Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Omaveloxolon (Skyclarys™)

Biogen GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.07.2025

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **3**
Abkürzungsverzeichnis **4**
2 Modul 2 – allgemeine Informationen **5**
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel 5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel 5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels 6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete 10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete 10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 11
2.4 Referenzliste für Modul 2 11

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel 5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel 6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 11

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Omaveloxolon in der Friedreich-Ataxie (eigene Abbildung). 9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
ALT	Alanin-Aminotransferase
ARE	Antioxidative Response Element
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
EMA	European Medicines Agency
FA	Friedreich-Ataxie
FXN	Frataxin
GAA	Guanin-Adenin-Adenin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
KEAP1	Kelch-like ECH-associated protein 1
mg	Milligramm
NADH	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
NF-κB	Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells
NRF2	Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2
PZN	Pharmazentralnummer
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

– Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)

– Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	**Omaveloxolon**
Handelsname:	**Skyclarys™**
ATC-Code:	**N07XX25**

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19207867	EU/1/23/1786/001	50 mg	90 Hartkapseln
19342186	EU/1/23/1786/002	50 mg	270 (3 x 90) Hartkapseln

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Omaveloxolon ist die erste zugelassene Therapie zur Behandlung der Friedreich-Ataxie (FA) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren [1].

Die Friedreich-Ataxie wird durch eine Mutation im FXN-Gen verursacht und resultiert in einer charakteristisch verminderten Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (NRF2)-Expression

Die genetische Ursache der FA ist ein autosomal-rezessiv vererbter Defekt des Frataxin (FXN) kodierenden Gens *FXN* [2; 3]. FXN ist ein konserviertes, ubiquitär vorkommendes, primär mitochondrial lokalisiertes Protein [4]. Erhöhte FXN-Expressionslevel sind vor allem in distinkten Regionen des zentralen und peripheren Nervensystems, des Pankreas und des Herzens zu beobachten, weshalb die FA-Symptomatik auch vorrangig in der eingeschränkten Funktionsfähigkeit dieser Gewebe begründet liegt [5; 6]. Der genetische Defekt in *FXN* ist typischerweise eine ausgeprägte Trinukleotid-Repeat-Expansion (GAA) im ersten Intron des Gens, welche zu einer reduzierten Translation des FXN-Proteins führt [3; 7]. Die reduzierte FXN-Proteinsynthese wiederum ist Auslöser einer mitochondrialen Dysfunktion.

Eine wesentliche Aufgabe von FXN ist die Regulierung und Aufrechterhaltung der Eisenhomöostase u. a. über die Synthese von Eisen-Schwefel-Clustern [4; 8]. Bei Patient*innen mit FA ist durch das reduzierte Vorkommen von FXN die Eisenhomöostase erheblich gestört. Es kommt zu einem mitochondrialen Eisenüberschuss, Eisenakkumulation und in der Folge zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und damit zu oxidativem Stress in den Zellen [9]. Dies führt zu einem Zustand chronischer Inflammation, der die Zellen nachhaltig schädigt und zu den typischen Symptomen der FA führt (vgl. Modul 3.2.1) [10].

Charakteristisch und wesentlich in der Pathogenese der FA ist die reduzierte Aktivität des Transkriptionsfaktors NRF2 [11-14]. In mehreren Studien konnte ein Zusammenhang zwischen verminderter FXN-Expression und Aktivität von NRF2-regulierten Genen gezeigt werden [12; 15]. Die wichtigsten Funktionen von NRF2 bestehen in der Aufrechterhaltung der Eisenhomöostase der Zellen und der Steuerung von antioxidativen Prozessen. NRF2 bindet im Zellkern an antioxidative response elements (ARE) und beeinflusst die Transkription verschiedener Gene, die sowohl in die Verstoffwechselung von Eisen involviert sind, als auch in die Bildung endogener antioxidativer Substanzen (u. a. Glutathion) und Enzyme [11; 16].

