

20
25

Revisão sistemática

OMAVELOXONA PARA ATAXIA DE FRIEDREICH

Elaboração:

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde / Núcleo de Evidências - Hospital Sírio-Libanês (NATS/NEv - HSL)

Revisão Sistemática

Título: Omaveloxolona para Ataxia de Friedreich.

Local e data: São Paulo, 30 de outubro de 2025.

Elaboração: Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde / Núcleo de Evidências
- Hospital Sírio Libanês (NATS/NEv - HSL).

Potenciais conflitos de interesse: os autores e colaboradores do NATS/NEv-HSL declaram não possuir qualquer conflito de interesse financeiro ou não-financeiro para a elaboração desta Revisão Sistemática.

CONTEXTO

Revisões sistemáticas (RS) são estudos secundários que mapeiam, avaliam criticamente e sintetizam os resultados de estudos primários disponíveis na literatura que respondem uma mesma pergunta de interesse. Métodos sistematizados, reprodutíveis e transparentes devem ser adotados para garantir a confiabilidade dos resultados obtidos por uma RS.¹

A pergunta de interesse é o ponto de partida de uma RS sobre os efeitos de uma intervenção e pode ser estruturada por meio do acrônimo PICO, que representa os seguintes componentes da pergunta:

P - população ou condição de saúde de interesse - exemplo: fibromialgia

I - intervenção que está sendo avaliada - exemplo: exercícios físicos.

C - comparador (intervenção disponível como opção ou placebo, se for o caso) – exemplo: não fazer exercícios físicos.

O - desfechos de interesse (do inglês, *outcomes*) – exemplo: controle da glicemia, risco cardiovascular, morte, qualidade de vida etc.

S - desenho de estudo primário incluído (do inglês, *study design*) – exemplo: ensaios clínicos randomizados.

Após uma busca ampla e sensível na literatura, os estudos são selecionados por meio de um processo sistematizado, transparente e em duplicata. Os estudos incluídos são avaliados quanto a sua qualidade metodológica e risco de viés. Sínteses quantitativas (meta-análises) ou narrativas são conduzidas, a depender de critérios pré-estabelecidos e da disponibilidade dos dados dos estudos primários para os desfechos de interesse.

Ao final da RS, é avaliada a confiança/certeza no conjunto das evidências identificadas para cada desfecho, considerando cinco critérios: a qualidade metodológica dos estudos incluídos, a variabilidade e a precisão dos resultados, se as evidências identificadas respondem de forma direta ou indireta à pergunta de investigação e se existe risco de viés de publicação.²

A RS é considerada uma ferramenta essencial no processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema ou serviço de saúde. A avaliação de tecnologias consiste em um processo multidisciplinar que utiliza métodos explícitos para determinar o valor de uma

tecnologia em saúde em diferentes pontos do seu ciclo de vida, considerando a perspectiva do sistema de saúde e de seus usuários. O propósito é informar a tomada de decisão para promover um sistema de saúde equânime, eficiente e de alta qualidade.³

A RS apresentada neste documento avalia os efeitos de uma intervenção para uma condição de saúde a fim de informar a tomada de decisão por meio de evidências científicas. Os resultados, em alguns casos, podem indicar que as evidências disponíveis são insuficientes em termos de quantidade ou qualidade, e sugerir que estudos adicionais sejam planejados e desenvolvidos. Esta RS fornece, assim, embasamento técnico para a decisão, que deve também considerar aspectos socioculturais, econômicos, acessibilidade e equidade.

Portanto, as conclusões de uma RS não representam recomendações práticas diretas sobre o uso ou não de uma tecnologia em saúde. Estas conclusões precisam ser contextualizadas, considerando especificidades da população, dos serviços e dos sistemas de saúde e assim compor o conteúdo de protocolos de cuidados para uma condição de saúde.

SUMÁRIO

CONTEXTO	3
LISTA DE ABREVIATURAS, ABREVIACÕES, SINÔNIMOS E SIGLAS	7
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE QUADROS	9
LISTA DE ANEXOS	9
1. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL	10
2. RESUMO EXECUTIVO	13
3. OBJETIVO	15
4. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO	15
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde	15
4.2 Tratamento atual para a condição de saúde	17
5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	20
5.1 Descrição técnica	20
5.2 Tecnologias comparadoras disponíveis no SUS ou saúde suplementar	21
5.3 Potenciais vantagens e desvantagens da tecnologia em relação às tecnologias disponíveis no SUS (saúde pública e suplementar)	21
5.4 Custos da tecnologia avaliada e dos comparadores	21
6. MÉTODOS	22
6.1 Pergunta estruturada	22
6.2 Critérios de elegibilidade	23
6.3 Desfechos de interesse	23
6.4 Busca por estudos	24
6.5 Seleção dos estudos	25
6.6 Extração de dados	25
6.7 Avaliação do risco de viés dos estudos	26
6.8 Unidade de análise	26
6.9 Apresentação dos estudos	26
6.10 Medidas do efeito do tratamento e análise de dados	26
6.11 Investigação da heterogeneidade	27
6.12 Análises adicionais	27

6.13 Investigação de viés de publicação	27
6.14 Dados faltantes	27
6.15 Avaliação da certeza da evidência	27
7. RESULTADOS	28
7.1 Resultados da busca	28
7.2 Características dos estudos incluídos	29
7.3 Risco de viés do ECR incluído e considerado análises	33
7.4 Resultados do ECR incluído	33
8. DISCUSSÃO	40
9. CONCLUSÕES	41
REFERÊNCIAS	42
ANEXOS	47

LISTA DE ABREVIATURAS, ABREVIACÕES, SINÔNIMOS E SIGLAS

6MWT	6-Minute Walk Test
9-HPT	9-Hole Peg Test
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
AF	Ataxia de Friedreich
ALT	Alanina Aminotransferase
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST	Aspartato Aminotransferase
CENTRAL	Cochrane Controlled Register of Trials
CGIC	Clinician Global Impression of Change
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
DM	Diferença de Médias
DMP	Diferença de Médias Padronizada
DP	Desvio Padrão
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
ECG	Eletrocardiograma
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensions
EUA	Estados Unidos da América
FA-ADL	Friedreich Ataxia Activities of Daily Living
FARS	Friedreich Ataxia Rating Scale
FDA	Food and Drug Administration
FIM	Functional Independence Measure
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
IC	Intervalo de Confiança
ICARS	International Cooperative Ataxia Rating Scale
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LTDA	Sociedade Limitada

MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mFARS	Modified Friedreich Ataxia Rating Scale
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NF-kB	Fator nuclear kappa B
Nrf2	Nuclear factor erythroid 2–related factor 2
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>odds ratio</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PGIC	Patient Global Impression of Change
PICOS	População, Intervenção, Comparador, Outcomes (desfechos), <i>Study design</i> (tipo de estudo)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
RevMan	Review Manager
RM	Ressonância Magnética
RoB	<i>Risk of bias</i>
RR	Risco Relativo
RS	Revisão Sistemática
SARA	Scale for the Assessment and Rating of Ataxia
SF-36	Short Form Health Survey 36
SUS	Sistema Único de Saúde
T25-FW	Timed 25-Foot Walk
WHO-ICTRP	World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos	29
Figura 2. Risco de viés do ECR MOXIe Study – parte 2 ³⁷	33

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS.	22
Quadro 2. Características do ECR concluído (MOXIe - parte 2) que testou a omaveloxolona dose recomendada em bula de 150mg/dia.	31
Quadro 3. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (GRADE). Comparação: Omaveloxolona 150 mg/dia versus placebo. Desfechos primários.	35
Quadro 4. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (GRADE). Comparação: Omaveloxolona 150mg versus placebo. Desfechos secundários.	38

LISTA DE ANEXOS

Anexo I. Ferramentas para mensuração dos desfechos utilizadas no ECR considerado nas análises desta revisão (MOXIe - parte 2) ³⁷	47
Anexo II. Estratégias de buscas para as bases ou repositórios eletrônicos.	50
Anexo III. Estudos excluídos após a leitura de texto completo e justificativas para exclusão.	53
Anexo IV. ECR concluído, mas que não considerou a dose da omaveloxolona recomendada em bula.	54
Anexo V. Principais características do ECR em andamento.	56
Anexo VI. Julgamentos do risco de viés do ECR MOXIe - parte 2 considerado nas análises desta revisão.	60
Anexo VII. Resultados detalhados do ECR MOXIe - parte 2 considerado na análise desta revisão.	62

1. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

Pergunta de interesse

Quais são os efeitos (coisas boas e ruins) do medicamento omaveloxolona (Skyclarys®) para tratar pessoas com ataxia de Friedreich? Em outras palavras, a pergunta quer saber se a omaveloxolona traz benefícios, como melhora na função neurológica e na capacidade de realizar atividades diárias, e se há algum risco ou efeito negativo ao usá-la.

Mensagens-chave

A omaveloxolona pode oferecer pouco ou nenhum benefício clínico relevante na capacidade de executar funções e nas atividades de vida diária. Provavelmente tem pouco ou nenhum efeito na habilidade de usar as mãos e na velocidade da caminhada. Em relação à segurança, o uso da omaveloxolona parece não mudar o risco de ter efeitos colaterais leves, mas pode aumentar o risco de efeitos colaterais graves em comparação com o placebo.

O que é a ataxia de Friedreich?

A ataxia de Friedreich é uma doença rara, genética, que afeta o sistema nervoso e os músculos. Quem tem ataxia de Friedreich pode ter dificuldade para andar, manter o equilíbrio e coordenar os movimentos. Com o tempo, também pode haver fraqueza nos músculos, problemas na fala e, em alguns casos, problemas no coração e diabetes.

Ela normalmente começa na infância ou adolescência e vai piorando aos poucos com o passar dos anos.

Como a ataxia de Friedreich é tratada?

A ataxia de Friedreich ainda não tem cura, mas existem formas de ajudar os pacientes a viver melhor e lidar com os sinais e sintomas. O tratamento precisa ser feito com uma equipe de profissionais, incluindo neurologistas, cardiologistas, fisioterapeutas, ortopedistas, fonoaudiólogos e outros especialistas, dependendo dos sinais e sintomas.

Objetivo da revisão sistemática

Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar se a omaveloxolona funciona para o tratamento de pessoas com ataxia de Friedreich, avaliando se este medicamento:

- pode manter ou melhorar a função neurológica (reduzindo a gravidade dos sintomas);
- ajuda na capacidade para realizar tarefas com as mãos e na velocidade da caminhada;

- tem efeito na capacidade de realizar atividades de vida diária e na qualidade de vida;
- pode ter efeitos colaterais (desde eventos adversos leves até eventos graves);

O que esta revisão sistemática fez?

Esta revisão sistemática reuniu as melhores informações disponíveis para investigar os efeitos da omaveloxolona, comparada ao placebo ou outro tratamento ativo, em pessoas com ataxia de Friedreich.

Os pesquisadores analisaram os resultados dos estudos e avaliaram a qualidade e a confiabilidade desses resultados. Ou seja, eles verificaram se as evidências eram sólidas o suficiente para tirar conclusões sobre os benefícios e riscos do uso da omaveloxolona.

O que foi identificado?

Foram identificados três estudos clínicos que avaliaram o uso da omaveloxolona em pessoas com AF. Desses estudos, dois já foram concluídos e um ainda está em andamento.

Entre os dois estudos concluídos, apenas o estudo MOXIe - parte 2 testou a dose da omaveloxolona atualmente recomendada em bula (150 mg por dia) e por isso apenas os resultados deste estudo foram considerados análise desta revisão.

Esse estudo incluiu 103 participantes, com média de idade de 24 anos, acompanhados por 48 semanas, e que foram divididos em dois grupos: o grupo que usou omaveloxolona e o grupo que usou placebo (substância ou tratamento que não contém ingredientes ativos ou efeitos reais, mas, durante o estudo, é dado a uma pessoa como se fosse um medicamento ou terapia verdadeira).

Os resultados mostram que a omaveloxolona, quando comparada ao placebo, teve pouco ou nenhum efeito em aspectos importantes da doença, como:

- gravidade da disfunção neurológica (dificuldade de coordenação dos movimentos);
- realização de atividades do dia a dia, como se vestir ou comer, ou na velocidade da caminhada;
- habilidade de usar as mãos para tarefas finas como escrever e digitar.

O uso da omaveloxolona provavelmente não muda o risco de ter efeitos colaterais em geral, mas pode aumentar o risco de efeitos colaterais graves em comparação com o placebo (substância sem efeito).

O estudo não avaliou a qualidade de vida das pessoas participantes.

Quais são as limitações?

