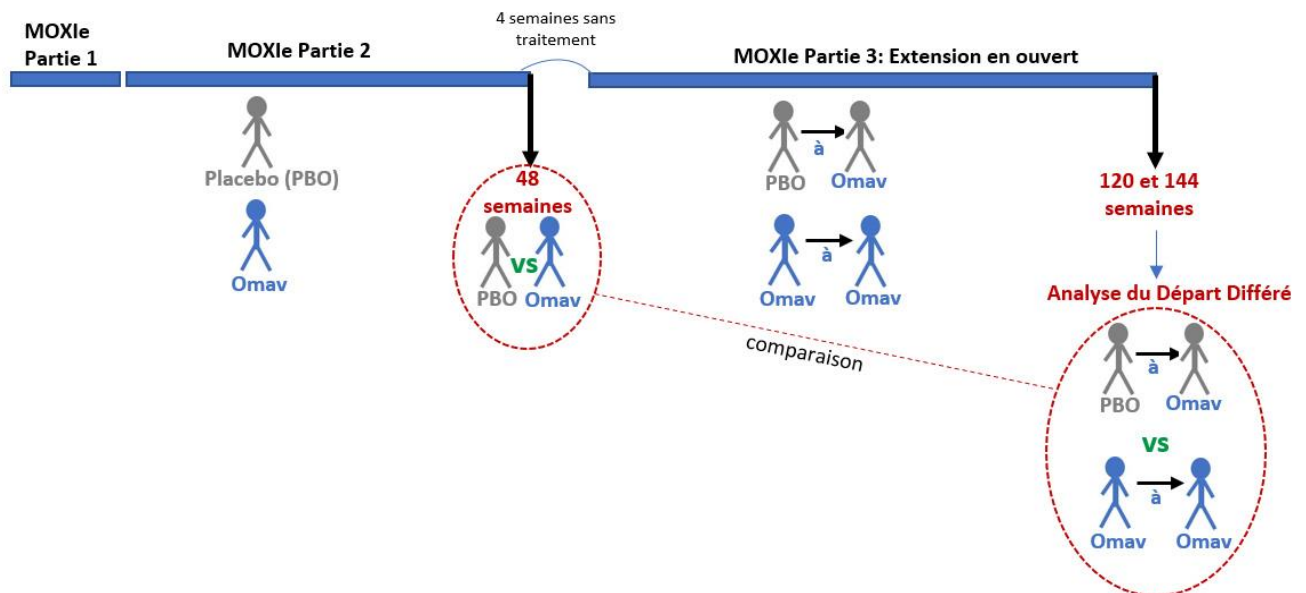


Le traitement avec Omav a amélioré significativement la mFARS de **2.40 points** par rapport au placebo. Cette amélioration est liée à la durée du traitement. Plus le score mFARS est bas, mieux c'est.

L'étude d'extension en ouvert OLE (Open Label Extension), avec les participants des deux études précédentes, a pour but d'estimer la sécurité à long terme et la tolérance à l'Omav.

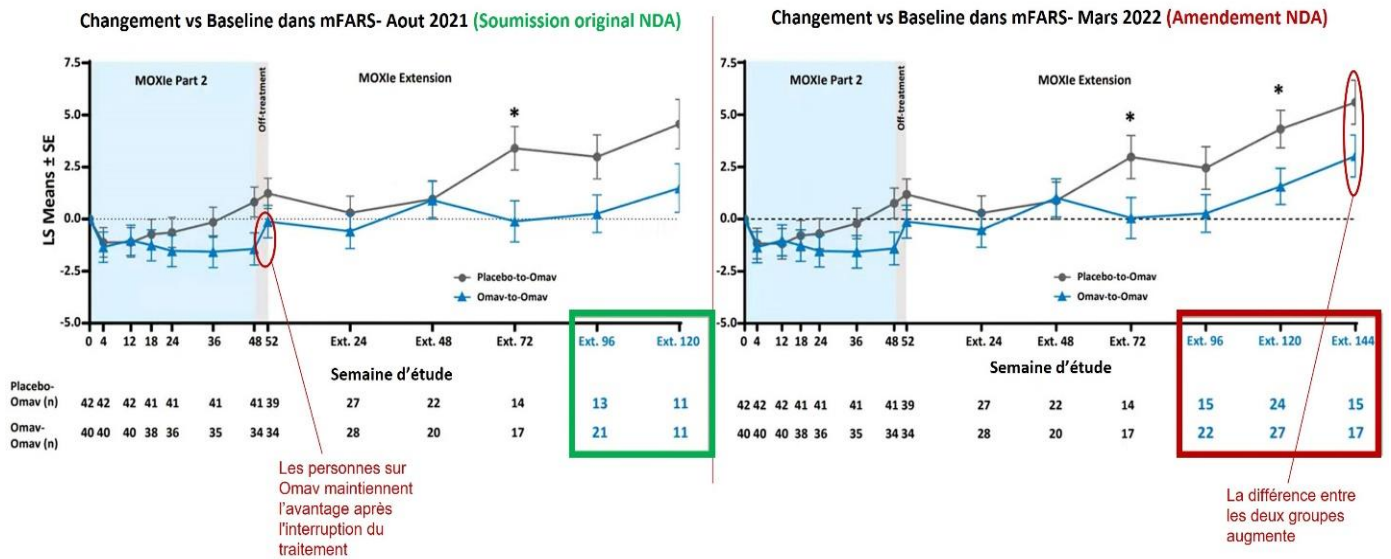
Elle comprend deux types d'analyses :

1) **Analyse du Départ Différé (Delayed-start analysis)**. Suggérée par la FDA, c'est la forme typique d'analyse des données d'une étude d'extension dans les maladies neurologiques.