Somit unterstützt NRF2 die Reduzierung von oxidativem Stress und den Schutz vor schädigenden Einflüssen durch externe Stimuli [10; 14]. Die reduzierte Aktivität von NRF2 verstärkt die Sensitivität und Vulnerabilität der Zellen daher zusätzlich zu dem bereits durch den direkten Mangel an FXN verursachten oxidativen Stress (vgl. Modul 3.2.1) [10].

Des Weiteren spielt NRF2 eine wichtige Rolle in antiinflammatorischen Prozessen, da durch dessen Aktivierung die Expression von proinflammatorischen Proteinen, wie beispielsweise Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells (NF-κB), gehemmt wird [9; 10]. Die durch verminderte NRF2-Aktivität bedingte erhöhte Anfälligkeit für entzündliche Prozesse kann zur Pathophysiologie der FA beitragen, das Ausmaß der rein antiinflammatorischen Komponente von NRF2 ist jedoch weiterhin Gegenstand der Forschung. [10; 15; 17].

Zusammenfassend liegt bei der FA insbesondere in den Zellen des zentralen und peripheren Nervensystems, des Pankreas und des Herzens ein chronischer Zustand an mitochondrialer Dysfunktion, Eisenakkumulation und daraus resultierendem oxidativem Stress vor [18-21]. Maßgeblich dafür ist der Mangel an FXN sowie die verminderte Aktivität von NRF2, wodurch die zellulären antioxidativen Abwehrmechanismen eingeschränkt sind. Hier hat sich die Aktivierung von NRF2 als zentrales und vielversprechendes Therapieziel in der zugrundeliegenden Pathophysiologie der FA herausgestellt [7; 10].

Omaveloxolon wirkt auf den zentralen molekularen FA-Pathomechanismus und fördert antioxidative Schutzmechanismen

Omaveloxolon (Skyclarys™) ist ein semisynthetisches Triterpenoid zur Behandlung der FA bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren [1]. Omaveloxolon wird einmal täglich als Kapsel oral eingenommen. Die empfohlene Tagesdosis beträgt dabei 150 mg (3 Kapseln à 50 mg) [22]. Der Wirkmechanismus von Omaveloxolon beruht auf einer Aktivierung von NRF2 [23; 24].

Im Zytoplasma liegt NRF2 gebunden an das Kelch-like ECH-associated protein 1 (KEAP1) vor, welches den Abbau von NRF2 gezielt steuert und so die Aktivität dieses antioxidativen Transkriptionsfaktors reguliert [11; 24-26]. Kommt es zu oxidativem Stress, wird KEAP1 inaktiviert und NRF2 nicht mehr abgebaut – NRF2 akkumuliert in den Zellen [11]. Infolgedessen transloziert NRF2 in den Zellkern, wo es die antioxidativen Schutzmechanismen der Zelle hochreguliert, etwa durch vermehrte Transkription zytoprotektiver Gene [11]. Patient*innen mit FA zeigen eine reduzierte NRF2-Expression und nukleäre Translokation des NRF2-Proteins [9; 12-14].

Omaveloxolon ist ein Aktivator des NRF2-Proteins und greift daher direkt in den zentralen Pathomechanismus der FA ein. Der Wirkmechanismus basiert dabei vermutlich auf einer Inhibition von KEAP1, woraufhin das an KEAP1 gebundene NRF2 nicht mehr weiter abgebaut wird [27-30]. Durch die kontinuierliche Neuproduktion von NRF2 bei gleichzeitig durch Omaveloxolon gehemmter Degradation kommt es zu einer zellulären Akkumulation von NRF2 [31; 32]. Diese von Omaveloxolon induzierte Konzentrationserhöhung von NRF2 führt zu einer Reduktion des oxidativen Stresses, indem es die Aktivität zelleigener Schutzmechanismen, etwa die Bildung antioxidativer Substanzen (u. a. Glutathion) zur Neutralisation von ROS,

hochreguliert [15; 27; 28] (vgl. Abbildung 2-1): Der beeinträchtigte mitochondriale Stoffwechsel wird wiederhergestellt und der schädigende oxidative Stress in den (Nerven-) Zellen reduziert.