O estudo analisado têm algumas falhas que afetam a confiabilidade dos seus resultados. As principais limitações são:

- pequeno número de participantes: por ser uma doença rara, poucas pessoas foram incluídas no estudo, o que é um fator que reduz a confiança no conjunto final das informações encontradas;
- os efeitos da omaveloxolona sobre a qualidade de vida dos participantes não foram avaliados.

O quão atualizada está esta evidência?

As evidências estão atualizadas até 01 de setembro de 2025.

As conclusões de revisões sistemáticas não representam recomendações práticas diretas sobre o uso ou não de uma tecnologia em saúde. Estas conclusões precisam ser contextualizadas, considerando especificidades da população, dos serviços e dos sistemas de saúde, para assim compor o conteúdo de protocolos de cuidados para uma condição específica.

2. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: qual é a eficácia e a segurança da omaveloxolona para o tratamento de pessoas com ataxia de Friedreich (AF)?

Contextualização sobre a condição: A AF é uma doença neurodegenerativa genética, autossômica recessiva, com início usual na infância ou adolescência. É causada por mutações no gene FXN, que resultam na deficiência de frataxina, levando à disfunção mitocondrial e ao estresse oxidativo. Suas principais manifestações clínicas são disfunção neurológica, cardiomiopatia e diabetes mellitus. A prevalência global é estimada em 1 para cada 30.000 a 50.000 indivíduos, com maior incidência em populações de origem europeia. O manejo da doença é multidisciplinar, incluindo reabilitação física e acompanhamento clínico especializado.

Caracterização da tecnologia: a omaveloxolona (Skyclarys®), constitui um agente farmacológico de administração oral, aprovado para o tratamento de pacientes com AF a partir dos 16 anos de idade. O fármaco atua como um potenciador do fator de transcrição Nrf2, regulando processos de defesa celular. Esta ativação promove a expressão de enzimas citoprotetoras que mitigam o estresse oxidativo e otimizam a função mitocondrial - aspectos fisiopatológicos centrais na AF.

Comparadores: o manejo não farmacológico inclui reabilitação física, acompanhamento cardiológico, endocrinológico, ortopédico e fonoaudiológico, além de suporte psicossocial e aconselhamento genético. Outras abordagens terapêuticas vêm sendo estudadas, contudo nenhuma com aprovação no Brasil.

Avaliações prévias da tecnologia: a tecnologia teve registro sanitário na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para comercialização no Brasil neste ano, 2025. Não há registros de pareceres ou avaliações formalizadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) ou pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) sobre a incorporação no SUS ou na saúde suplementar da omaveloxolona para tratar a AF. No Reino Unido, o The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) não emitiu uma recomendação porque o fabricante retirou a submissão de evidências da apreciação da agência. A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CDA-AMC, Canadá) recomenda o reembolso do medicamento, desde que condições específicas sejam atendidas: os pacientes devem estar sob cuidados de um médico especialista em ataxias e o seu custo deve ser reduzido em um valor que seja sustentável para o sistema de saúde canadense.

Processo de busca e análise de evidências científicas: buscas estruturadas foram conduzidas nas bases de dados CENTRAL, Embase, LILACS e MEDLINE. Buscas manuais foram

realizadas nas listas de referências de estudos relevantes, na literatura cinzenta e em bases de registros de protocolos de ensaios clínicos randomizados (ECR). O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado utilizando as ferramentas de risco de viés da Cochrane e a certeza da evidência foi avaliada pela abordagem Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Estudos incluídos: foram identificados três ECR que avaliaram os efeitos da omaveloxolona em pessoas com AF, sendo dois ECR concluídos e um em andamento. Entre os dois ECR concluídos, apenas o estudo MOXie - parte 2 testou a dose da omaveloxolona atualmente recomendada em bula (150 mg por dia) e por isso apenas os resultados deste estudo foram considerados na análise desta revisão.

O MOXie - parte 2 foi um ECR fase II que avaliou, ao longo de 48 semanas, 103 pessoas com AF e média de idade de 24 anos.

Resultados: os resultados sugerem que o uso da omaveloxolona:

- pode oferecer pouco ou nenhum benefício clínico relevante no desfecho de gravidade da disfunção e nas atividades de vida diária (DM -2,40; IC 95% -4,24 a -0,56; 1 ECR, 82 participantes; evidência de certeza baixa).
- pode estar associada a um aumento do risco de eventos adversos graves (RR 1,75; IC 95% 0,43 a 6,75; 1 ECR, 103 participantes; evidência de certeza baixa).
- provavelmente tem pouco ou nenhum efeito na função avaliada por qualquer uma das ferramentas utilizadas (1 ECR, 82 participantes; evidência de certeza moderada).
- pode ter pouco ou nenhum efeito nas atividades de vida diária (DM -1,30; IC 95% -2,54 a -0,06; 1 ECR, 82 participantes; evidência de certeza baixa).
- A omaveloxolona provavelmente resulta em pouco ou nenhum efeito no risco de qualquer evento adverso (RR 1,00; IC 95% 0,96 a 1,04; 1 ECR, 103 participantes; evidência de certeza moderada).

O desfecho “qualidade de vida” não foi avaliado pelo estudo MOXie - parte 2.

Conclusão: os resultados sugerem que a omaveloxolona apresenta pouco ou nenhum benefício clínico relevante na gravidade da disfunção, funcionalidade e atividades de vida diária (evidência de baixa certeza). Em relação ao perfil de segurança, o uso de omaveloxolona pode aumentar o risco de desenvolver eventos adversos graves quando comparado ao placebo (evidência de baixa certeza), mas provavelmente tem pouco ou nenhum efeito no risco de qualquer evento adverso (evidência de moderada certeza).

Não há registros de pareceres ou avaliações formalizadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) ou pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) sobre a incorporação no SUS ou na saúde suplementar da omaveloxona para tratar a AF.

3. OBJETIVO

Identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança da omaveloxolona para pessoas com ataxia de Friedreich (AF).

4. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

4.1.1 Definição

As ataxias hereditárias são um grupo geneticamente heterogêneo de doenças caracterizadas por incoordenação motora resultante de disfunção do cerebelo e de suas conexões. A AF é um distúrbio neurodegenerativo e o tipo mais comum entre as ataxias hereditárias, marcada principalmente por ataxia progressiva.⁴

Ela é uma doença neurodegenerativa rara, causada principalmente por uma expansão homozigótica da repetição GAA no intron 1 do gene FXN, o que leva a uma deficiência da proteína mitocondrial frataxina.^{4,5} A deficiência de frataxina promove disfunção mitocondrial, acúmulo de ferro intramitocondrial e estresse oxidativo, que culminam na degeneração progressiva de tecidos com alta demanda energética, como o sistema nervoso central, o coração e o pâncreas.⁶

4.1.2 Aspectos epidemiológicos

AF é a forma mais prevalente de ataxia hereditária, com distribuição geográfica e prevalência influenciadas pela ancestralidade populacional. A AF apresenta uma prevalência média mundial de cerca de 0,5 casos a cada 100.000 habitantes. Ela ocorre com maior frequência em populações de origem caucasiana ou indiana, onde se estima uma prevalência aproximada de 1 caso para cada 30.000 pessoas, observada em locais como Austrália, Índia e diversas regiões

da Europa. Na América Central, México e América do Sul os números são ainda mais baixos, ficando abaixo de 1 caso por 100.000 habitantes.⁵

No Brasil, não foram encontrados estudos epidemiológicos de base populacional que estimem com precisão a prevalência da AF.

4.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico geralmente envolve uma combinação de avaliação clínica, exames de imagem e testes genéticos.

Os primeiros sinais geralmente surgem na infância ou adolescência. Os sintomas iniciais mais frequentes são instabilidade da marcha (em cerca de 77% dos pacientes), escoliose (23%) e quedas (20%).⁵ As principais manifestações clínicas incluem disfunção neurológica, cardiomiopatia e diabetes mellitus.⁷

A confirmação diagnóstica é realizada por meio de teste genético molecular, com detecção da expansão de repetições GAA no íntron 1 do gene FXN (frataxina). A investigação genética deve ser realizada em todos os pacientes com ataxia cerebelar progressiva e padrão de herança autossômico recessivo.⁸ Dependendo dos resultados e das características clínicas do paciente, a investigação genética pode incluir sequenciamento de genes específicos, painéis genéticos ampliados ou, cada vez mais frequentemente, o sequenciamento completo do exoma (*whole-exome sequencing*).

A ressonância magnética (RM) do encéfalo e da medula espinhal deve ser realizada em todos os pacientes que se apresentam com ataxia, a fim de descartar outras causas possíveis, como tumores, lesões estruturais, inflamações, infartos ou hemorragias, e para verificar a presença de atrofia cerebelar, que pode indicar diagnósticos diferenciais.⁹ Alterações observadas em eletrocardiogramas (ECG) ou ecocardiogramas, que apontem para envolvimento cardíaco, podem reforçar a hipótese diagnóstica. Do mesmo modo, a detecção de neuropatia axonal sensorial em exames eletrofisiológicos constitui um achado de suporte para o diagnóstico da AF, embora a ausência dessa alteração não o descarte. Contudo, na prática atual, os testes eletrodiagnósticos são raramente essenciais para confirmar o diagnóstico.¹⁰

4.1.4 Quadro clínico

A AF geralmente se manifesta antes dos 25 anos, com início mais frequente entre 8 e 15 anos, embora possa surgir desde a infância até a vida adulta. Expansões maiores da repetição GAA no gene *FXN* estão associadas a início mais precoce.^{11,12}

Suas principais manifestações clínicas são disfunção neurológica, cardiomiopatia e diabetes mellitus.⁷ Outros sintomas incluem disfagia, neuropatia, espasticidade, depressão, distúrbios do sono, síndrome das pernas inquietas, alterações urinárias e dor.¹³

As formas de início tardio (após os 25 anos) e muito tardio (após os 40 anos) correspondem a cerca de 17% dos casos. Esses pacientes geralmente apresentam quadros mais leves e de progressão lenta, com menor frequência de cardiomiopatia e deformidades esqueléticas. A preservação dos reflexos tendinosos profundos e a espasticidade acentuada são comuns e podem levar a atrasos no diagnóstico.^{14,15}

Como a doença é progressiva, o quadro clínico completo pode não ser observado até vários anos após a apresentação. A doença geralmente reduz a expectativa de vida e muitos pacientes tornam-se dependentes de cadeira de rodas no início da idade adulta. Fatores como início precoce, maior número de repetições GAA, diabetes e cardiomiopatia estão associados a pior prognóstico.⁵

A principal causa de morte é a disfunção cardíaca, geralmente insuficiência cardíaca congestiva ou arritmia.^{16,17} Menos frequentemente, a morte ocorre por causas não cardíacas, como pneumonia devido à disfunção bulbar com incapacidade de proteger as vias aéreas.

4.2 Tratamento atual para a condição de saúde

A abordagem geral para o tratamento da AF é multidisciplinar, envolvendo intervenções farmacológicas e não farmacológicas, devido ao comprometimento multissistêmico característico da doença.

Não existe um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) no SUS para AF ainda.