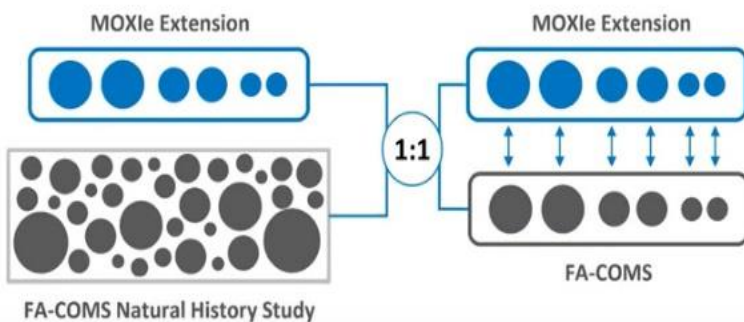
Question : l'écart observé entre les deux groupes se maintient-il dans les semaines qui suivent ?

Résultats : l'écart observé à la semaine 48 de MOXIe, est maintenu dans les semaines 120 et 144 de l'étude d'extension en ouvert et au cours des trois ans.



L'amendement pour l'Analyse du Départ Différé utilise les données de mars 2022, avec des résultats supplémentaires plus tardifs, notamment à la semaine 144 de l'étude d'extension en ouvert.

2) **Comparaison avec l'étude de l'histoire naturelle FA-COMS (FA-Clinical Outcome Measures)** : tous les participants de l'étude d'extension ont été appariés à un participant FA-COM (donc qui n'a pas participé à l'essai), sur la base de l'âge, de l'âge au début de l'AF, du score mFARS et du score de marche.

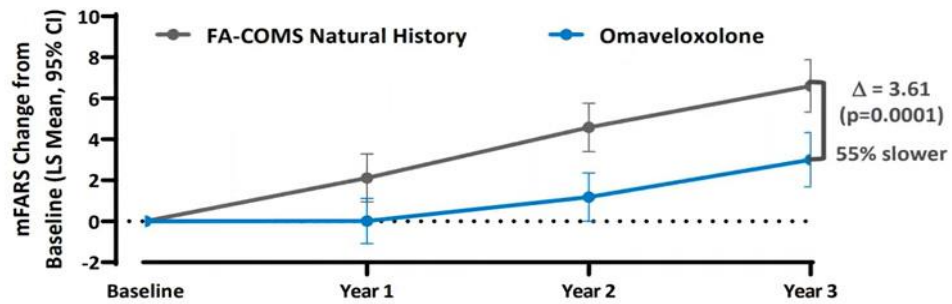


Le changement par rapport au niveau de base (Baseline) dans la mFARS a été évalué sur 3 ans pour chaque groupe des deux études (MOXie Extension et FA-COMS).

Résultats :

Le score des patients du groupe apparié FA-COMS a augmenté de 6.61 points mFARS la 3^{ème} année contre 3.00 points mFARS seulement dans l'étude d'extension. Cela signifie une moindre détérioration de l'état pour les patients traités avec l'O mav.

La progression de la mFARS est 55% plus lente chez les patients MOXie Extension (ligne du bas) que chez les patients FA-COMS appariés (ligne grise) au cours des 3 ans de l'étude.



MOXIe Extension (n)	136	133	102	77
FA-COMS Natural History (n)	136	108	103	83

mFARS	Baseline	Year 1	Year 2	Year 3
	Mean (SD)	LS Mean (SE)	LS Mean (SE)	LS Mean (SE)
MOXIe Extension	42.2 (12.60)	0.015 (0.56)	1.18 (0.59)	3.00 (0.66)
Matched FA-COMS	41.0 (16.10)	2.11 (0.59)	4.58 (0.59)	6.61 (0.65)
Difference	-	-2.10 (0.81) p=0.0101	-3.41 (0.84) p< 0.0001	-3.61 (0.93) p=0.0001

Quelques réponses aux questions :

- **Sur le calendrier et le processus d'approbation et d'accès hors États-Unis, ainsi que sur les plans d'un essai pédiatrique :** Reata a rendu publique son intention de soumettre une demande de mise sur le marché à l'Agence Européenne du Médicament (EMA) au quatrième trimestre 2022.

Reata a reconnu qu'une étude pédiatrique est requise pour les autorités réglementaires américaines et européennes ; cependant, les détails sur le calendrier, la durée et le protocole n'ont pas été rendus publics pour le moment. Les études et l'approbation pédiatriques sont également essentielles dans notre communauté AF.

La loi prévoit qu'une fois le médicament approuvé, s'il y a une population pédiatrique, des essais pédiatriques devront être réalisés.

Ce n'est donc pas un "si", c'est un "quand". Mais le "quand" et "ce qui sera fait" font également partie des discussions avec les organismes de régulation en ce qui concerne le type d'essai et le type de données qu'ils aimeraient recueillir à partir d'une étude pédiatrique.

Que se passe-t-il une fois ce médicament approuvé ? Sa fabrication et sa distribution passent par des pharmacies spécialisées, ce qui prendra du temps. Reata travaille sur la façon dont les médecins vont établir les prescriptions.

- **Pour ceux qui sont en fauteuil roulant 7j/7, y a-t-il eu une amélioration visible ?** Dans les études MOXIe, les quelques personnes non ambulatoires ont montré une amélioration similaire aux participants ambulatoires. À l'heure actuelle, il n'y a pas de données montrant que les avantages ne seraient pas analogues.
- **Lien vers l'enregistrement du webinaire et communiqués de Reata :**
<https://www.curefa.org/news/informational-webinar-on-omav-headlines>