Durch die Bindung von NRF2 an ARE kommt es ebenfalls zu einer Induktion der Bildung von Ferritin, einem Protein das maßgeblich an der Aufrechterhaltung der Eisenhomöostase beteiligt ist [16]. Es konnte eine dosisabhängige Beziehung von Omaveloxolon und steigenden Ferritinspiegeln gezeigt werden [24]. Die erhöhte Ferritinkonzentration bildet einen Teil der antioxidativen Antwort von NRF2, da durch die Bindung von freiem, cytosolischem Eisen die Bildung weiterer ROS gemindert wird [16].

Bei Patient*innen mit Typ 2 Diabetes Mellitus konnte gezeigt werden, dass eine Aktivierung von NRF2 zu einer Induktion der Aminotransferasen Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) in der Leber führt [33]. Eine solche konzentrationsabhängige Induktion von ALT und AST wurde auch bei mit Omaveloxolon behandelten Patient*innen vor allem während der anfänglichen Behandlungszeit beobachtet [26]. Die ALT- und AST-Werte zeigten nach den anfänglichen Anstiegen eine Tendenz zur Normalisierung. Hierdurch wird der auf der Aktivierung von NRF2 beruhende Wirkmechanismus von Omaveloxolon zusätzlich bestätigt.

Eine weitere Folge der Omaveloxolon vermittelten NRF2-Aktivierung ist die Unterdrückung der Aktivität des Transkriptionsfaktors NF-κB, welcher maßgeblich die Expression von Genen steuert, die unter anderem an Entzündungsreaktionen beteiligt sind [34]. Diese Hemmung der inflammatorischen Zellantwort durch Omaveloxolon trägt zusätzlich zu einer deutlichen Verlangsamung der Entwicklung von Nerven- und Gewebeschäden bei [35; 36]. Der gezielte Eingriff in den Pathomechanismus der FA führt zu einer bedeutsamen Verlangsamung des kontinuierlich fortschreitenden Verlaufs der Erkrankung.