4.2.1 Tratamento farmacológico

Diversos agentes farmacológicos vêm sendo investigados com o objetivo de modificar o curso clínico da AF, atuando em vias fisiopatológicas como a disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, inflamação e deficiência na expressão da frataxina.¹⁸

As principais abordagens em investigação incluem:

- Terapia gênica — Pesquisas voltadas à compreensão do silenciamento do gene FXN indicam que a expansão desse gene leva à repressão transcricional devido a modificações nas histonas, como a redução da acetilação. Dessa forma, os inibidores da histona desacetilase representam uma estratégia terapêutica promissora.¹⁹⁻²¹
- Idebenona e antioxidantes — Uma das hipóteses patogênicas propõe que a AF envolva acúmulo de ferro nas mitocôndrias, promovendo estresse oxidativo. O uso de antioxidantes, como idebenona, coenzima Q10 e vitamina E, pode diminuir os marcadores de lesão oxidativa.^{22,23}
- Deferiprona — A quelagem de ferro com deferiprona constitui outra linha de investigação, mas seu uso é restrito, pois os pacientes com AF geralmente apresentam níveis normais ou levemente reduzidos de ferro plasmático, apesar do acúmulo mitocondrial e em regiões cerebrais específicas. Além disso, o fármaco está associado ao risco de neutropenia e agranulocitose.
- Omaveloxona — Atua como antioxidante, ativando o fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) e inibindo o fator nuclear kappa B (NF-kB), envolvido na inflamação.^{24,25}

4.2.2 Tratamento não farmacológico

O manejo não farmacológico da AF deve ser estruturado de forma multidisciplinar, com foco na abordagem integral do paciente, na mitigação de complicações e na maximização do bem-estar ao longo da trajetória da doença. As intervenções não farmacológicas constituem um componente fundamental no manejo da AF, dada a natureza crônica, progressiva e multissistêmica da doença. Essas estratégias visam preservar a funcionalidade, retardar a perda de autonomia e promover qualidade de vida.¹⁸

A fisioterapia é amplamente indicada, com foco na manutenção da mobilidade, prevenção de contraturas e deformidades ortopédicas, além de melhora do equilíbrio e da força muscular. As abordagens incluem exercícios de fortalecimento, treino de marcha, atividades de coordenação motora e alongamentos, adaptados à progressão da doença.¹⁸

A terapia ocupacional atua na promoção da independência nas atividades da vida diária, por meio da adaptação de utensílios e ambientes, treinamento funcional e prescrição de órteses, quando indicado. Essa abordagem é especialmente relevante à medida que as limitações motoras se intensificam.¹⁸

A fonoaudiologia também desempenha papel relevante, particularmente nos casos com disartria e disfagia, contribuindo para a manutenção da comunicação funcional e para a segurança alimentar, aspectos frequentemente comprometidos nas fases intermediárias e avançadas da AF.¹⁸

Devido à elevada prevalência de cardiomiopatia hipertrófica associada à doença, o acompanhamento com cardiologia é indispensável, podendo incluir reabilitação cardíaca supervisionada, além de controle rigoroso dos fatores de risco cardiovascular.^{18,26}

As complicações ortopédicas, como escoliose e pés cavos, são comuns e podem demandar correções cirúrgicas, especialmente em casos de deformidades progressivas ou dolorosas. O uso de órteses e, em estágios mais avançados, de cadeiras de rodas, contribui para a manutenção da mobilidade e conforto postural.¹⁸

O acompanhamento metabólico também é essencial, considerando a incidência significativa de intolerância à glicose e diabetes mellitus. Nesses casos, a avaliação endocrinológica e o suporte nutricional individualizado são recomendados para otimização do controle glicêmico e prevenção de complicações.¹⁸

Aspectos cognitivos e psicossociais não devem ser negligenciados, dado que déficits leves em atenção, funções executivas e memória operacional foram descritos em parte dos pacientes. O acompanhamento psicológico e neuropsicológico pode oferecer suporte emocional, estratégias compensatórias e orientação aos cuidadores.

5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

5.1 Descrição técnica

A omaveloxolona, nome comercial Skyclarys®, é um fármaco de uso oral aprovado para o tratamento da AF em pacientes com 16 anos de idade ou mais.

O medicamento atua estimulando o fator de transcrição Nrf2, que regula mecanismos de defesa celular. Ao ativar essa via, o medicamento aumenta a produção de enzimas protetoras que reduzem o estresse oxidativo e melhoram a função das mitocôndrias — processos que estão no centro do desenvolvimento da ataxia de Friedreich. Além disso, possui efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, ajudando a proteger as células contra danos.²⁶

O medicamento é apresentado na forma de cápsulas de 50 mg, com posologia diária recomendada em bula de 150 mg (3 cápsulas de 50 mg, ingeridas oralmente, uma vez ao dia).²⁷

Segurança da tecnologia

O medicamento recebeu autorização pela European Medicines Agency (EMA, União Europeia)²⁶ e pelo Food & Drug Administration (FDA, Estados Unidos) em 2023.²⁷

O registro de omaveloxolona foi concedido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 11 de abril de 2025.²⁸

A bula do medicamento na Anvisa apresenta como contraindicação a hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes. A bula apresenta como eventos adversos em geral, de intensidade leve a moderada: cefaleia, náusea, fadiga, dor abdominal, diarreia e dor musculoesquelética. Entre os eventos adversos de maior relevância clínica, destacam-se as elevações das enzimas hepáticas ALT e AST que, apesar de reversíveis, exigem monitoramento laboratorial periódico, especialmente nos primeiros meses de uso.²⁸

A Anvisa recomenda que os níveis de ALT, AST, bilirrubina, BNP, e parâmetros lipídicos sejam monitorados antes e durante o tratamento com omaveloxolona.²⁸

Disponibilidade no SUS

Atualmente, a omaveloxolona não se encontra disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) e não foi avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

Disponibilidade na saúde suplementar

A omaveloxolona para AF não está disponível no rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para o tratamento da AF.

5.2 Tecnologias comparadoras disponíveis no SUS ou saúde suplementar

O cuidado de pessoas com AF pode ser realizado por uma abordagem multidisciplinar, como fisioterapia, terapia ocupacional e fonoaudiologia, além de tratamento para condições associadas como diabetes e problemas cardíacos ou ortopédicos.

Outras abordagens terapêuticas vêm sendo estudadas, contudo nenhuma com aprovação no Brasil.

5.3 Potenciais vantagens e desvantagens da tecnologia em relação às tecnologias disponíveis no SUS (saúde pública e suplementar)

No contexto da AF, o manejo atualmente disponível no SUS limita-se a intervenções de suporte, que não modificam o curso natural da doença. A omaveloxolona, por sua vez, surge como a primeira opção farmacológica com potencial de atuar na redução da progressão da ataxia e na preservação da função neurológica, representando uma possível mudança no padrão terapêutico desses pacientes.

5.4 Custos da tecnologia avaliada e dos comparadores

Embora a omaveloxolona já tenha obtido registro sanitário pela Anvisa em 11/04/2025, sua comercialização ainda depende da definição do preço máximo pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Até a data de publicação desta revisão sistemática, o medicamento não estava incluído na versão mais recente da tabela da CMED, disponibilizada em 07/10/2025.

6. MÉTODOS

Essa revisão sistemática foi desenvolvida seguindo as recomendações metodológicas do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*²⁹, e as recomendações de relato de acordo com o roteiro *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).³⁰ O protocolo da revisão foi submetido prospectivamente na base de registro PROSPERO (CRD420251115635, disponível em <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD420251115635>).

6.1 Pergunta estruturada

Qual é a eficácia e a segurança da omaveloxolona para o tratamento de pessoas com ataxia de Friedreich?

A pergunta pode ser melhor compreendida quando estruturada no formato PICOS, acrônimo para população ou problema, intervenção, comparador, “outcomes” (desfechos) e “study design” (tipo de estudo), de acordo com o exposto no **Quadro 1**.

Quadro 1. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS.

P (população)	Pessoas com ataxia de Friedreich.
I (intervenção)	Omaveloxolona isolada ou associada a outra terapia ativa ou cuidados gerais
C (comparador(es))	• Qualquer tratamento ativo isolado ou associado a cuidados gerais. • Cuidados gerais isoladamente ou associado ao placebo • Placebo
O (desfechos – outcomes)	Desfechos primários • Gravidade da disfunção neurológica • Eventos adversos graves Desfechos secundários • Função • Qualidade de vida • Qualquer evento adverso • Atividades de vida diária

S (tipo de estudo – <i>study design</i>)	Ensaio clínico randomizado (ECR)
---	----------------------------------

6.2 Critérios de elegibilidade

- **Participantes:** pessoas com ataxia de Friedreich.
- **Intervenção:** omaveloxolona, isolada ou associada a outra terapia ativa ou cuidados gerais.
- **Comparador(es):** qualquer tratamento ativo isolado ou associado a cuidados gerais; cuidados gerais isoladamente ou associado ao placebo; ou placebo.
- **Desenho de estudo:** apenas ECR foram considerados. Para ensaios clínicos cruzados (*cross-over*), apenas a primeira fase do processo de intervenção seria considerada para análise.

6.3 Desfechos de interesse

Desfechos primários

1. Gravidade da disfunção neurológica, avaliada por meio de ferramentas ou métodos válidos como, mas não limitado a, *Friedreich Ataxia Rating Scale* (FARS), a Escala Internacional Cooperativa para Avaliação da Ataxia (ICARS) e a Escala para Avaliação e Classificação da Ataxia (SARA).
2. Eventos adversos graves, avaliados pela frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave.

Desfechos secundários

1. Função, avaliada por meio de ferramentas ou métodos válidos como, mas não limitado a, Teste de Caminhada de 7,62 metros (Timed 25-Foot Walk – T25FW), o Teste dos 9 pinos (9-Hole Peg Test – 9HPT), o Teste da Caminhada de 6 Minutos (6-Minute Walk Test – 6MWT), a Medida de Independência Funcional (Functional Independence Measure – FIM).

2. Qualidade de vida, avaliada por meio de ferramentas ou métodos válidos como gerais ou específicos.
3. Atividades de vida diária, avaliada por meio de ferramentas ou métodos válidos como, mas não limitado a, subescala de atividades de vida diária da Escala de Avaliação da Ataxia de Friedreich (FARS-ADL) e a Friedreich Ataxia Activities of Daily Living (FA-ADL).
4. Quaisquer eventos adversos, avaliados pela proporção de participantes com pelo menos um evento adverso.

Momento da avaliação dos desfechos (curto prazo – até 6 meses; médio prazo – de 6 a 12 meses; e longo prazo – mais de 12 meses). Espera-se uma direção semelhante do efeito do tratamento, com possível variação na magnitude do efeito relacionada aos diferentes momentos de avaliação.

De forma a auxiliar a compreensão desta revisão, as principais ferramentas utilizadas para avaliação da função motora e consideradas pelos ensaios clínicos randomizados incluídos estão apresentadas no **Anexo I**. A avaliação dos desfechos não está limitada às ferramentas apresentadas no anexo, mas eles devem ter sido avaliados pelos ensaios clínicos com ferramentas ou métodos válidos para tal.

6.4 Busca por estudos

6.4.1 Busca eletrônica

Foi realizada uma busca sistemática da literatura nas seguintes bases de dados ou repositórios eletrônicos:

- Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL, via Wiley).
- Excerpta Medica dataBASE (EMBASE, via Elsevier).
- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde [BVS]).
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).

Fontes adicionais foram consideradas para busca de estudos relevantes:

- Registros de protocolos de estudos clínicos: Clinicaltrials.gov e WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO-ICTRP).
- Literatura cinzenta: Data Archiving and Networked Services (DANS).
- Busca manual em listas de referências dos estudos relevantes.

6.4.2 Estratégias de busca

Todas as buscas foram realizadas no dia 31 de julho de 2025, sendo elaboradas considerando o vocabulário controlado da base, seus sinônimos e termos contidos na árvore hierárquica, além de termos livres relacionados. Não foram aplicados filtros de data, idioma ou *status* (resumo ou texto completo) da publicação. As estratégias de busca para cada uma das bases de dados consideradas, bem como o número de resultados, estão apresentadas no **Anexo II**.

6.5 Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada em duas fases por meio da plataforma Rayyan.³¹ A primeira fase compreendeu a triagem de títulos e resumos das referências obtidas por meio das buscas. Na segunda fase, os textos completos das referências consideradas potencialmente elegíveis foram lidos para confirmar a elegibilidade. Ambas as fases foram conduzidas por dois revisores independentes. Discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor. Os estudos excluídos após a segunda fase e as razões para a exclusão foram apresentados no **Anexo III**.

6.6 Extração de dados

A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada por dois revisores independentes usando uma planilha padronizada no Microsoft Excel®, para extração das seguintes informações dos estudos incluídos:

- a) informações gerais: autor, ano de publicação, delineamento do ECR, fonte de financiamento, conflitos de interesses.
- b) Participantes: número de participantes (n), idade média, sexo, gravidade da doença.
- c) Intervenção/comparador: nome, posologia (dose, método de aplicação, frequência), número de participantes dos grupos intervenção e controle, e tempo de seguimento.
- d) Desfechos: ferramenta de avaliação, estimativas de tamanho de efeito e suas respectivas medidas de confiança e variância, *time point* de avaliação.

6.7 Avaliação do risco de viés dos estudos

A ferramenta da Cochrane (RoB versão original)³² foi utilizada para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos nesta RS. Dois revisores independentes conduziram esta etapa, e divergências foram resolvidas por meio de consenso após consulta a um terceiro revisor.

6.8 Unidade de análise

A unidade de análise foi o participante individual dos estudos incluídos.

6.9 Apresentação dos estudos

As características dos estudos incluídos foram descritas de forma narrativa, como por exemplo número de participantes, braços dos estudos, desfechos avaliados, tipo de intervenção e tempo de duração. Para cada estudo, foram descritos os resultados para os desfechos de interesse para esta revisão sistemática.

6.10 Medidas do efeito do tratamento e análise de dados

Para variáveis dicotômicas foi utilizado risco relativo (RR) ou a razão de chances (OR, se nenhum ou poucos eventos) como medidas de estimativa de tamanho do efeito; para variáveis contínuas foi utilizada a diferença de médias (DM) ou a diferença de médias padronizada (DMP, se desfechos medidos com ferramentas diferentes). Um intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi considerado.²⁹

Metanálises com modelo de efeitos randômicos usando o *software* Review Manager (RevMan 5.4) foram planejadas caso os estudos individuais fossem clinicamente e metodologicamente homogêneos o suficiente para serem agrupados.

6.11 Investigação da heterogeneidade

Se fossem conduzidas metanálises, o teste Chi^2 seria utilizado para testar a presença de heterogeneidade estatística (inconsistência) e o I^2 seria utilizado para investigar a magnitude da inconsistência ($I^2 > 50\%$ indicando inconsistência significativa).²⁹

6.12 Análises adicionais

Para os desfechos primários, mediante disponibilidade de dados, foram planejadas as seguintes análises adicionais:

- Análise de subgrupo considerando a idade dos participantes (três subgrupos: crianças e adolescentes – menores de 18 anos; adultos – entre 18 e 60 anos; e idosos – acima de 60 anos). Espera-se uma direção semelhante do efeito do tratamento entre os grupos etários, embora possa haver variação na magnitude do efeito dependendo da idade.
- Análise de sensibilidade excluindo-se das análises estudos com pelo menos um domínio classificado com risco alto ou incerto de viés.

Entretanto, considerando a inclusão de apenas um ECR com resultados disponíveis e testando a dose de omaveloxolona aprovada em bula, as análises adicionais previstas não foram possíveis.

6.13 Investigação de viés de publicação

A avaliação do viés de publicação teria sido realizada por meio da inspeção visual dos gráficos em funil, caso pelo menos 10 estudos fossem agrupados em uma metanálise.²⁹

6.14 Dados faltantes

Os autores dos estudos incluídos seriam contatados para obter os dados ausentes se necessário.

6.15 Avaliação da certeza da evidência

A avaliação da certeza da evidência foi realizada por meio da abordagem *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*.² As avaliações foram feitas por comparação e por desfecho e utilizaram os seguintes critérios: risco de viés,

imprecisão, inconsistência, evidências indiretas e viés de publicação. Os resultados e os julgamentos foram apresentados em uma tabela de resumo dos achados (Summary of Findings table), seguindo o modelo da ferramenta GRADEpro (<https://www.gradepro.org/>).

7. RESULTADOS

7.1 Resultados da busca

As buscas recuperaram 185 referências, das quais 38 duplicatas foram identificadas e, portanto, 143 referências foram analisadas pelo título e resumo. Destas, 129 foram eliminadas por não preencherem os critérios de elegibilidade e 14 referências foram classificadas como potencialmente elegíveis e foram avaliadas em texto completo. Após essa avaliação, três referências foram excluídas com razões ³³⁻³⁵ e 11 referências ³⁶⁻⁴⁶, relatando três ECR foram incluídas nesta revisão sistemática.

Entre os três ECR incluídos, dois estavam concluídos (e foram relatados em 10 referências) ³⁶⁻⁴⁵ e um ECR ainda está em andamento⁴⁶ (e foi relatado em uma referência). Os estudos excluídos ³⁴⁻³⁵ e as justificativas para exclusão encontram-se no **Anexo III**. A **Figura 1** apresenta o fluxograma do processo de seleção dos estudos.

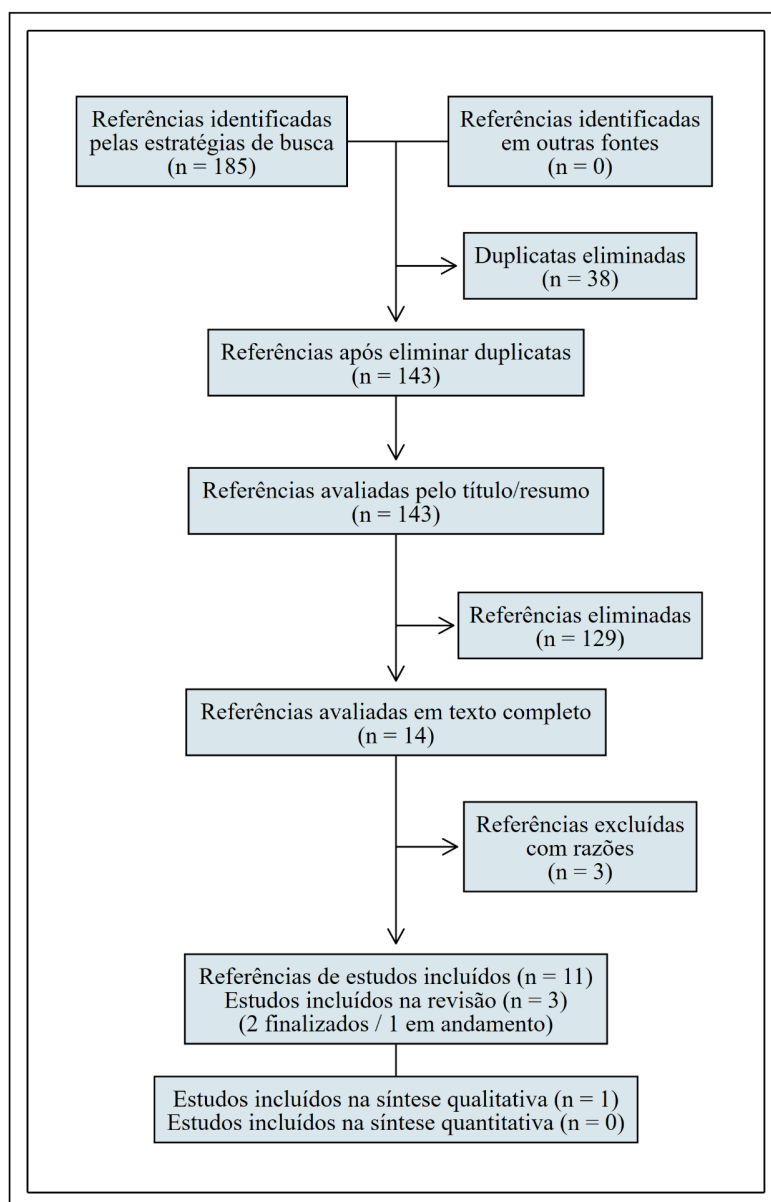


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos

7.2 Características dos estudos incluídos

Os dois ECR concluídos são:

- Estudo MOXIEe - parte 1 (Lynch 2019)³⁶ - estudo de escalonamento de doses que não relata resultados da dose atualmente recomendada em bula, de 150 mg por dia. Portanto, este estudo não foi considerado para as análises desta revisão, os seus resultados estão apresentados para consulta adicional no **Anexo IV**.

- Estudo MOXIe - parte 2 (Lynch, 2021) ³⁷ – estudo que testou a dose de 150g/dia, recomendada em bula. As principais características deste ECR estão apresentadas no **Quadro 2**.

O ECR em andamento ⁴⁶ e suas características estão apresentados no **Anexo V**.

Quadro 2. Características do ECR concluído (MOXIe - parte 2) que testou a omaveloxolona na dose recomendada em bula de 150mg/dia.

Estudo	Estudo MOXIe Study – parte 2 (Lynch, 2010) ³⁷
Delineamento do estudo	ECR, paralelo, multicêntrico, fase II.
Registro	• ClinicalTrials.gov: NCT02255435 • EudraCT: 2015-002762-23
Local / período	• 11 instituições nos Estados Unidos, Europa e Austrália
Participantes	• N = 103 participantes • A média de idade no início do estudo foi de 23,9 anos e no diagnóstico foi de 15,5 anos. • 93% pacientes eram ambulatoriais e a coorte apresentou um mFARS médio de 39,8 (desvio padrão: 10,7). • Critérios de inclusão: AF geneticamente confirmada com pontuação mFARS ≥ 20 e ≤ 80, idade ≥ 16 anos e ≤ 40 anos; capacidade de completar o teste de esforço máximo, definido pela capacidade de pedalar em um ergômetro a aproximadamente 60 rpm sem resistência adicional por 3 minutos. • Critérios de exclusão: diabetes não controlado (HbA1c $> 11,0\%$), nível de peptídeo natriurético tipo B > 200 pg/mL ou histórico de doença cardíaca clinicamente significativa.
Tecnologia	Omaveloxolona 150 mg/dia, administração oral (n=51)
Comparador	Placebo, administração oral (n=52)
Desfechos	Primário • Gravidade da disfunção neurológica: escore mFARS (<i>Modified Friedreich Ataxia Rating Scale</i>) Secundários • Impressão clínica pelo participante, avaliada pelo Patient Global Impression of Change (PGIC) • Impressão clínica pelo médico, avaliada pelo Clinician Global Impression of Change (CGIC) • Capacidade funcional, avaliada pelo teste dos nove pinos (<i>9-hole peg test- 9-HPT</i>) • Capacidade funcional, avaliada pelo teste de caminhada de 25 pés cronometrado (<i>Timed 25-foot walk test-T25-FW</i>)

	• Frequência de quedas • Trabalho máximo alcançado durante teste de exercício máximo • Atividades da Vida Diária, avaliada pelo questionário de AVDs validado para Friedreich Ataxia (FA-ADL), • Segurança, avaliada pelos sinais vitais, ECG, ecocardiograma, exames laboratoriais, frequência e gravidade de eventos adversos. <i>Momento de avaliação: semana 48. Uma visita de acompanhamento de segurança ocorreu na semana 52 (4 semanas após a última dose).</i>
Conflitos de interesses	MPC, CJM, MO e AG são funcionários da Reata Pharmaceuticals
Fontes de financiamento	Reata Pharmaceuticals

9-HPT (9-hole peg test); CGIC: Clinician Global Impression of Change; EC eletrocardiograma; FA-ADL: Friedreich Ataxia Activities of Daily Living; HbA1c: hemoglobina glicada; mFARS: Modified Friedreich Ataxia Rating Scale; PGIC: Patient Global Impression of Change; rpm: rotações por minuto; T25-FW (Timed 25-foot Walk).

7.3 Risco de viés do ECR incluído e considerado análises

O risco de viés do ECR MOXIe Study – Parte 2)³⁷ que foi considerado na análise desta revisão está resumido na **Figura 2** e as razões para os julgamentos estão detalhadas no **Anexo VI**. O ECR apresentou baixo risco de viés em todos os domínios analisados.

	Geração da sequência de alocação	Sigilo de alocação	Mascaramento (participantes e equipe): gravidade da ataxia	Mascaramento (participantes e equipe): eventos adversos graves	Mascaramento (participantes e equipe): funcionalidade	Mascaramento (participantes e equipe): qualidade de vida	Mascaramento (participantes e equipe): atividades de vida diária	Mascaramento (participantes e equipe): qualquer evento adverso	Mascaramento (avaliadores dos desfechos): gravidade da ataxia	Mascaramento (avaliadores dos desfechos): eventos adversos graves	Mascaramento (avaliadores dos desfechos): funcionalidade	Mascaramento (avaliadores dos desfechos): qualidade de vida	Mascaramento (avaliadores dos desfechos): atividades de vida diária	Mascaramento (avaliadores dos desfechos): qualquer evento adverso	Dados incompletos dos desfechos: gravidade da ataxia	Dados incompletos dos desfechos: eventos adversos graves	Dados incompletos dos desfechos: funcionalidade	Dados incompletos dos desfechos: qualidade de vida	Dados incompletos dos desfechos: atividades de vida diária	Dados incompletos dos desfechos: qualquer evento adverso	Relato seletivo dos desfechos	Outros vieses
Lynch 2021	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+		+	+	+	+	+		+	+	+	+

Figura 2. Risco de viés do ECR MOXIe Study – parte 2³⁷

* Os espaços em branco significam que o desfecho não foi avaliado pelo estudo em questão.

7.4 Resultados do ECR incluído

Os resultados do ECR MOXIe Study – parte 2³⁷ estão apresentados de forma narrativa, de acordo com os desfechos analisados nesta revisão sistemática, e considerando a comparação realizada pelo estudo incluído. Resultados detalhados para os desfechos avaliados estão apresentados no **Anexo VII**.

A certeza no conjunto final das evidências foi avaliada por meio da abordagem GRADE² para todos os desfechos da comparação, sendo apenas considerado os *time-points* mais longos de acompanhamento nos estudos (48 semanas).