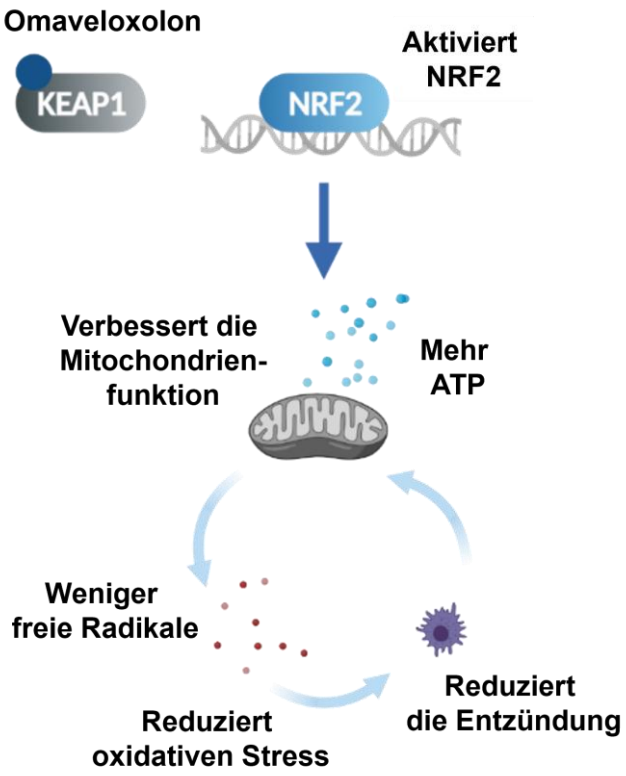

Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Omaveloxolon in der Friedreich-Ataxie (eigene Abbildung).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete" der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A" bis „Z") [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	**Orphan (ja / nein)**	**Datum der Zulassungserteilung**	**Kodierung im Dossier[a]**
Skyclarys™ wird angewendet zur Behandlung der Friedreich-Ataxie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren.	ja	09.02.2024	A/B
a: Fortlaufende Angabe „A" bis „Z".			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Produktinformation und dem Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission (Nr.: (2024) 975 vom 09.02.2024) für Omaveloxolon (Skyclarys™) entnommen [22; 37].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete" der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet" „kein weiteres Anwendungsgebiet" ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**
Nicht zutreffend.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationsbeschaffung für den Abschnitt 2.1 erfolgte durch eine gezielte Freihandsuche in Literaturdatenbanken und auf Basis der Zulassung vom 09.02.2024 zugrunde liegenden Dokumente. Die Informationsbeschaffung für den Abschnitt 2.2 für das Anwendungsgebiet von Omaveloxolon in Deutschland wurde der deutschen Produktinformation für Omaveloxolon (Skyclarys™) entnommen [22].

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Biogen Netherlands B.V. 2025. Fachinformation: Omaveloxolon (Skyclarys™) Stand: Februar 2025.

2. Ocana-Santero, G., Díaz-Nido, J. & Herranz-Martín, S. 2021. Future Prospects of Gene Therapy for Friedreich's Ataxia. *Int J Mol Sci,* 22.

3. Rummey, C., Corben, L. A., Delatycki, M., Wilmot, G., Subramony, S. H., Corti, M., Bushara, K., Duquette, A., Gomez, C., Hoyle, J. C., Roxburgh, R., Seeberger, L., Yoon, G., Mathews, K., Zesiewicz, T., Perlman, S. & Lynch, D. R. 2022. Natural History of Friedreich's Ataxia: Heterogeneity of Neurological Progression and Consequences for Clinical Trial Design. *Neurology***,** 10.1212/WNL.0000000000200913.

4. Castro, I. H., Pignataro, M. F., Sewell, K. E., Espeche, L. D., Herrera, M. G., Noguera, M. E., Dain, L., Nadra, A. D., Aran, M., Smal, C., Gallo, M. & Santos, J. 2019. Frataxin Structure and Function. *Subcell Biochem,* 93**,** 393-438.

5. Chiang, S., Kovacevic, Z., Sahni, S., Lane, D. J., Merlot, A. M., Kalinowski, D. S., Huang, M. L.-H. & Richardson, D. R. 2016. Frataxin and the molecular mechanism of mitochondrial iron-loading in Friedreich's ataxia. *Clinical science,* 130**,** 853-70.

6. Anzovino, A., Lane, D., Huang, M. H. & Richardson, D. 2013. Fixing frataxin:'ironing out'the metabolic defect in Friedreich's ataxia. *British journal of pharmacology,* 171**,** 2174-90.

7. La Rosa, P., Petrillo, S., Turchi, R., Berardinelli, F., Schirinzi, T., Vasco, G., Lettieri-Barbato, D., Fiorenza, M. T., Bertini, E. S., Aquilano, K. & Piemonte, F. 2020. The Nrf2 induction prevents ferroptosis in Friedreich's Ataxia. *Redox Biol,* 38**,** 101791.

8. Delatycki, M. B., Camakaris, J., Brooks, H., Evans-Whipp, T., Thorburn, D. R., Williamson, R. & Forrest, S. M. 1999. Direct evidence that mitochondrial iron accumulation occurs in Friedreich ataxia. *Ann Neurol,* 45**,** 673-5.

9. La Rosa, P., Bertini, E. S. & Piemonte, F. 2020. The NRF2 Signaling Network Defines Clinical Biomarkers and Therapeutic Opportunity in Friedreich's Ataxia. *Int J Mol Sci,* 21.