Desfechos primários

Gravidade da disfunção neurológica

O ECR MOXIe Study – parte 2 ³⁷ realizou a avaliação da gravidade da disfunção neurológica por meio da *Modified Friedrich's Ataxia Rating Scale* (mFARS, Escala de Avaliação de Ataxia de Friedreich Modificada). Esta ferramenta fornece uma medida quantificável da função neurológica em pacientes com AF e possui 4 subseções (bulbar, coordenação de membros superiores, coordenação de membros inferiores e estabilidade postural). As pontuações variam de 0 a 99, sendo que escores mais baixos indicam uma melhor função neurológica. Segundo os autores, a piora foi definida como alterações em relação à linha de base $\geq 1,9$ pontos para as pontuações mFARS. De acordo com o estudo de Rummey e colaboradores (2020) em pessoas com esclerose múltipla, a diferença clinicamente relevante para o teste foi de 5,51 pontos.⁴⁷

O uso da omaveloxolona pode ter pouco ou nenhum efeito na gravidade da ataxia em comparação ao placebo após 48 semanas (diferença na mudança da linha de base de -2,40; IC95% -4,24 a -0,56; 1 ECR, n=82; certeza de evidência baixa; **Quadro 3**). A certeza na evidência foi reduzida por imprecisão.

Eventos adversos graves

O ECR MOXIe Study – parte 2 ³⁷ avaliou a proporção de participantes com pelo menos um evento adverso grave considerando todos os participantes do estudo. A omaveloxolona pode aumentar o risco de eventos adversos graves após 48 semanas (RR 1,75; IC 95% de 0,43 a 6,75; 1 ECR, n= 103; certeza de evidência baixa; **Quadro 3**). A certeza da evidência foi reduzida por imprecisão.

Quadro 3. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (GRADE). Comparação: Omaveloxolona 150 mg/dia versus placebo. Desfechos primários.

População: pessoas com ataxia de Friedreich. Contexto: ambulatorial Intervenção: omaveloxolona 150 mg/dia Comparação: placebo							
	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	Omaveloxolona	Diferença				
Gravidade da disfunção neurológica mFARS <i>(0 a 99 pontos, sendo que escores mais baixos indicam uma melhora)</i> <i>Diferença na mudança da linha de base até 48 semanas</i>	-	-	DM -2,40 (-4,24 a -0,56)	-	82 (1 ECR) ³⁷	⊕⊕○○ Baixa ^a	A omaveloxolona pode ter pouco ou nenhum efeito na gravidade da ataxia.
Eventos adversos graves Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave <i>48 semanas</i>	71 em 1.000	125 em 1.000	54 em 1.000	RR 1,75 (0,43 a 6,75)	103 (1 ECR) ³⁷	⊕⊕○○ Baixa ^b	A omaveloxolona pode aumentar eventos adversos graves.
* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC: Intervalo de confiança; RR: risco relativo; mFARS, Modified Friedrich's Ataxia Rating Scale							
Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group Alta: há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito. Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito. Muito baixa: há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.							
Explicações: a. Imprecisão: pequeno tamanho amostral e intervalo de confiança amplo que compreende tanto aumento importante quanto trivial da disfunção. Enquanto os autores do estudo citam um MID de 1,9 pontos, uma referência externa estabelece o valor em 5,1. O intervalo de confiança é amplo o suficiente para incluir tanto benefício quanto a ausência de efeito clínico relevante. (redução em dois níveis) b. Imprecisão: baixo número de eventos e intervalo de confiança amplo que compreende tanto aumento, nenhuma diferença ou redução do número de eventos (redução em dois níveis).							

Desfechos secundários

Função

O ECR MOXIe Study – parte 2 ³⁷ avaliou a capacidade funcional dos participantes utilizando duas ferramentas diferentes, por meio da mudança da linha de base até a semana 48 de seguimento do estudo.

- Destreza manual por meio do teste *9-hole peg test* (9-HPT, teste de nove pinos)

O teste 9-HPT mede o tempo (em segundos) que o paciente leva para completar a tarefa. Um aumento no tempo, indica uma piora na função, enquanto uma diminuição indica uma melhora. De acordo com o estudo de Hervault e colaboradores (2017) em pessoas com esclerose múltipla, a diferença clinicamente relevante para o teste foi estabelecida em 7,46 segundos (29,1%) para a mão não dominante e 4,38 segundos (19,4%) para a mão dominante (DH) para o tempo de execução.⁴⁸

A omaveloxolona provavelmente resulta em pouco ou nenhum efeito na destreza manual após 48 semanas de seguimento (DM -0,0013 1/s; IC95% -0,0031 a 0,0005; mão não dominante; 1 ECR; n=81; certeza de evidência moderada; **Quadro 4**]. A certeza da evidência foi reduzida por imprecisão.

- Velocidade da marcha por meio do teste *timed 25-foot walk test* (T25-FW, teste de caminhada cronometrada de 25 pés)

No teste T25-FW, um valor negativo indica uma redução na velocidade, sugerindo uma piora no desempenho da marcha. De acordo com o estudo de Coleman e colaboradores (2012) em pessoas com esclerose múltipla (e não ataxia de Friedreich), uma diferença clinicamente relevante é considerada quando há um aumento na velocidade de marcha de pelo menos 17,2% a 20%, que também pode ser expressa em termos absolutos, com estudos sugerindo um aumento de pelo menos 0,36 pés/segundo.⁴⁹

A omaveloxolona provavelmente resulta em pouco ou nenhum efeito na velocidade da marcha após 48 semanas de seguimento (DM 0,0058; IC95% 0,0094 a -0,0128; 1 ECR, n=82; certeza de evidência moderada; **Quadro 4**). A certeza da evidência foi reduzida por imprecisão.

Qualidade de vida

Este desfecho não foi relatado pelo ECR MOXIe Study – parte 2.³⁷

Atividades de vida diária

O ECR MOXIe Study – parte 2³⁷ avaliou as atividades de vida diária por meio da escala Friedreich Ataxia Activities of Daily Living (FA-ADL), cujo escore varia de 0 a 36 pontos, sendo valores mais altos indicativos de maior limitação para execução das atividades. Segundo os autores do ECR, a piora foi definida como uma alteração em relação à linha de base $\geq 0,4$ pontos para as pontuações no FA-ADL. De acordo com o estudo de Träschütz e colaboradores (2024), uma diferença clinicamente relevante da escala é considerada quando há um aumento de pelo menos 1,1 ponto.⁵⁰

A omaveloxolona pode ter pouco ou nenhum efeito nas atividades de vida diária (DM $-1,31$; IC95% $-2,52$ a $-0,10$; 1 ECR, n=82; certeza de evidência baixa; **Quadro 4**). A certeza da evidência foi reduzida por imprecisão.

Quaisquer eventos adversos

A omaveloxolona provavelmente resulta em pouco ou nenhum efeito no risco de quaisquer eventos adversos após 48 semanas (RR 1,0; IC95% 0,96 a 1,04; ECR, n=103; certeza da evidência moderada; **Quadro 4**). A certeza da evidência foi reduzida por imprecisão.

Quadro 4. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (GRADE). Comparação: Omaveloxolona 150mg versus placebo. Desfechos secundários.

População: pessoas com ataxia de Friedreich. Contexto: ambulatorial Intervenção: omaveloxolona 150 mg/dia Comparação: placebo							
	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	Omaveloxolona	Diferença				
Função Destreza manual (9-HPT) <i>Diferença na mudança da linha de base até 48 semanas</i>	-	-	DM -0,0013 (-0,0031 a 0,0005)	-	82 (1 ECR) ³⁷	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	A omaveloxolona provavelmente resulta em pouco ou nenhum efeito na destreza manual.
Função Velocidade da marcha (T25-FW) <i>Diferença na mudança da linha de base até 48 semanas</i>	-	-	DM 0,0058 (0,0094 a -0,0128)	-	82 (1 ECR) ³⁷	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	A omaveloxolona provavelmente resulta em pouco ou nenhum efeito na velocidade da marcha
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
Atividades de vida diária FA-ADL <i>(0 a 36 pontos, sendo que escores mais baixos indicam maior limitação)</i> <i>Diferença na mudança da linha de base até 48 semanas</i>	-	-	DM -1,30 (-2,54 a -0,06)	-	82 (1 ECR) ³⁷	⊕⊕○○ Baixa ^c	A omaveloxolona pode ter pouco ou nenhum efeito nas atividades de vida diária.
Quaisquer eventos adversos Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso <i>48 semanas</i>	1.000 em 1.000	1.000 em 1.000 (980 a 1.000)	10 em 1.000 (20 menos a 30 mais)	RR 1,0 (0,96 a 1,04).	103 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^d	A omaveloxolona provavelmente resulta em pouco ou nenhum efeito no risco de quaisquer eventos adversos. Todos os pacientes tiveram eventos adversos.

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).
ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC: Intervalo de confiança; RR: risco relativo; 9-HPT: 9-hole peg test; T25-FW: timed 25-foot walk test

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito.

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Muito baixa: há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicações:

- a. **Imprecisão:** pequeno tamanho amostral e intervalo de confiança com efeito trivial, não atingindo a MID de 7,46 segundos (redução em um nível).
- b. **Imprecisão:** pequeno tamanho amostral e intervalo de confiança com efeito trivial, não atingindo a MID de 0,36 pés (redução em um nível).
- c. **Imprecisão:** pequeno tamanho amostral e intervalo de confiança amplo que compreende tanto aumento importante quanto trivial da disfunção. Enquanto os autores do estudo citam um MID de $\geq 0,4$ pontos, uma referência externa estabelece o valor em 1,1. O intervalo de confiança é amplo o suficiente para incluir tanto benefício quanto a ausência de efeito clínico relevante. (redução em dois níveis).
- d. **Imprecisão:** pequeno tamanho amostral (redução em um nível).

8. DISCUSSÃO

Os efeitos da omaveloxolona para pessoas com AF foram avaliados por um único ECR (ECR MOXie Study – parte 2) ³⁷, que apresentou resultados dos desfechos após 48 semanas de tratamento e os principais achados mostraram, com uma certeza da evidência de moderada a baixa que a omaveloxolona:

- pode ter pouco ou nenhum efeito na gravidade da ataxia e nas atividades de vida diária;
- provavelmente resulta em pouco ou nenhum efeito na destreza manual e na velocidade da marcha;
- pode aumentar o risco de eventos adversos graves, mas provavelmente resulta em pouco ou nenhum efeito no risco de quaisquer eventos adversos (apesar de todos os pacientes terem apresentado pelos menos um evento adverso).

As principais limitações do ECR MOXie Study – parte 2 estavam relacionadas ao tamanho reduzido da amostra em cada grupo, o que limitou a precisão das estimativas de efeito. Apesar de terem ocorrido poucas perdas de seguimento, a imprecisão nos intervalos de confiança e o número limitado de participantes diminuíram a robustez dos achados. Este ECR inclui participantes com uma média de idade de 24 anos, limitando a generalização dos seus resultados para crianças e adolescentes, que podem apresentar quadros com gravidades diferentes e respostas diferentes ao uso de omaveloxolona. Para esta população, os efeitos da omaveloxolona são incertos.

Um ECR ainda em andamento,⁴⁶ que avalia a omaveloxolona em pessoas entre 2 e 15 anos tem potencial para contribuir com novas evidências, em especial para esta população, que não foi contemplada mais amplamente no ECR.

Sobre a incorporação da omaveloxolona em sistemas de saúde de outros países, no Reino Unido, o *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) não emitiu uma recomendação porque o fabricante retirou a submissão de evidências da apreciação da agência.⁵¹ A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CDA-AMC, Canadá) recomenda o reembolso do medicamento, desde que condições específicas sejam atendidas: os pacientes devem estar sob cuidados de um médico especialista em ataxias e o seu custo deve ser reduzido em um valor que seja sustentável para o sistema de saúde canadense.⁵²

No Brasil, a omaveloxolona não foi avaliada pela Conitec para incorporação ao SUS e também não foi avaliada pela ANS para inclusão no rol de Procedimentos e Eventos em Saúde para o tratamento da AF.

De modo geral, a literatura científica disponível é incipiente, e as evidências quanto aos efeitos clínicos da omaveloxolona em pessoas com AF são limitadas. Os resultados sugerem que o medicamento pode oferecer pouco ou nenhum benefício clínico relevante gravidade da disfunção e nas atividades de vida diária, provavelmente tem pouco ou nenhum efeito na destreza manual, velocidade da marcha e no risco de qualquer evento adverso. No entanto, o uso da omaveloxolona pode estar associada a um aumento na ocorrência de eventos adversos graves. A certeza da evidência foi considerada de baixa a moderada, devido à incerteza quanto à magnitude e direção dos efeitos observados. O desfecho “qualidade de vida” não foi avaliado pelo ECR incluído.

9. CONCLUSÕES

Esta revisão mapeou as melhores evidências disponíveis sobre o uso da omaveloxolona para tratar AF, comparado ao placebo. Os resultados sugerem que a omaveloxolona pode apresentar pouco ou nenhum benefício clínico relevante para a maioria dos desfechos avaliados, incluindo gravidade da ataxia, função e atividades de vida diária. Em relação ao perfil de segurança, os participantes tratados com omaveloxolona podem ter maior risco de desenvolver eventos adversos graves quando comparado ao placebo.

Nesse sentido, ensaios clínicos randomizados futuros podem contribuir para uma compreensão mais aprofundada da eficácia e da segurança deste medicamento e contribuir para as decisões futuras sobre o uso da omaveloxolona na linha de cuidado das pessoas com AF.

REFERÊNCIAS

Referências textuais

1. Cumpston M, Flemyng E, Thomas J, Higgins JPT, Deeks JJ, Clarke MJ. Chapter I: Introduction [atualizado em agosto de 2023]. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editores. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.5. Cochrane; 2024. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook>. Acessado em 31 de outubro de 2025.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, *et al*; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
3. Health Technology Assessment Glossary. INAHTA. Disponível em: <https://htaglossary.net/health+technology>. Acessado em 31 de outubro de 2025.
4. Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, *et al*. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 1996; 271:1423.
5. Reetz K, Lischewski SA, Dogan I, *et al*; FACROSS study group. Friedreich's ataxia-a rare multisystem disease. *Lancet Neurol*. 2025;24(7):614-624. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00175-9.
6. Gavriilaki, M., Chatzikyriakou, E., Moschou, M. *et al*. Therapeutic Biomarkers in Friedreich's Ataxia: a Systematic Review and Meta-analysis. *Cerebellum*. 2024;23: 1184–1203. <https://doi.org/10.1007/s12311-023-01621-6>.
7. Delatycki MB, Corben LA. Clinical features of Friedreich ataxia. *J Child Neurol*. 2012;27(9):1133-7. doi: 10.1177/0883073812448230. Epub 2012 Jun 29.
8. Corben LA, Ho M, Copland J, Tai G, Delatycki MB. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in Friedreich ataxia. *Neurology*. 2013;81(1):46-51. doi: 10.1212/WNL.0b013e318297ef18. Epub 2013 May 22.
9. Opal P, Zoghbi HY. Friedreich ataxia. Em: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/friedreich-ataxia>. Acessado em 20 de outubro de 2025.
10. Collins A. Clinical neurogenetics: friedreich ataxia. *Neurol Clin*. 2013;31(4):1095-120. doi: 10.1016/j.ncl.2013.05.002.
11. Reetz K, Dogan I, Costa AS, *et al*. Biological and clinical characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS) cohort: a cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol* 2015; 14: 174–82.

12. Reetz K, Dogan I, Hilgers R-D, *et al*, and the EFACTS Study Group. Progression characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS): a 2 year cohort study. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1346–54.
13. Reetz K, Dogan I, Hohenfeld C, *et al*, and the EFACTS Study Group. Nonataxia symptoms in Friedreich Ataxia: report from the Registry of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS). *Neurology* 2018; 91: e917–30.
14. Filla A, De Michele G, Cavalcanti F, *et al*. The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. *Am J Hum Genet* 1996;59: 554–60.
15. Corben LA, Blomfield E, Tai G, *et al*. The role of verbal fluency in the cerebellar cognitive affective syndrome scale in Friedreich ataxia. *Cerebellum* 2024; 23: 1975–80.
16. Hewer RL. Study of fatal cases of Friedreich's ataxia. *Br Med J*. 1968;3(5619):649-52. doi: 10.1136/bmj.3.5619.649.
17. Bit-Avragim N, Perrot A, Schöls L, *et al*. The GAA repeat expansion in intron 1 of the frataxin gene is related to the severity of cardiac manifestation in patients with Friedreich's ataxia. *J Mol Med (Berl)*. 2001;78(11):626-32. doi: 10.1007/s001090000162.
18. Corben LA, Lynch D, Pandolfo M, Schulz JB, Delatycki MB. Consensus clinical management guidelines for Friedreich ataxia. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):121. doi:10.1186/s13023-022-02279-w.
19. Pandolfo M. Friedreich ataxia. *Arch Neurol*. 2008; 65:1296.
20. Herman D, Jenssen K, Burnett R, *et al*. Histone deacetylase inhibitors reverse gene silencing in Friedreich's ataxia. *Nat Chem Biol*.2006; 2:551.
21. Soragni E, Xu C, Plasterer HL, *et al*. Rationale for the development of 2-aminobenzamide histone deacetylase inhibitors as therapeutics for Friedreich ataxia. *J Child Neuro*. 2012; 27:1164.
22. Libri V, Yandim C, Athanasopoulos S, *et al*. Epigenetic and neurological effects and safety of high-dose nicotinamide in patients with Friedreich's ataxia: an exploratory, open-label, dose-escalation study. *Lancet*. 2014; 384:504.
23. Schulz JB, Dehmer T, Schöls L, *et al*. Oxidative stress in patients with Friedreich ataxia. *Neurology*. 2000; 55:1719.
24. Lodi R, Hart PE, Rajagopalan B, *et al*. Antioxidant treatment improves in vivo cardiac and skeletal muscle bioenergetics in patients with Friedreich's ataxia. *Ann Neurol* 2001; 49:590.

25. Abeti R, Baccaro A, Esteras N, Giunti P. Novel Nrf2-Inducer Prevents Mitochondrial Defects and Oxidative Stress in Friedreich's Ataxia Models. *Front Cell Neurosci.* 2018; 12:188.
26. European Medicines Agency (EMA). Skyclarys [Internet]. Amsterdam: EMA; [c2025]. Disponível em: [Skyclarys | European Medicines Agency \(EMA\)](https://www.ema.europa.eu/en/skyclarys). Acessado em 31 de outubro de 2025.
27. US Food and Drug Administration (FDA). Skyclarys (omaveloxolone) capsules, for oral use. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. Revised Feb, 2023. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216718Orig1s000lbl.pdf. Acessado em 21 de outubro de 2025.
28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Bula do medicamento omaveloxolona. Brasília, DF, 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. Acessado em 31 de outubro de 2025.
29. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, *et al.*, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3. 2023. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acessado em 3 de agosto de 2025.
30. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
31. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(210). doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.
32. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, *et al.* Cochrane bias methods group; cochrane statistical methods group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.
33. Meißner T. Skyclarys™ - erste Therapie für FRDA. *MMW Fortschr Med.* 2024;166(14):65. German. doi: 10.1007/s15006-024-4233-4.
34. Naghipour S, Corben LA, Hulme AJ, Dottori M, Delatycki MB, Lees JG, Lim SY. Omaveloxolone for the Treatment of Friedreich Ataxia: Efficacy, Safety, and Future Perspectives. *Mov Disord.* 2025 Feb;40(2):226-230. doi: 10.1002/mds.30070. Epub 2024 Nov 19. PMID: 39559924.
35. NCT06054893. An Open-Label, Phase 1, Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, Pharmacodynamics, and Efficacy of Omaveloxolone in Participants ≥ 2 to < 16 Years of Age With Friedreich's Ataxia. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06054893>

36. Lynch DR, Farmer J, Hauser L, *et al.* Safety, pharmacodynamics, and potential benefit of omaveloxolone in Friedreich ataxia. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2019;6(1):15-26. doi:10.1002/acn3.660.
37. Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB, *et al.* Safety and efficacy of omaveloxolone in Friedreich ataxia (MOXIe Study). *Annals of Neurology*. 2021;89(2):212-225. doi:10.1002/ana.25934.
38. Lynch DR, Boesch S, Chin M, Delatycki M, Giunti P, Goldsberry A, *et al.* Efficacy and safety results from part 2 MOXIe: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of omaveloxolone in Friedreich ataxia. *Neurology*. 2020;95(4):E439
39. Lynch D. Correction to Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIe Study). *Annals of Neurology*. 2023;93(6):1190. doi: 10.1002/ana.26808.
40. Lynch D, Boesch S, Delatycki M, Giunti P, Goldsberry A, Hoyle C, *et al.* The MOXIe Trial of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia: Exploring the Transient Nature of Treatment-emergent Adverse Events (P7-3.016). *Neurology*. 2024;102(7_supplement_1):3490. doi: 10.1212/WNL.0000000000205176.
41. Lynch DR, Chin MP, Boesch S, *et al.* Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's Ataxia: Delayed-Start Analysis of the MOXIe Extension. *Mov Disord*. 2023 Feb;38(2):313-320. doi: 10.1002/mds.29286. Epub 2022 Nov 29. PMID: 36444905.61
42. Diener HC. The MOXIe trial: Omaveloxolone for the treatment of Friedreich ataxia. *Psychopharmakotherapie*. 2021; 28(3), 137-138.
43. Zaoui P, Chin M, Delatycki M, *et al.* P0222 Kidney effects in the moxie trial: a study of omaveloxolone in patients with Friedrich's ataxia. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020; 35 (Supplement_3). doi:10.1093/ndt/gfaa142.P0222. Disponível em: <https://findanexpert.unimelb.edu.au/scholarlywork/1588106-p0222kidney-effects-in-the-moxie-trial--a-study-of-omaveloxolone-in-patients-with-friedrich%27s-ataxia>; Acessado em 31 de outubro de 2025.
44. EUCT=2024-517436-22-00. A Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia. Disponível em: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517436-22-00>. Acessado em 31 de outubro de 2025.
45. NCT02255435. A Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of RTA 408 (omaveloxolone) in the Treatment of Friedreich's Ataxia (MOXIe). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02255435. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; first posted

- 2014 Oct 1 [updated 2024 Apr 10]. (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02255435>). Acessado em 31 de outubro de 2025.
46. NCT06953583. A Study to Learn More About the Effects and Long-Term Safety of BIIB141 (Oma-veloxolone) in Participants With Friedreich's Ataxia Aged 2 to 15 Years Old [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06953583?cond=Ataxia,%20Friedreich&aggFilters=status:rec&viewType=Table&rank=10>. Acessado em 31 de outubro de 2025.
47. Rummey C, Zesiewicz TA, Perez-Lloret S, Farmer JM, Pandolfo M, Lynch DR. Test-retest reliability of the Friedreich's ataxia rating scale. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(9):1708-1712. doi: 10.1002/acn3.51118. Epub 2020 Aug 11.
48. 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 Mar;40(1):91-93. doi: 10.1097/MRR.0000000000000209.
49. Coleman CI, Sobieraj DM, Marinucci LN. Minimally important clinical difference of the Timed 25-Foot Walk Test: results from a randomized controlled trial in patients with multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(1):49-56. doi: 10.1185/03007995.2011.639752. Epub 2011 Nov 23.
50. Träschütz A, Fleszar Z, Hengel H, *et al*; RFC1 Study Group, PREPARE Consortium; Synofzik M. FARS-ADL across Ataxias: Construct Validity, Sensitivity to Change, and Minimal Important Change. *Mov Disord*. 2024;39(6):965-974. doi: 10.1002/mds.29788.
51. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Oma-veloxolone for treating Friedreich's ataxia in people 16 years and over (terminated appraisal)* [Internet]. London: NICE; [c2025]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1061> . Acessado em 31 de outubro de 2025.
52. Canada's Drug Agency. *Oma-veloxolone* [Internet]. Ottawa: CADTH; [c2025]. Disponível em: [omaveloxolone | CDA-AMC](#). Acessado em 31 de outubro de 2025.

ANEXOS

Anexo I. Ferramentas para mensuração dos desfechos utilizadas no ECR considerado nas análises desta revisão (MOXIe - parte 2)³⁷

Desfecho	Ferramenta	Descrição	Referência
Gravidade da disfunção neurológica	Modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS)	- Inclui 4 das 5 seções da Escala de Avaliação de Ataxia de Friedreich (FARS): - bulbar (pontuação de 0 a 11) - coordenação dos membros superiores (pontuação de 0 a 36) - coordenação dos membros inferiores (pontuação de 0 a 16) - estabilidade ereta (pontuação de 0 a 36). - A pontuação mínima é 0 e a pontuação máxima é 99. - Uma pontuação mais baixa indica melhor função neurológica.	Rummey C, Corben LA, Delatycki MB, et al. Psychometric properties of the Friedreich Ataxia Rating Scale. <i>Neurol Genet</i> 2019;5:371. Rummey C, Zesiewicz TA, Perez-Lloret S, Farmer JM, Pandolfo M, Lynch DR. Test-retest reliability of the Friedreich's ataxia rating scale. <i>Ann Clin Transl Neurol</i> 2020;7:1708–1712.
Função	9-hole peg test (9-HPT, teste de nove pinos)	- Avalia a destreza manual - Exige que os participantes coloquem e removam repetidamente nove pinos em nove buracos, um de cada vez, o mais rápido possível. - A diferença clinicamente relevante para o teste foi estabelecida em 7,46 segundos (29,1%) para a mão não dominante e 4,38 segundos (19,4%) para a mão dominante (DH) para o tempo de execução.⁴⁸	Feys P, Lamers I, Francis G, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R; Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. <i>Mult Scler</i>. 2017 Apr;23(5):711-720. doi: 10.1177/1352458517690824. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28206826; PMCID: PMC5405844. 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. <i>Int J Rehabil Res</i>. 2017 Mar;40(1):91-93. doi: 10.1097/MRR.0000000000000209. Kellor M, Frost J, Silberberg N, Iversen I, Cummings R. Hand strength

			and dexterity. <i>Am J Occup Ther.</i> 1971 Mar;25(2):77-83. PMID: 5551515. Mathiowetz V, Weber K, Kashman N, Volland G. Adult Norms for the Nine Hole Peg Test of Finger Dexterity. <i>The Occupational Therapy Journal of Research.</i> 1985;5(1):24-38. doi:10.1177/153944928500500102
	Teste timed 25-foot walk test (T25-FW, teste de caminhada cronometrada de 25 pés)	● Avalia a velocidade da marcha ● O paciente é direcionado para uma extremidade de um percurso de 25 pés claramente marcado e é instruído a caminhar a distância o mais rápido possível, mas com segurança. ● O tempo é calculado a partir do início da instrução e termina quando o paciente atinge a marca de 25 pés. ● Em pessoas esclerose múltipla (e não ataxia de Friedreich), uma diferença clinicamente relevante é considerada quando há um aumento na velocidade de marcha de pelo menos 17,2% a 20%, que também pode ser expressa em termos absolutos, com estudos sugerindo um aumento de pelo menos 0,36 pés/segundo.	Coleman C, Sobieraj D, Marinucci L. Minimally important clinical difference of the Timed 25-Foot Walk Test: results from a randomized controlled trial in patients with multiple sclerosis. <i>Curr Med Res Opin</i> 2012;28:49–56
Atividades de vida diária	Friedreich Ataxia Activities of Daily Living (FA-ADL, Atividades de Vida Diária na Ataxia de Friedreich)	● Avalia o grau de incapacidade em 9 tarefas como fala, alimentação, higiene, vestir-se, caminhar e controle da bexiga. ● Cada um dos 9 tarefas é avaliada em uma escala de 0 a 4 e pontuações mais altas indicam maior deficiência funcional. ● Pontuação total: de 0 (sem comprometimento das atividades da vida diária) e 36 pontos	Traschütz A, Fleszar Z, Hengel H, Klockgether T, Erdlenbruch F, Falkenburger BH, et al; RFC1 Study Group, PREPARE Consortium; Synofzik M. FARS-ADL across Ataxias: Construct Validity, Sensitivity to Change, and Minimal Important Change. <i>Mov Disord.</i> 2024 Jun;39(6):965-974. doi: 10.1002/mds.29788. Epub 2024 Mar 20. PMID: 38509638. Subramony SH, May W, Lynch D, et al; Cooperative Ataxia Group. Measuring

		(comprometimento máximo das atividades da vida diária) • Uma diferença clinicamente relevante da escala é considerada quando há um aumento de pelo menos 1,1 ponto.⁵⁰	<i>Friedreich ataxia: Interrater reliability of a neurologic rating scale. Neurology. 2005 Apr 12;64(7):1261-2</i>
--	--	---	---

Anexo II. Estratégias de buscas para as bases ou repositórios eletrônicos.

Fonte de informação	Estratégia de busca	Resultado 31/07/2025
<i>CENTRAL</i>	#1 MeSH descriptor: [Friedreich Ataxia] explode all trees #2 (Friedreich ataxia) OR (Friedreich Ataxias) OR (Friedreich Disease) OR (Friedreich Familial Ataxia) OR (Friedreich Hereditary Ataxia) OR (Friedreich Hereditary Spinal Ataxia) OR (Friedreich Spinocerebellar Ataxia) OR (FRDA) OR (Friedreich's ataxia) OR (Hereditary spinal ataxia) OR (Hereditary Spinal Sclerosis) OR (Spinocerebellar degenerative disorder) OR (Hereditary ataxia) OR (Familial ataxia) OR (Neurodegenerative ataxia) #3 #1 OR #2 #4 (Omaveloxolone) OR (RTA 408) O R (RTA-408) OR (Skyclarys) OR (Nrf2 Activator) OR (Nuclear factor erythroid 2–related factor 2 activator) OR (Nrf2 Pathway Modulator) OR (Nrf2 Inducer) OR (Nrf2 signaling pathway) OR (Nrf2 activator therapy) #5 #3 AND #4 #6 #5 In trials	17
<i>Embase</i>	#1 'Friedreich ataxia'/exp OR (Friedreich ataxia) OR (Friedreich Ataxias) OR (Friedreich Disease) OR (Friedreich Familial Ataxia) OR (Friedreich Hereditary Ataxia) OR (Friedreich Hereditary Spinal Ataxia) OR (Friedreich Spinocerebellar Ataxia) OR (FRDA) OR (Hereditary spinal ataxia) OR (Hereditary Spinal Sclerosis) OR (Spinocerebellar degenerative disorder) OR (Hereditary ataxia) OR (Familial ataxia) OR (Neurodegenerative ataxia) #2 'omaveloxolone'/exp OR (Omaveloxolone) OR (RTA 408) OR (RTA-408) OR (Skyclarys) OR (Nrf2 Activator) OR (Nuclear factor erythroid 2–related factor 2 activator) OR (Nrf2 Pathway Modulator) OR (Nrf2 Inducer) OR (Nrf2 signaling pathway) OR (Nrf2 activator therapy) #3 #1 AND #2 #4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	45
<i>LILACS via BVS</i>	#1 mh:"Ataxia de Friedreich" OR mh:C10.228.140.695.562\$ OR mh:C10.574.945.562.250\$ OR mh:F03.615.400.180.250\$ OR (Friedreich ataxia) OR (Friedreich's ataxia) OR (Friedreichs ataxia) OR (FRDA) OR (Hereditary spinal ataxia) OR (Spinocerebellar degenerative disorder) OR (Hereditary ataxia) OR (Familial ataxia) OR (Neurodegenerative ataxia) OR (Ataxia Hereditária de	0

	Friedreich) OR (Ataxia Espinocerebelar Hereditária) OR (Doença Neurodegenerativa de Friedreich) OR (Ataxia Hereditaria de Friedreich) OR (Ataxia Neurodegenerativa de Friedreich) #2 (Omaveloxolone) OR (RTA 408) OR (RTA-408) OR (Skyclarys) OR (Nrf2 Activator) OR (Nrf2 Pathway Modulator) OR (Nrf2 Inducer) OR (Nrf2 signaling pathway) OR (Nrf2 activator therapy) OR ((bardoxolone methyl) AND (analog)) OR mh:"Omaveloxolona" OR (Ativador de Nrf2) OR (Modulador da via Nrf2) OR (Indutor de Nrf2) OR (Via de sinalização Nrf2) OR (Terapia com ativador de Nrf2) #3 #1 AND #2 #4 #3 in LILACS	
<i>MEDLINE via Pubmed</i>	#1 "Friedreich Ataxia"[Mesh] OR (Friedreich ataxia) OR (Friedreich Ataxias) OR (Friedreich Disease) OR (Friedreich Familial Ataxia) OR (Friedreich Hereditary Ataxia) OR (Friedreich Hereditary Spinal Ataxia) OR (Friedreich Spinocerebellar Ataxia) OR (FRDA) OR (Friedreich's ataxia) OR (Hereditary spinal ataxia) OR (Hereditary Spinal Sclerosis) OR (Spinocerebellar degenerative disorder) OR (Hereditary ataxia) OR (Familial ataxia) OR (Neurodegenerative ataxia) #2 "omaveloxolone"[Supplementary Concept] OR (Omaveloxolone) OR (RTA 408) OR (RTA-408) OR (Skyclarys) OR (Nrf2 Activator) OR (Nuclear factor erythroid 2–related factor 2 activator) OR (Nrf2 Pathway Modulator) OR (Nrf2 Inducer) OR (Nrf2 signaling pathway) OR (Nrf2 activator therapy) #1 AND #2	115
<i>ClinicalTrials.gov</i>	#1 Condition: (Friedreich ataxia) OR (Friedreich Ataxias) OR (Friedreich Disease) OR (Friedreich Familial Ataxia) OR (Friedreich Hereditary Ataxia) OR (Friedreich Hereditary Spinal Ataxia) OR (Friedreich Spinocerebellar Ataxia) OR (FRDA) OR (Friedreich's ataxia) OR (Hereditary spinal ataxia) OR (Hereditary Spinal Sclerosis) OR (Spinocerebellar degenerative disorder) OR (Hereditary ataxia) OR (Familial ataxia) OR (Neurodegenerative ataxia)	6

	#2 Intervention: (Omaveloxolone) OR (RTA 408) OR (RTA-408) OR (Skyclarys) OR (Nrf2 Activator) OR (Nuclear factor erythroid 2–related factor 2 activator) OR (Nrf2 Pathway Modulator) OR (Nrf2 Inducer) OR (Nrf2 signaling pathway) OR (Nrf2 activator therapy) #3 #1 AND #2	
<i>ICTRP-WHO</i>	#1 Condition: (Friedreich ataxia) OR (Friedreich Ataxias) OR (Friedreich Disease) OR (Friedreich Familial Ataxia) OR (Friedreich Hereditary Ataxia) OR (Friedreich Hereditary Spinal Ataxia) OR (Friedreich Spinocerebellar Ataxia) OR (FRDA) OR (Friedreich's ataxia) OR (Hereditary spinal ataxia) OR (Hereditary Spinal Sclerosis) OR (Spinocerebellar degenerative disorder) OR (Hereditary ataxia) OR (Familial ataxia) OR (Neurodegenerative ataxia) #2 Intervention: (Omaveloxolone) OR (RTA 408) OR (RTA-408) OR (Skyclarys) OR (Nrf2 Activator) OR (Nuclear factor erythroid 2–related factor 2 activator) OR (Nrf2 Pathway Modulator) OR (Nrf2 Inducer) OR (Nrf2 signaling pathway) OR (Nrf2 activator therapy) #3 #1 AND #2	2
<i>DANS</i>	friedreich ataxia AND omaveloxolone	0

Legenda: BVS: Biblioteca Virtual em Saúde; CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials; DANS: Data Archiving and Networked Services; EMBASE: Excerpta Medica Database; ICTRP-WHO: International Clinical Trials Registry Platform - World Health Organization; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

Anexo III. Estudos excluídos após a leitura de texto completo e justificativas para exclusão.

Estudo e ano	Razão para exclusão
Meißner 2024 ³³	Delineamento inelegível (comentário)
Naghipour 2025 ³⁴	Delineamento inelegível (revisão narrativa)
NCT06054893 ³⁵	Delineamento inelegível (estudo clínico de fase I, sem grupo comparador)

Anexo IV. ECR concluído, mas que não considerou a dose da omaveloxolona recomendada em bula.

<i>Estudo</i>	Estudo MOXIe – parte 1 (Lynch, 2019) ³⁶
<i>Delineamento do estudo</i>	ECR, paralelo, multicêntrico, fase II
<i>Registro</i>	• ClinicalTrials.gov: NCT02255435 • EudraCT: 2015-002762-23
<i>Local / período</i>	• 11 instituições nos Estados Unidos, Europa e Austrália
<i>Participantes</i>	• N= 69 participantes • O estudo foi estruturado em coortes de 8 participantes cada, com randomização 3:1. • Critérios de inclusão: AF geneticamente confirmada com pontuação no <i>Modified Friedreich Ataxia Rating Scale</i> (mFARS) ≥ 10 e ≤ 80; idade ≥ 16 anos e ≤ 40 anos; capacidade de completar o teste de esforço máximo, definido pela capacidade de pedalar em um ergômetro a aproximadamente 60 rotações por minutos sem resistência adicional por três minutos. • Critérios de exclusão: diabetes não controlado (HbA1c $> 11,0\%$), nível de peptídeo natriurético tipo B (BNP) > 200 pg/mL ou histórico de doença cardíaca clinicamente significativa. • Média de idade no início do estudo foi de 25,6 anos e no diagnóstico foi de 15,3 anos. • 90% pacientes ambulatoriais • mFARS médio de 41,1.
<i>Tecnologia</i>	• Omaveloxolona (escalonamento de dose). • Coortes de 8 participantes em níveis de dose crescentes foram selecionados e randomizados 3:1; as doses testadas variaram de 2,5 mg/dia a 300 mg/dia. • (n=52)
<i>Comparador</i>	Placebo (n=17)
<i>Desfechos</i>	Primário • Trabalho máximo alcançado durante o teste de exercício máximo (bicicleta ergométrica). • Segurança e tolerabilidade. Secundários • Gravidade da disfunção neurológica avaliada pelo escore <i>Modified</i>

	<i>Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS)</i> • Qualidade de vida, avaliada pelo questionário Short-Form 36 (SF-36) • Gravidade da fadiga, avaliada pela <i>Fatigue Severity Scale</i>; • Capacidade funcional, avaliada pelo teste de caminhada de 25 pés cronometrado (<i>Timed 25-foot walk test</i>) • Capacidade funcional, avaliada pelo Teste de nove pinos (<i>9-hole peg test</i>); • Teste de acuidade visual com letras de baixo contraste • Marcadores farmacodinâmicos • Avaliação do metabolismo plaquetário • Avaliação clínica da presença de pé cavo <i>Momento de avaliação: semana 12.</i>
<i>Conflitos de interesses</i>	DRL recebeu financiamentos da Friedreich Ataxia Research Alliance, Muscular Dystrophy Association, National Institutes of Health, e das empresas Reata Pharmaceuticals, Takeda Pharmaceuticals, Viropharma, Horizon e Edison Pharmaceuticals. JF é funcionária da Friedreich Ataxia Research Alliance. MBD recebe financiamentos da Friedreich Ataxia Research Alliance, Friedreich Ataxia Research Association, National Health and Medical Research Council e Reata Pharmaceuticals.
<i>Fonte de financiamento</i>	Reata Pharmaceuticals

Anexo V. Principais características do ECR em andamento.

<i>Número do registro</i>	NCT06953583
<i>Link de acesso</i>	Study Details NCT06953583 A Study to Learn More About the Effects and Long-Term Safety of BIIB141 (Omaveloxolone) in Participants With Friedreich's Ataxia Aged 2 to 15 Years Old ClinicalTrials.gov
<i>Desenho de estudo</i>	ECR, paralelo, fase III ● Na parte 1, os participantes receberão BIIB141 ou um placebo uma vez por dia. ● Na parte 2, os participantes da parte 1 continuarão tomando BIIB141 ou começaram a recebê-lo (se estavam no grupo do placebo).
<i>Status</i>	Recrutando
<i>Título</i>	A Study to Learn More About the Effects and Long-Term Safety of BIIB141 (Omaveloxolone) in Participants With Friedreich's Ataxia Aged 2 to 15 Years Old
<i>Data início</i>	29/04/2025
<i>Data prevista para término</i>	22/11/2029

População	<i>Critérios de inclusão da parte 1:</i> Diagnóstico de Ataxia de Friedreich (AF) confirmado geneticamente, ou seja: • Homozigótico para a expansão da repetição de guanina-adenina-adenina (GAA) no íntron 1 do gene da frataxina, OU • Expansão da repetição GAA em 1 alelo e com mutações pontuais ou deleções, ou outras mutações de expansão não-GAA no outro alelo. • Sintomático para AF, conforme relatado pelo participante e/ou pelo pai/cuidador. <i>Critérios de exclusão da parte 1:</i> • Hemoglobina glicada (HbA1c) > 11%. • Peptídeo natriurético do tipo B (BNP) > 200 picogramas por mililitro (pg/mL) na triagem. • Fração de ejeção (FE) < 40% (com base no ecocardiograma realizado na visita de triagem)]. • Doença cardíaca clinicamente significativa, exceto cardiomiopatia leve a moderada. <i>Critérios de inclusão da parte 2:</i> O início do tratamento está sujeito às seguintes condições: • Se ALT (alanina aminotransferase), AST (aspartato aminotransferase) e/ou bilirrubina total (TBL) estiverem acima de 2 vezes o limite superior do normal (LSN) na avaliação da visita anterior, o início da Parte 2 deve ser adiado até que: • ALT e AST abaixo de 1,5x LSN • Bilirrubina total (TBL) abaixo de 2x LSN • Se BNP (peptídeo natriurético do tipo B) acima de 200 pg/mL na avaliação da visita anterior, o início da Parte 2 deve ser adiado até que o BNP esteja abaixo de 200 pg/mL. • Se estiverem presentes quaisquer outras anormalidades laboratoriais clinicamente significativas com base nas avaliações da visita anterior, o início da Parte 2 deve ser adiado até que as anormalidades sejam resolvidas.
Intervenção	Omaveloxolona
Comparador	Placebo

Desfechos

Desfecho primário

Parte 1

- Variação em Relação à Linha de Base na Pontuação de Estabilidade na Posição Ereta (USS), Subescala E da Escala Modificada de Avaliação da Ataxia de Friedreich (mFARS)

Parte 2

- Segurança
- Número de Participantes com Alteração em Relação à Linha de Base na Função Cardíaca Avaliada por Ecocardiograma
- Medidas corporais
- Variação em Relação à Linha de Base na Escala Columbia para Avaliação de Risco de Suicídio (C-SSRS)
- Percentual de Participantes em Cada Estágio do Tanner

Desfechos secundários

Parte 1

- Variação em Relação à Linha de Base no Índice de Saúde para Ataxia de Friedreich (FA-HI)
- Variação em Relação à Linha de Base na Escala Modificada de Avaliação da Ataxia de Friedreich (mFARS)
- Variação em Relação à Linha de Base na Impressão Global do Paciente - Gravidade (PGI-S)
- Variação em Relação à Linha de Base na Impressão Global Clínica - Gravidade (CGI-S)
- Variação em Relação à Linha de Base nas Atividades de Vida Diária para Ataxia de Friedreich (FA-ADL)
- Segurança
- Número de Participantes com Alteração em Relação à Linha de Base na Função Cardíaca Avaliada por Ecocardiograma
- Medidas Corporais:
- Variação em Relação à Linha de Base na Escala Columbia para Avaliação de Risco de Suicídio (C-SSRS)
- Percentual de Participantes em Cada Estágio do Tanner
- Concentrações Plasmáticas de Omaveloxolona

Parte 2

- Variação em Relação à Linha de Base na Escala Modificada de Avaliação da Ataxia de Friedreich (mFARS), incluindo a Pontuação de Estabilidade na Posição Ereta (USS)

	• Variação em Relação à Linha de Base nas Atividades de Vida Diária para Ataxia de Friedreich (FA-ADL) • Variação em Relação à Linha de Base no Índice de Saúde para Ataxia de Friedreich (FA-HI) • Variação em Relação à Linha de Base na Impressão Global do Paciente - Gravidade (PGI-S) • Variação em Relação à Linha de Base na Impressão Global Clínica - Gravidade (CGI-S)
<i>Fonte de financiamento</i>	Biogen

Anexo VI. Julgamentos do risco de viés do ECR MOXIe - parte 2 considerado nas análises desta revisão.

Estudo / domínio		Lynch 2021 – MOXIe Study – Parte 2 ³⁷
Geração da sequência de alocação		BAIXO RISCO Citação: “Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive placebo or 150mg per day of omaveloxolone (...). Randomization was generated using a centralized interactive web response system, and stratified by pes cavus status (with pes cavus and without pes cavus) based on findings from a previous study.” Justificativa: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.
Sigilo de alocação		BAIXO RISCO Citação: “(...) using a centralized interactive web response system, (...) “The sponsor, investigators, and patients were unaware of group assignments.” Justificativa: o método utilizado parece garantir o sigilo de alocação.
Mascaramento (participantes e equipe)	Gravidade da disfunção neurológica	BAIXO RISCO Citação: “Subjects and all study staff were masked to subject assignment. Study medications and packaging were identical in appearance to ensure adequate masking.” Justificativa: o método para mascaramento foi descrito e parece adequado.
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Idem acima.
	Função	BAIXO RISCO Idem acima.
	Qualidade de vida	BAIXO RISCO Idem acima.
	Eventos adversos totais	BAIXO RISCO Idem acima.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Gravidade da disfunção neurológica	BAIXO RISCO Citação: “The sponsor, investigators, and patients were unaware of group assignments.” “To minimize potential bias, examiners performing neurological assessments were blinded to all other results, including laboratory values.” Justificativa: o método para mascaramento foi descrito e parece adequado
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Citação: “Patient safety was monitored by an independent data and safety monitoring committee.” Justificativa: o método para mascaramento foi descrito e parece adequado
	Função	BAIXO RISCO Citação: “The sponsor, investigators, and patients were unaware of group assignments.”

		<i>“To minimize potential bias, examiners performing neurological assessments were blinded to all other results, including laboratory values.”</i> Justificativa: o método para mascaramento foi descrito e parece adequado
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Eventos adversos totais	BAIXO RISCO Citação: <i>“Patient safety was monitored by an independent data and safety monitoring committee.”</i> Justificativa: o método para mascaramento foi descrito e parece adequado
<i>Dados incompletos dos desfechos</i>	Gravidade da disfunção neurológica	BAIXO RISCO Citação: <i>“A total of 94 (91%) patients completed the 48-week study (44 of 51 [86%] omaveloxolone and 50 of 52 [96%] placebo).”</i> Justificativa: a taxa de perdas foi de 8,7% (9/103) da amostra total. Desses, 6/103 (5,8%) descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos. As taxas de descontinuação foram de 13,7% (7/51) no grupo omaveloxolona e 3,8% (2/52) no grupo placebo.
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Idem acima.
	Função	BAIXO RISCO Idem acima.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Eventos adversos totais	BAIXO RISCO Idem acima.
<i>Relato seletivo dos desfechos</i>		BAIXO RISCO Justificativa: o protocolo do estudo foi registrado (NCT02255435) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram avaliados e seus resultados relatados.
<i>Outros vieses</i>		BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

Anexo VII. Resultados detalhados do ECR MOXIe - parte 2 considerado na análise desta revisão.

Desfecho / Estudo	MOXIe Study - parte 2 (Lynch 2021)
<i>Gravidade da disfunção neurológica</i>	Avaliada por meio da mudança no <i>escore</i> mFARS (escore de 0 a 99) entre a linha de base e a semana 48 ● Placebo (n=42) = 0,85 (4,15)**; IC 95% - 0,43 a 2,13 ● Omaveloxolona (n=40) = -1,55 (4,36)** ; IC 95% -2,93 a -0,18 ● Diferença de médias: -2,40; IC 95% -4,31 a -0,5
<i>Eventos adversos graves</i>	Avaliados pela frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave ● Placebo (n=52) = 3/52 ● Omaveloxolona (n=51) = 5/51
<i>Função</i>	Destreza manual Avaliada por meio da mudança no <i>escore</i> 9-HPT entre a linha de base e a semana 48 (variação do tempo, em segundos) ● Placebo (n=42): -0,0001 (0,004)** ● Omaveloxolona (n=40) = -0,0014 (0,004)** ● Diferença de médias: -0,0013 ± 0,0009, p = 0,18 Velocidade de marcha Avaliada por meio da mudança no <i>escore</i> T25-FW entre a linha de base e a semana 48 (variação do tempo, em segundos) ● Placebo (n=42): -0,0226 (p = 0,034)* ● Omaveloxolona (n=40) = -0,0169 (p = 0,035) ● Diferença de médias: 0,0058 ± 0,0078, p = 0,46
<i>Qualidade de vida</i>	Não avaliada.
<i>Quaisquer eventos adversos</i>	Avaliados pela frequência de participantes com pelo menos um evento adverso ● Placebo = 52/52 ● Omaveloxolona = 51/51
<i>Atividades de vida diária</i>	Avaliada por meio da mudança no <i>escore</i> FA-ADL (escore 0 a 36 pontos) entre a linha de base e a semana 48. ● Placebo (n=42) = 1,14 ± 0,42 ● Omaveloxolona (n=40) = -0,17 ± 0,45 ● Diferença de médias: -1,30 ± 0,63, p = 0,04

**Desvio padrão calculado pelos autores da revisão a partir do erro padrão fornecido pelo ECR. Legenda: FA-ADL (*Friedreich Ataxia Activities of Daily Living*); 9-HPT (*9-hole peg test*); mFARS (*Modified Friedreich Ataxia Rating Scale*); T25-FW (*Timed 25-foot Walk*).