10. Lynch, D. R. & Johnson, J. 2021. Omaveloxolone: potential new agent for Friedreich ataxia. *Neurodegener Dis Manag,* 11**,** 91-8.

11. Lu, M. C., Ji, J. A., Jiang, Z. Y. & You, Q. D. 2016. The Keap1-Nrf2-ARE Pathway As a Potential Preventive and Therapeutic Target: An Update. *Med Res Rev,* 36**,** 924-63.

12. Shan, Y., Schoenfeld, R. A., Hayashi, G., Napoli, E., Akiyama, T., Iodi Carstens, M., Carstens, E. E., Pook, M. A. & Cortopassi, G. A. 2013. Frataxin deficiency leads to defects in expression of antioxidants and Nrf2 expression in dorsal root ganglia of the Friedreich's ataxia YG8R mouse model. *Antioxid Redox Signal,* 19**,** 1481-93.

13. D'Oria, V., Petrini, S., Travaglini, L., Priori, C., Piermarini, E., Petrillo, S., Carletti, B., Bertini, E. & Piemonte, F. 2013. Frataxin deficiency leads to reduced expression and impaired translocation of NF-E2-related factor (Nrf2) in cultured motor neurons. *Int J Mol Sci,* 14**,** 7853-65.

14. Paupe, V., Dassa, E. P., Goncalves, S., Auchère, F., Lönn, M., Holmgren, A. & Rustin, P. 2009. Impaired nuclear Nrf2 translocation undermines the oxidative stress response in Friedreich ataxia. *PLoS One,* 4**,** e4253.

15. Petrillo, S., D'Amico, J., La Rosa, P., Bertini, E. S. & Piemonte, F. 2019. Targeting NRF2 for the treatment of Friedreich's ataxia: a comparison among drugs. *Int J Mol Sci,* 20**,** 5211.

16. Kerins, M. J. & Ooi, A. 2018. The Roles of NRF2 in Modulating Cellular Iron Homeostasis. *Antioxid Redox Signal,* 29**,** 1756-73.

17. Petrillo, S., Santoro, M., La Rosa, P., Perna, A., Gallo, M. G., Bertini, E. S., Silvestri, G. & Piemonte, F. 2021. Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 Activation Might

Mitigate Clinical Symptoms in Friedreich's Ataxia: Clues of an "Out-Brain Origin" of the Disease From a Family Study. *Front Neurosci,* 15**,** 638810.

18. Dürr, A. 2002. Friedreich's ataxia: treatment within reach. *The Lancet Neurology,* 1**,** 370-4.

19. Zhang, S., Napierala, M. & Napierala, J. S. 2019. Therapeutic Prospects for Friedreich's Ataxia. *Trends Pharmacol Sci,* 40**,** 229-33.

20. Delatycki, M. B. & Bidichandani, S. I. 2019. Friedreich ataxia- pathogenesis and implications for therapies. *Neurobiol Dis,* 132**,** 104606.

21. González-Cabo, P. & Palau, F. 2013. Mitochondrial pathophysiology in Friedreich's ataxia. *Journal of neurochemistry,* 126**,** 53-64.

22. European Medicines Agency (EMA) 2025. Omaveloxolon (Skyclarys™) EPAR Produktinformation, Stand: 04.03.2025.

23. Profeta, V., McIntyre, K., Wells, M., Park, C. & Lynch, D. R. 2023. Omaveloxolone: an activator of Nrf2 for the treatment of Friedreich ataxia. *Expert opinion on investigational drugs,* 32**,** 5-16.

24. Lynch, D. R., Farmer, J., Hauser, L., Blair, I. A., Wang, Q. Q., Mesaros, C., Snyder, N., Boesch, S., Chin, M., Delatycki, M. B., Giunti, P., Goldsberry, A., Hoyle, C., McBride, M. G., Nachbauer, W., O'Grady, M., Perlman, S., Subramony, S. H., Wilmot, G. R., Zesiewicz, T. & Meyer, C. 2019. Safety, pharmacodynamics, and potential benefit of omaveloxolone in Friedreich ataxia. *Ann Clin Transl Neurol,* 6**,** 15-26.

25. Lynch, D. R., Hauser, L., McCormick, A., Wells, M., Dong, Y. N., McCormack, S., Schadt, K., Perlman, S., Subramony, S. H., Mathews, K. D., Brocht, A., Ball, J., Perdok, R., Grahn, A., Vescio, T., Sherman, J. W. & Farmer, J. M. 2019. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-γ 1b in Friedreich Ataxia. *Ann Clin Transl Neurol,* 6**,** 546-53.

26. Reata Ireland Limited 2020. Clinical Study Report: A Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of RTA 408 in the Treatment of Friedreich’s Ataxia.

27. Abeti, R., Baccaro, A., Esteras, N. & Giunti, P. 2018. Novel Nrf2-inducer prevents mitochondrial defects and oxidative stress in Friedreich’s ataxia models. *Frontiers in Cellular Neuroscience,* 12**,** 188.

28. Probst, B. L., Trevino, I., McCauley, L., Bumeister, R., Dulubova, I., Wigley, W. C. & Ferguson, D. A. 2015. RTA 408, a novel synthetic triterpenoid with broad anticancer and anti-inflammatory activity. *PLoS ONE,* 10**,** e0122942.

29. Huerta, C., Jiang, X., Trevino, I., Bender, C. F., Ferguson, D. A., Probst, B., Swinger, K. K., Stoll, V. S., Thomas, P. J. & Dulubova, I. 2016. Characterization of novel small-molecule NRF2 activators: Structural and biochemical validation of stereospecific KEAP1 binding. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects,* 1860**,** 2537-52.

30. Shekh-Ahmad, T., Eckel, R., Dayalan Naidu, S., Higgins, M., Yamamoto, M., Dinkova-Kostova, A. T., Kovac, S., Abramov, A. Y. & Walker, M. C. 2018. KEAP1 inhibition is neuroprotective and suppresses the development of epilepsy. *Brain,* 141**,** 1390-403.

31. Adamson, R. J., Payne, N. C., Bartual, S. G., Mazitschek, R. & Bullock, A. N. 2023. Structural and biochemical characterization establishes a detailed understanding of KEAP1-CUL3 complex assembly. *Free Radic Biol Med,* 204**,** 215-25.

32. Eggler, A. L., Small, E., Hannink, M. & Mesecar, A. D. 2009. Cul3-mediated Nrf2 ubiquitination and antioxidant response element (ARE) activation are dependent on the partial molar volume at position 151 of Keap1. *Biochem J,* 422**,** 171-80.

33. Lewis, J. H., Jadoul, M., Block, G. A., Chin, M. P., Ferguson, D. A., Goldsberry, A., Meyer, C. J., O'Grady, M., Pergola, P. E., Reisman, S. A., Wigley, W. C. & Chertow, G. M. 2021. Effects of Bardoxolone Methyl on Hepatic Enzymes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Stage 4 CKD. *Clin Transl Sci,* 14**,** 299-309.

34. Park, M. H. & Hong, J. T. 2016. Roles of NF-κB in Cancer and Inflammatory Diseases and Their Therapeutic Approaches. *Cells,* 5.

35. Koeppen, A. H., Ramirez, R. L., Becker, A. B. & Mazurkiewicz, J. E. 2016. Dorsal root ganglia in Friedreich ataxia: satellite cell proliferation and inflammation. *Acta Neuropathol Commun,* 4**,** 46.

36. European Medicines Agency (EMA) 2018. Omaveloxolon Public summary of opinion on orphan designation; Stand: 16.05.2023.

37. European Commission (EC) 2024. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 09.02.2024 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Skyclarys - Omaveloxolon" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates.