



Omaweloksolon (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha

Analiza kliniczna

Warszawa, 2024

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Biogen Poland Sp. z o.o.

Zamawiający

Biogen Poland Sp. z o.o.
ul. Prosta 18
00-850 Warszawa
Tel.: +48 22 351 51 00

Słowa kluczowe

omaweloksolon, Skyclarys, ataksja Friedreicha, frataksyna, analiza kliniczna

Spis treści

Słowa kluczowe.....	2
Spis treści.....	3
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
1 Cel analizy klinicznej.....	13
2 Analiza problemu decyzyjnego	14
2.1 Dane epidemiologiczne	14
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	19
3 Metody	20
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	20
3.1.1 Kryteria włączenia	20
3.1.2 Kryteria wykluczenia	21
3.2 Strategie wyszukiwania badań	21
3.3 Selekcja informacji	23
3.4 Źródła danych.....	24
3.5 Analiza statystyczna	24
3.6 Ocena wiarygodności badań	25
3.7 Strategia ekstrakcji danych.....	25
4 Wyniki przeglądu systematycznego.....	27
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych.....	27
4.1.1 Jain 2022.....	27
4.1.2 Ocena jakości badań wtórnych	29
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	30
4.2.1 Metody badań randomizowanych	32
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	35
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	36
4.2.4 Charakterystyka populacji.....	36
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	38
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia.....	38
4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych	40
5 Ocena skuteczności	41
5.1 Pierwszorzędowy punkt końcowy - zmiana mFARS	45
5.2 Drugorzędowe i dodatkowe punkty końcowe.....	49
5.2.1 PGIC	49
5.2.2 CGIC	51
5.2.3 9-HPT.....	51
5.2.4 T25-FW	52

5.2.5	Częstość upadków	52
5.2.6	Praca maksymalna w teście wysiłkowym	52
5.2.7	FA-ADL.....	52
5.2.8	Wyniki zagregowane dla mFARS, FA-ADL oraz PGIC.....	54
6	Ocena bezpieczeństwa	56
6.1	Poważne zdarzenia niepożądane (sAEs)	57
6.2	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	61
6.3	Zdarzenia niepożądane (AEs)	61
6.4	eGFR	66
6.5	Zmiana poziomów ALT, AST, bilirubiny i ferrytyny w czasie	68
7	Wyniki przedłużonej obserwacji w badaniu MOXle (badanie OLE)	71
7.1	Ocena skuteczności	72
7.2	Ocena bezpieczeństwa	74
7.3	Podsumowanie	76
8	Analiza efektywności praktycznej	77
9	Dodatkowe dowody naukowe	78
9.1	Lynch 2024	78
10	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	83
10.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 83	
10.2	Europejska Agencja Leków.....	83
10.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	84
10.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych.....	84
11	Ograniczenia	86
12	Dyskusja.....	88
13	Wyniki końcowe z przeglądu badań	94
14	Wnioski	102
15	Aneks	105
15.1	Metodyka badania MOXle part 1.....	105
15.2	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2	106
15.3	Arkusze oceny wg skali Jadad.....	111
15.4	Arkusze oceny wg skali Cochrane.....	112
15.5	Spis badań włączonych	114
15.6	Spis badań wykluczonych.....	115
15.7	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy	116
15.8	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	118
	Spis rysunków.....	120
	Spis tabel	123
	Bibliografia	125

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
9-HPT	test 9 dołkowy (ang. <i>9-hole peg test</i>)
ADL	ocena wykonywania czynności życia codziennego (ang. <i>Activities of Daily Living</i>)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARP	wszyscy pacjenci poddani randomizacji (ang. <i>all randomized patients</i>)
AST	aminotransferaza asparaginianowa
bd	brak danych
CGIG	ogólna ocena zmiany w opinii klinicysty (ang. <i>Clinician Global Impression of Change</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ECHO	echokardiogram
eDISH	ocena poważnej hepatotoksyczności wywołanej lekami (ang. <i>Evaluation of Drug-Induced Serious Hepatotoxicity</i>)
eGFR	szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FA	ataksja Friedreicha (ang. <i>Friedreich's ataxia</i>)
FA-ADL	ocena wykonywania czynności życia codziennego -test zwalidowany dla ataksji Friedreicha (ang. <i>Friedreich's Ataxia - validated Activities of Daily Living</i>)
FAS	chorzy poddani randomizacji oraz bez stopy wydrążonej (łac. <i>pes cavus</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GST	nieparametryczne testy statystyczne (ang. <i>global statistical tests</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
LSM	średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. <i>least square mean</i>)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
mFARS	zmodyfikowana skala oceny ataksji Friedreicha (ang. <i>modified Friedreich's Ataxia Rating Scale</i>).
MMRM	modele mieszane pomiarów powtórzonych (ang. <i>mixed models repeated measure</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczebność populacji
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNT _x	liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNH _x	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego, niekorzystnego punktu końcowego/efektu terapeutycznego w czasie x (ang. <i>number needed to harm</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
OLE	obserwacja przedłużona o charakterze otwartym (ang. <i>Open-Label Extension</i>)
OMAW	omaweloksolon

OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PGIC	ogólna ocena zmiany w opinii pacjenta (ang. <i>Patient Global Impression of Change</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PLA	placebo
PMC	porównanie z dopasowaniem grup (ang. <i>propensity-matched comparison</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
sAEs	poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
T25-FW	test chodu na dystans 25 stóp (ang. <i>25-foot walk test</i>)
ULN	górną granicę normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania omaweloksolonu (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia.

Dnia 9 lutego 2024 r. Komisja Europejska wydała pozwolenie na wprowadzenie do obrotu sierocego produktu leczniczego stosowanego u ludzi "Skyclarys - omaweloksolon" na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady (KE 2023). Dnia 28 lutego 2023 r. omaweloksolon został zatwierdzony przez FDA jako pierwszy i dotychczas jedyny lek dedykowany dorosłym i młodzieży od 16 roku życia z ataksją Friedreicha (lek otrzymał uprzednio tzw. status oceny według szybkiej ścieżki (ang. *fast track designation*) (FDA 2023).

Skupiając się na wyborze odpowiedniego komparatora dla omaweloksolonu w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia, przeanalizowano treść zidentyfikowanych wytycznych dedykowanych tej chorobie – opisujących szczegółowo jedynie leczenie objawowe, niededykowane bezpośrednio ataksji Friedreicha (poszczególne wytyczne opracowano przed datą zaakceptowania omaweloksolonu przez FDA), uwzględniono jego mechanizm działania, a także fakt, że omaweloksolon jest dotychczas **jedynym dostępnym i zaakceptowanym zarówno przez EMA jak i FDA lekiem dedykowanym ataksji Friedreicha**, którego mechanizm działania ma na celu kompensowanie niekorzystnych procesów leżących u podstaw progresji tej choroby, w efekcie prowadząc do spowolnienia jej postępu (ChPL Skyclarys). Dotychczas stosowane leki pozwalały jedynie na łagodzenie poszczególnych objawów choroby, nie wpływając bezpośrednio na tempo jej progresji. Warto podkreślić również, że aktualnie nie ma innych (oprócz omaweloksolonu) leków specyficznych dla ataksji Friedreicha. Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej informacje stwierdzono, że **placebo w terapii dodanej do terapii standardowej (rozumianej jako naturalny przebieg choroby i aktualnie stosowane leczenie objawowe) stanowi jedyny i adekwatny komparator dla omaweloksolonu w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia w warunkach polskich.**

Metody

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo omaweloksolonu w porównaniu z placebo w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia.

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia 3 czerwca 2024 r. przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo omaweloksolonu w porównaniu z placebo zidentyfikowano oraz włączono do niniejszego przeglądu:

- 1 badanie RCT („MOXle part 2”, dalej „MOXle”), porównujące stosowanie analizowanej interwencji z placebo w leczeniu chorych w wieku od 16. do 40. lat z ataksją Friedreicha;
- 1 badanie o charakterze otwartym, w którym raportowano wyniki dla przedłużonego okresu obserwacji badania MOXle (badanie OLE);
- w ramach dodatkowych dowodów naukowych 1 badanie, w którym autorzy zestawili wyniki badania otwartego (OLE) z wynikami badania, dotyczącego naturalnego przebiegu choroby u pacjentów z ataksją Friedreicha (badanie Lynch 2024);
- 1 opracowanie wtórne, w którym włączono badanie MOXle.

Wyniki

Skuteczność

W badaniu MOXle wykazano istotną statystycznie przewagę omaweloksolonu w porównaniu do placebo w leczeniu chorych z ataksją Friedreicha w zakresie następujących parametrów:

- zmiany (między 48. tygodniem leczenia a stanem wyjściowym) wyniku mFARS:
 - w populacji ARP (wszyscy randomizowani chorzy, niezależnie od obecności stopy wydrążonej) odnotowano istotnie statystycznie większą poprawę wyniku mFARS w grupie omaweloksolonu: MD=-1,93 pkt (SEM=0,90) [95%CI: - 3,7; -0,15], p=0,034;
 - dla populacji FAS (pełna populacja, chorzy bez stopy wydrążonej) zaobserwowano istotnie statystycznie większą zmianę wyniku mFARS w grupie omaweloksolonu vs placebo - przy czym w grupie omaweloksolonu odnotowano poprawę wyniku mFARS, a w grupie placebo jego pogorszenie: (- 1,55 pkt vs 0,85 pkt): MD=-2,40 pkt (SEM=0,96) [95%CI: - 4,31; -0,5], p=0,014;
 - zmiana wyniku mFARS była istotna statystycznie na korzyść chorych leczonych omaweloksolonem, m.in. w subpopulacjach:
 - wśród chorych płci męskiej: MD=-3,17 pkt [95%CI: -5,90; - 0,44], p=0,02;
 - u chorych z dostępnymi danymi na temat długości powtórzeń GAA1 w genie FXN:
 - w tym także u chorych z długością powtórzeń ≥ 675 : MD=-4,27 pkt [95%CI: -6,96; -1,57], p \leq 0,01;
 - u pacjentów z kardiomiopatią w wywiadzie (-1,68 pkt vs 0,97 pkt): MD=- 2,65 pkt, p=0,0064⁹;
 - u chorych z kardiomiopatią w wywiadzie oraz dostępnymi danymi na temat dł. powtórzeń GAA1 (-2,02 pkt vs 1,46 pkt): MD=-3,48 pkt, p=0,0012⁹;
 - u istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych w grupie omaweloksolonu wystąpiła postępująca progresja choroby według oceny

mFARS (21% vs 44%): OR=0,33 [95%CI: 0,12; 0,93], p=0,04; RD=-0,23 [95%CI: -0,44; -0,03], p=0,02; NNT_{48. tyg.}=5 [95%CI: 3; 35] - populacja FAS;

- zmiany drugorzędowych i dodatkowych punktów końcowych:
 - u chorych przyjmujących omaweloksolon odnotowano istotnie statystycznie większą poprawę wyniku FA-ADL w porównaniu do placebo [- 0,17 pkt (SEM=0,45) vs 1,14 pkt (SEM=0,42)]: MD=-1,30 pkt (SEM=0,629), p=0,042;
 - u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie omaweloksolonu w porównaniu do grupy placebo, odnotowano brak pogorszenia stanu zdrowia według zagregowanej, jednoczesnej oceny w 3 skalach: mFARS, FA-ADL i PGIC (38% vs 17%): OR=3,01 [95%CI: 1,03; 8,75], p=0,04; RD=0,21 [95%CI: 0, 01; 0,41], p=0,04; NNT_{48 tyg.}=5 [95%CI: 3; 86].

Bezpieczeństwo

Większość raportowanych przypadków zdarzeń niepożądanych występowała z podobną częstością w obydwu grupach (m.in. migotanie przedsionków, anemia, złamanie w obrębie stawu skokowego, uraz czaszkowo-mózgowy, schorzenia pęcherzyka żółciowego, zapalenie krtani, niesercowy ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, tachykardia zatokowa, częstoskurcz komorowy czy wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych). Z porównywalną częstością w grupach omaweloksolonu i placebo występowały również:

- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (8% vs 4%): OR=2,13 [95%CI: 0,37; 12,16], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,05; 0,13], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
- poważne zdarzenia niepożądane (10% vs 6%): OR=1,78 [0,40; 7,85], p=ns; RD=0,04 [- 0,06; 0,14], p=ns; NNH_{52 tyg.}=ns.

Z istotnie statystycznie większą częstością w grupie omaweloksolonu odnotowano występowanie następujących zdarzeń niepożądanych:

- nudności (33% vs 14%): OR=3,21 [95%CI: 1,20; 8,62], p=0,02; RD=0,20 [95%CI: 0,04; 0,36], p=0,01; NNH_{52 tyg.}=5 [95%CI: 2; 25];
- ból brzucha (22% vs 6%): OR=4,49 [95%CI: 1,17; 17,21], p=0,03; RD=0,16 [95%CI: 0,03; 0,29], p=0,02; NNH_{52 tyg.}=6 [95%CI: 3; 12];
- podwyższony poziom AST (22% vs 2%): OR=14,03 [95%CI: 1,74; 113,23], p=0,01; RD=0,20 [95%CI: 0,08; 0,32], p=0,001; NNH_{52 tyg.}=5 [95%CI: 3; 12];
- podwyższony poziom ALT (37% vs 2%): OR=30,28 [95%CI: 3,86; 237,32], p=0,001; RD=0,35 [95%CI: 0,22; 0,49], p<0,00001; NNH_{52 tyg.}=2 [95%CI: 2; 4];
- podwyższony poziom ALT_{≥3} x ULN (29% vs 0%): OR=44,59 [95%CI: 2,59; 769,04], p=0,009; RD=0,29 [95%CI: 0,17; 0,42], NNH_{52 tyg.}=3 [95%CI: 2; 5].

Wzrost poziomów ALT i AST u pacjentów przyjmujących omaweloksolon był maksymalny w pierwszych 12. tygodniach leczenia. W miarę kontynuacji terapii poziom ALT powrócił do normy, a poziom AST wykazywał trend spadkowy. Żaden z pacjentów przyjmujących omaweloksolon nie spełniał kryteriów prawa Hy'a, ani nie wykazywał klinicznych objawów uszkodzenia wątroby. U chorych przyjmujących omaweloksolon obserwowano również częściową normalizację poziomu ferrytyny

Dodatkowo w grupie omaweloksolonu odnotowano wzrost poziomu eGFR, a w grupie placebo (stosowanego w terapii dodanej do leczenia standardowego) jego spadek w 48. tygodniu terapii w porównaniu do stanu wyjściowego: MD=11,40 ml/min/1,73 m² [95%CI: 7,21; 15,59], p<0,00001.

Wyniki przedłużonej obserwacji w badaniu MOXle (OLE)

Dla populacji FAS¹, różnica zmiany wyniku mFARS -2,17 pkt (p=0,0471) pomiędzy grupami omaweloksolonu i placebo w 48 tygodniu leczenia w odniesieniu do stanu wyjściowego została utrzymana w 72. tygodnia badania OLE -2,91 pkt (p=0,0433) - spełnienie założeń *non-inferiority*. Osoby, które otrzymywały omaweloksolon w trakcie okresu kontrolowanego placebo (MOXle), uzyskały korzyść, której nie odnotowano u osób początkowo przydzielonych do grupy placebo i rozpoczynających przyjmowanie omaweloksolonu dopiero w badaniu OLE. Sugeruje to uzyskiwanie większych korzyści, wynikających z leczenia, przez chorych, u których wcześniej zainicjowano rozpoczęcie leczenia omaweloksolonem.

Roczna zmiana wyniku według skali mFARS w przebiegu badania OLE (tj. do 144 tyg.) wynosiła 0,45 pkt (SE=0,63) [95%CI: 0,82; 1,71] w grupie OMAW-OMAW oraz 0,76 pkt (SE=0,76) [95%CI: 0,21; 1,31] w grupie PLA-OMAW - gdzie im wyższy wynik mFARS tym w gorszym stanie zdrowia znajduje się pacjent. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie i wynosiła -0,31 pkt (SE=0,71) [95%CI: -1,72; 1,10], p=ns. Wyniki wskazują na spowolnienie progresji choroby w obydwu grupach (przy czym nieco większe w grupie OMAW-OMAW) w porównaniu ze zmianą mFARS o ok. 2 pkt rocznie u pacjentów nie leczonych (naturalny przebiegu choroby) (FACOMS).

Dodatkowe dowody naukowe

W ramach porównania typu *propensity-matched* wykazano, że w przebiegu badania FACOMS (badanie obserwacyjne w grupie 812 chorych z ataksją Friedreicha prowadzone od 2003 r.) w horyzoncie 3 lat wynik mFARS wzrósł o 6,61 pkt, podczas gdy w badaniu MOXle o 3,0 pkt (im wyższy wynik mFARS tym w gorszym stanie zdrowia znajduje się pacjent). **Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść stosowania omaweloksolonu** (badania MOXle) i wynosiła -3,61 pkt (SE=0,93), p=0,0001 - co świadczyło o 55% lepszej skuteczności odnotowanej w grupie omaweloksolonu;

Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami (OLE vs dopasowana m.in. pod względem wieku, wieku rozpoznania choroby, oceny mFARS czy oceny chodu populacja, z badania FACOMS) odnotowano w zakresie zmiany wyniku mFARS od wartości wyjściowych do 1. i 2. roku terapii:

- zmiana mFARS w 1. roku: LSM=-2,10 pkt (SE=0,81), p=0,0101;
- zmiana mFARS w 2. roku: LSM=-3,41 pkt (0,84), p<0,0001.

W przypadku analizy przeprowadzonej dla poszczególnych grup z badania OLE (OMAW-OMAW i PLA-OMAW) oraz odpowiednio im dopasowanych grup chorych z badania FACOMS, różnice pomiędzy grupami również wskazywały na istotnie statystycznie większą skuteczność omaweloksolonu - progresja choroby w grupie omaweloksolonu została istotnie statystycznie zredukowana w odniesieniu do grupy placebo.

¹ Wszyscy pacjenci poddani randomizacji w badaniu MOXle część 2 oraz bez stopy wydrążonej (łac. *pes cavus*).

Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy, omaweloksolon okazał się być **istotnie statystycznie skuteczniejszy w porównaniu do placebo** dodanego do terapii standardowej w zakresie zmiany pierwszorzędowego punktu końcowego tj. **oceny progresji choroby według skali mFARS**. Stosowanie omaweloksolonu wiązało się ze średnią 1,55 pkt poprawą wyniku mFARS, podczas gdy przyjmowanie placebo z jego pogorszeniem o średnio 0,85 pkt - różnica między grupami wynosiła -2,17 pkt (w 48. tygodniu leczenia w porównaniu do stanu wyjściowego). Omaweloksolon okazał się również skuteczniejszy w zakresie zmiany wyniku mFARS w odniesieniu do większości poszczególnych subpopulacji, obejmujących m.in. chorych płci męskiej (MD=-3,17 pkt) czy chorych z kardiomiopatią w wywiadzie (MD=-2,65 pkt). **Dodatkowo istotnie statystycznie mniej chorych w grupie omaweloksolonu doświadczyło postępującej progresji choroby według oceny mFARS (21% vs 44%)**. Niniejsze rezultaty utrzymywały się ponadto po 72. tygodniach leczenia (oszacowana różnica zmiany wyniku mFARS pomiędzy grupami wynosiła -2,91 pkt). Uzyskane dzięki stosowaniu omaweloksolonu wyniki w zakresie zmiany wyniku mFARS są odczuwalne dla pacjenta. Przykładowo pogorszenie wyniku mFARS tylko o 1 punkt przyczynia się do tego, że u chorego z umiarkowaną ataksją chodu (bezpieczny chód, brak wsparcia) dochodzi do progresji ataksji i pacjent wymaga okresowego wsparcia podczas chodu, co w efekcie prowadzi do upośledzonych funkcji poruszania się i zwiększonego ryzyka upadku. W zakresie koordynacji kończy dolnych, przykładowo chory, u którego odnotowano brak dotknięcia piszczeli 3-5 razy podczas próby pięta-kolano (ang. *heel-to-shin taps*), pogarsza swój wynik do braku dotknięcia piszczeli >5 razy, a zatem wzrost wyniku mFARS o 1 punkt powoduje wzmożoną spastyczność bądź obniżenie siły mięśniowej, co w następnie przyczynia się do upośledzenia poruszania. Ponadto ocena objawów opuszkowych wskazująca pierwotnie na wypowiedanie przez chorego w większości przypadków słów zrozumiałych, pogarsza się do sytuacji, w której większość wypowiedzianych przez chorego słów jest niezrozumiałych, a zatem pogorszeni wyniku mFARS o jedynie 1 punkt może prowadzić do zauważalnego upośledzenia funkcji komunikowania się. Dodatkowo wspomniane pogorszenie wyniku mFARS może prowadzić do upośledzenia funkcji pisanie - chory w teście tappingu (ocena koordynacji kończyn górnych) wykazuje brak dotknięcia 4-9 razy, gdzie pierwotny wynik mieścił się w granicy 1-3 razy (Subramony 2005, Patel 2016).

W zakresie zmiany jakości życia według ocen PGIC, CGIC i FA-ADL omaweloksolon również przyczynił się do jego poprawy (bądź braku pogorszenia), w przeciwieństwie do placebo, którego stosowanie wraz z terapią standardową wiązało się z pogorszeniem jakości życia pacjentów. W przypadku zmiany wyniku testu FA-ADL **omaweloksolon istotnie statystycznie bardziej poprawiał funkcjonowanie pacjentów** (MD=-1,30 pkt (SEM=0,629), p=0,042). Zmiana wyników ocen CGIC i PGIC również przemawiała za większą korzyścią wynikającą ze stosowania omaweloksolonu, jednakże różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej. Brak uzyskania istotności statystycznej w części wyników może być związany z niewielką liczebnością populacji. Wykazano jednak, że **wyniki ocen CGIC, PGIC i FA-ADL są istotnie statystycznie skorelowane z wynikiem oceny mFARS**, a ponadto jak nadmienią autorzy badania MOXle, oceniane drugorzędowe punkty końcowe są w niewielkim stopniu wrażliwe na zmiany - zaobserwowane odpowiednich różnic w ataksji Friedreicha wymagają wieloletnich obserwacji. Na tej podstawie można więc mówić o tendencjach, przemawiających za pozytywnym działaniem omaweloksolonu w zakresie omawianych punktów końcowych. Porównanie typu *propensity-matched* wyników

wspomnianego badania z wynikami badania, dotyczącego naturalnego przebiegu ataksji Friedreicha wykazało istotne statystyczne spowolnienie progresji choroby w okresie 3 lat uzyskiwane dzięki leczeniu omaweloksolonem (mniejszy wzrost wyniku mFARS). We wspomnianym badaniu oszacowano, że progresja choroby, u pacjentów stosujących omaweloksolon została istotnie statystycznie spowolniona o 55% w porównaniu do pacjentów nieleczonych. W przypadku analizy przeprowadzonej dla poszczególnych grup z badania OLE (OMAW-OMAW i PLA-OMAW) oraz odpowiednio im dopasowanych grup chorych z badania FACOMS, różnice pomiędzy grupami również wskazywały na istotnie statystycznie większą skuteczność omaweloksolonu.

Na podstawie przeprowadzonych analiz można stwierdzić, że omaweloksolon jest istotnie statystycznie skuteczniejszy w porównaniu do aktualnie stosowanej w leczeniu ataksji Friedreicha strategii terapeutycznej, przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa.

Omaweloksolon jest jedynym zatwierdzonym przez FDA i EMA lekiem dedykowanym leczeniu ataksji Friedreicha. Analizowana choroba jest postępująca i niezwykle obciążająca dla chorego, pogarsza zarówno jego jakość jak i istotnie skraca jego długość. Według zidentyfikowanych wytycznych aktualnie w Polsce w ataksji Friedreicha stosowane jest jedynie leczenie objawowe i podtrzymujące. Na podstawie omówionych w niniejszej analizie dowodów można wnioskować, że omaweloksolon jest w stanie znacząco spowolnić progresję ataksji Friedreicha w porównaniu do leczenia standardowego. Wdrożenie finansowania ze środków publicznych preparatu Skyclarys® da chorym dostęp do najnowocześniejszej i innowacyjnej terapii, która znacząco poprawi ich jakość życia oraz po raz pierwszy umożliwi im leczenie dedykowane bezpośrednio mechanizmom leżącym u podstaw progresji ataksji Friedreicha.

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania omaweloksolonu (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha (ang. *Friedreich's ataxia*, FA) u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia.

Ataksja Friedreicha to postępująca i neurodegeneracyjna choroba dziedziczna, która powoduje szereg objawów nasilających się z biegiem czasu, w tym m.in. trudności w chodzeniu, problemy z koordynacją ruchów, osłabienie mięśni, zaburzeni mowy, uszkodzenie mięśnia sercowego czy cukrzycę. Chorzy z ataksją Friedreicha nie mają wystarczającej ilości frataksyny - białka, które bierze udział w regulacji metabolizmu żelaza w mitochondriach. W rezultacie komórka gromadzi żelazo, co przyczynia się do wytwarzania toksycznych form tlenu, uszkadzających komórki mózgu, rdzenia kręgowego oraz nerwów serca czy trzustki. Jest to wyniszczająca choroba, która ze względu na nasilenie objawów zazwyczaj kończy się śmiercią we wczesnej dorosłości (EMA 2018).

Przy wyborze komparatora dla omaweloksolonu we wnioskowanym wskazaniu wzięto pod uwagę treść wytycznych dotyczących leczenia ataksji Friedreicha, zgodnie z którymi obecnie stosowana jest jedynie terapia objawowa oraz praktykę kliniczną (ERN-RND 2019, CMG 2022, Silva 2019). Na podstawie przytoczonych faktów stwierdzono, że **placebo dodane do terapii standardowej (rozumianej jako naturalny przebieg choroby i stosowanie leczenia objawowego) stanowi jedyny adekwatny komparator dla omaweloksolonu w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia w warunkach polskich.**

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie APD Skyclarys.

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opisu obszarów zdefiniowanych w ramach PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie (APD Skyclarys). Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa omaweloksolonu (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli i młodzież od 16 roku życia z ataksją Friedreicha
Interwencja (I)	Omaweloksolon (Skyclarys®) w terapii dodanej do leczenia standardowego (ang. <i>Standard of Care, SoC</i>)
Komparatory (C)	Placebo w terapii dodanej do leczenia standardowego (SoC)
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena mFARS - pierwszorzędowy punkt końcowy; • ocena PGIC, CGIC, 9-HPT, T25-FW; • częstość upadków; • ocena według zwalidowanego dla ataksji Friedreicha kwestionariusza ADL (FA-ADL); • praca maksymalna w teście wysiłkowym; <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poważne zdarzenia niepożądane (łącznie i poszczególne); • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • zdarzenia niepożądane (łącznie i poszczególne); • parametry laboratoryjne.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną; • opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA; • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

9-HPT - test 9 dołkowy (ang. *9-hole peg test*); CGIC - ogólna ocena zmiany w opinii klinicysty (ang. *Clinician Global Impression of Change*); FA-ADL - ocena wykonywania czynności życia codziennego - test zwalidowany dla ataksji Friedreicha (ang. *Friedreich's Ataxia - validated Activities of Daily Living*); mFARS - zmodyfikowana skala oceny ataksji Friedreicha (ang. *modified Friedreich's Ataxia Rating Scale*); PGIC - ogólna ocena zmiany w opinii pacjenta (ang. *Patient Global Impression of Change*); SoC - leczenia standardowe (ang. *standard of care*); T25-FW - test chodu na dystans 25 stóp (ang. *25-foot walk test*).

2.1 Dane epidemiologiczne

Ataksja Friedreicha jest najbardziej powszechnym rodzajem ataksji dziedzicznych recesywnie. Stanowi około 50% przypadków wszystkich ataksji, z czego blisko 75% chorych jest w wieku poniżej 25 lat. Omawiana choroba najczęściej zaczyna się ujawniać w wieku 8-15 lat (Aranca 2016, Williams 2023).

Globalna częstość występowania ataksji Friedreicha według większości dostępnych doniesień jest szacowana na 1 na 40 000 przypadków (Williams 2023). Choroba ta najczęściej dotyka osoby należące do rasy kaukaskiej (Vankan 2013). Szacuje się, że częstość występowania FA u osób rasy kaukaskiej wynosi od 1/20 000 do 1/50 000 (ORPHA FA). Najczęściej występuje w Europie, na Bliskim Wschodzie, Azji Południowej i Afryce Północnej (Yilmaz 2006,

Houshmand 2006). W Stanach Zjednoczonych na FA choruje 1 na 50 000 osób i występuje ona najczęściej u osób pochodzenia zachodnioeuropejskiego (Zhu 2002). Według rejestru FARA w USA żyje 4 000 chorych na FA, a na świecie 15 000. FA to choroba autosomalna recesywna – a więc częstość jej występowania jest jednakowa zarówno w populacji mężczyzn jak i kobiet (Williams 2023). Z uwagi na to, iż jest to choroba genetyczna, należy uwzględnić występowanie charakterystycznej dla niej mutacji genowej (ERN-RND 2019). Na podstawie badań, dotyczących oceny częstości występowania mutacji genu *FXN* w populacji 178 zdrowych pacjentów z Niemiec oszacowano, że odsetek nosicieli wynosił 1:60 - 1:90 (Epplen 1997, Delatycki 2000). Przedstawione szacunki są zgodne z wynikami innego badania, w którym odsetek występowania mutacji w genie *FXN* w populacji kaukaskiej wynosił 1:85 (Cossee 1997).

Zgodnie z danymi raportowanymi dla Czech, rozpowszechnienie ataksji Friedreicha w tym kraju wynosi 1 na 30 000 osób, co w przeliczeniu na populację czeską daje 353 chorych. Zgodnie z danymi pochodzącymi z największego czeskiego szpitala - cz. *Fakultni nemocnice v Motole*, znajdującego się w Pradze, na podstawie diagnostyki genetycznej, zidentyfikowano 54 chorych z ataksją Friedreicha (Vyhnálková 2019). Co wskazuje na wykrywalność ok. 15,30%. Jak nadmieniają autorzy publikacji Vyhnálková 2019 choroba ta jest prawdopodobnie nadal niedostatecznie diagnozowana (Populationof 2024).

W 2022 roku opublikowano przegląd systematyczny Buesch 2022, którego celem była ocena rozpowszechnienia ataksji Friedreicha. W analizie uwzględniono 22 badania. 15 z włączonych badań, dotyczyło oszacowania rozpowszechnienia FA w oparciu jedynie o diagnozę kliniczną. Najwyższe wskaźniki rozpowszechnienia odnotowano w dwóch badaniach przeprowadzonych w różnych miastach w Hiszpanii (4,7 oraz 3,83/100 000 osób). Z kolei najniższy w Guamie (0,0/100 000 osób). Szczegółowe wyniki, uzyskane w każdej z włączonych publikacji zestawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Rozpowszechnienie ataksji Friedreicha w oparciu o poszczególne badania epidemiologiczne (Buesch 2022).

Publikacja	Kraj	Metoda diagnostyczna	Rozpowszechnienie na 100 tys. osób
Juvonen 2022	Finlandia	Kliniczna i molekularna	0,10
Zortea 2004	Włochy	Kliniczna i molekularna	0,59
Erichsen 2009	Norwegia	Kliniczna i genetyczna	0,15
Coutinho 2013	Portugalia	Kliniczna i/lub molekularna	1,00
Koutsis 2014	Grecja	Kliniczna i/lub molekularna	0,87
Wedding 2015	Norwegia	Kliniczna i molekularna/genetyczna	0,52 ^a ; 0,57 ^b
Fussiger 2019	Brazylia	Kliniczna i molekularna	0,20
Chen 1968	Guam (USA)	Kliniczna	0,00
Gudmundsson 1969	Islandia	Nie podano	1,07
Skre 1975	Norwegia	Kliniczna	0,97
Winter 1981	Wielka Brytania	Kliniczna	0,92; 1,84; 2,3
Romeo 1983	Włochy	Kliniczna	n/a
Pinessi 1984	Włochy	Nie podano	1,27
Lucci 1984	Włochy	Kliniczna	1,42

Publikacja	Kraj	Metoda diagnostyczna	Rozpowszechnienie na 100 tys. osób
Romeo 1984	Włochy	Nie podano ^c	1,100
Sridharan 1985	Libia	Kliniczna	0,39
Brignolio 1986	Włochy	Kliniczna	0,99
Leone 1990	Włochy	Kliniczna	1,22
Polo 1991	Hiszpania	Kliniczna	4,71
Filla 1992	Włochy	Kliniczna	2,1
Lopez-Arlandis 1995 ^b	Hiszpania	Kliniczna	3,83
Salman 2013	Kanada	Kliniczna	2,60

^a Rozpowszechnienie wśród etnicznych Norwegów; rozpowszechnienie w całej populacji Norwegów; ^b ocena przeprowadzona jedynie w populacji dziecięcej; ^c nie podano, ponieważ badanie przeprowadzono przed dostępnością diagnostyki molekularnej.

W 7 włączonych badaniach raportowano rozpowszechnienie FA w oparciu o dane kliniczne oraz diagnostykę molekularną w latach 1994-2017 w wybranych krajach europejskich: Finlandii, Włoszech, Norwegii, Grecji i Portugalii, a także pozaeuropejskich tj. w Brazylii. Oszacowane rozpowszechnienie tej choroby w większości wypadków było na poziomie <1/100 000 osób z wyjątkiem Portugalii, w której wynosiło 1/100 000 osób (Coutinho 2013). Najniższy wskaźnik, dotyczący rozpowszechnienia FA odnotowano w Finlandii (0,10/100 000 osób, Juvonen 2002). W dwóch norweskich badaniach dla raportowanego wskaźnika podano odchylenia (Wedding 2015, Winter 1981). Na podstawie danych pochodzących z krajów z dostępnymi informacjami na temat rozpowszechnienia ataksji Friedreicha rozpoznanej jednocześnie w oparciu o diagnostykę kliniczną jak i molekularną tj. Finlandii, regionu Padwa we Włoszech, Płd.-Wsch. Norwegii, Norwegii, Grecji, Portugalii oraz Płd.-Wsch. części Brazylii autorzy przeglądu Buesch 2022 oszacowali średnie rozpowszechnienie ataksji Friedreicha na 0,5 na 100 tys. mieszkańców. Na podstawie uwzględnionych współczynników rozpowszechnienia oraz liczebności danej populacji oszacowano liczbę chorych z ataksją Friedreicha. Uwzględniając fakt, iż Brazylia wyróżnia się na tle innych krajów, ponieważ nie jest krajem europejskim oraz dane pochodzące z Płd.-Wsch. Norwegii są jedynie danymi częściowymi już uwzględnionymi w ramach współczynnika rozpowszechnienia raportowanego dla całej populacji Norweskiej, postanowiono o nieuwzględnieniu tych krajów w ramach przyjmowanej do dalszych obliczeń średniej. Kolejny z wariantów analizy zakłada ponadto dodatkowe wykluczenie danych włoskich z dalszych analiz (ze względu na współczynnik rozpowszechnienia FA raportowany jedynie dla regionu Padwy). Powyższa operacja ma na celu podniesienie wiarygodności danych.

Tab. 3. Oszacowanie średniego rozpowszechnienie ataksji Friedreicha (Buesch 2022).

Kraj	Region	Rozpowszechnienie na 100 tys.	Liczebność populacji	N osób z FA
Finlandia	Cały kraj	0,10	5 563 970	6
Włochy	Padwa	0,59	2 700 000	16
Norwegia	Płd.-Wsch.	0,15	2 974 400	4
Norwegia	Cały kraj	0,53	5 408 000	29
Grecja	Cały kraj	0,87	10 394 055	90
Portugalia	Cały kraj	1,00	10 467 366	105
Brazylia	Płd.-Wsch.	0,20	29 644 948	59
Średnia bez Brazylii i Norwegii Płd.-Wsch.		0,62		
Średnia bez Brazylii, Norwegii Płd.-Wsch., Włoch		0,62		

Zauważalne jest jednak wyraźne zróżnicowanie współczynników rozpowszechnienia pomiędzy poszczególnymi krajami/regionami, co jak sugeruje autor publikacji Vankan 2013 może być związane z częstością występowania haplotypu R1b w danej populacji. W celu ustalenia wpływu obecności haplotypu R1b na częstość występowania ataksji Friedreicha, w pierwszej kolejności poszukiwano danych dotyczących odsetka osób z haplotypem R1b w danym regionie/kraju, który uwzględniono w oszacowaniach rozpowszechnienia FA w publikacji Buesch 2022. Następnie oszacowano liczbę osób z haplotypem R1b w danym kraju/regionie (EUPEDIA).

Tab. 4. Oszacowanie średniej częstości występowania haplotypu R1b.

Kraj	Region	% R1b	Liczebność populacji	N osób z R1b
Finlandia	Cały kraj	3,5	5 563 970	194 739
Włochy	Padwa	49,5	2 700 000	1 336 500
Norwegia	Płd.-Wsch.	32,0	2 974 400	951 808
Norwegia	Cały kraj	32,0	5 408 000	1 730 560
Grecja	Cały kraj	15,5	10 394 055	1 611 079
Portugalia	Cały kraj	56,0	10 467 366	5 861 725
Brazylia	Płd.-Wsch.	61,0*	29 644 948	26 828 678
Średnia bez Brazylii i Norwegii Płd.-Wsch.		31,3		
Średnia bez Brazylii, Norwegii Płd.-Wsch., Włoch		26,8		

* Z uwagi na brak dostępnych danych przyjęto średnią wartość raportowaną dla Sao Paulo - największego miasta Brazylii Płd.-Wsch. (Francez 2012).

W kolejnym kroku obliczono, jaki odsetek chorych z haplotypem R1b choruje na ataksję Friedreicha.

Tab. 5. Oszacowanie odsetka chorych z haplotypem R1b oraz ataksją Friedreicha.

Kraj	Region	N osób z FA	N osób z R1b	FRDA/R1b, %
Finlandia	Cały kraj	6	194 739	0,0029%
Włochy	Padwa	16	1 336 500	0,0012%
Norwegia	Płd.-Wsch.	4	951 808	0,0005%
Norwegia	Cały kraj	29	1 730 560	0,0016%
Grecja	Cały kraj	90	1 611 079	0,0056%
Portugalia	Cały kraj	105	5 861 725	0,0018%
Brazylia	Płd.-Wsch.	59	26 828 678	0,0003%
Średnia bez Brazylii i Norwegii Płd.-Wsch.				0,0026%
Średnia bez Brazylii, Norwegii Płd.-Wsch., Włoch				0,0030%

Następnie zidentyfikowano 2 współczynniki rozpowszechnienia haplotypu R1b odnoszące się do populacji polskiej - jeden raportowany w tej samej publikacji co wszystkie współczynniki dla analizowanych krajów europejskich (EUPEDIA) oraz drugi raportowany w nowszej publikacji dedykowanej populacji polskiej (Grochowalski 2020). W kolejnym kroku oszacowano liczebność populacji docelowej w kilku wariantach zestawionych w poniższej tabeli. W celu oszacowania średniego rozpowszechnienia w PL posłużono się proporcją uwzględniającą średnie rozpowszechnienie FA oraz średni % R1b dla wybranych krajów europejskich.

Tab. 6. Oszacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Kraj	Liczebność populacji	% R1b	N osób z R1b w PL	Średni % R1b z krajów europejskich	Średnie rozpowszechnienie z krajów UE	Rozpowszechnienie na 100 tys. w PL	N osób z FA skorygowane o R1b
Wariant nieuwzględniający danych dotyczących Brazylii i Norwegii Płd.-Wsch							
PL (EUPEDIA)	37 770 000	12,50	4 721 250	31,3	0,62	0,25	124
PL (Grochowalski 2020)	37 770 000	14,09	5 321 793	31,3	0,62	0,28	139
Wariant nieuwzględniający danych dotyczących Brazylii, Norwegii Płd.-Wsch i Włoch							
PL (EUPEDIA)	37 770 000	12,50	4 721 250	26,8	0,62	0,29	141
PL (Grochowalski 2020)	37 770 000	14,09	5 321 793	26,8	0,62	0,33	158

Wychodząc z rozpowszechnienia ataksji Friedreicha w wybranych krajach europejskich, a następnie uwzględniając korelację FA z obecnością haplotypu R1b i w ostateczności przekładając to na warunki Polskie oszacowano, że liczba chorych na ataksję Friedreicha w naszym kraju waha się najprawdopodobniej od 124 do 158.

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Omaweloksolon (Skyclarys®) nie jest aktualnie refundowany w Polsce w leczeniu ataksji Friedreicha. Nie ma również refundowanych innych leków dedykowanych omawianej chorobie (Obwieszczenie MZ).

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 Kryteria włączenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie omaweloksolonu oraz wybranego komparatora. Włączono badania spełniające ściśle zdefiniowane kryteria włączenia.

Populacja:

- dorośli i młodzież od 16 roku życia z ataksją Friedreicha²;

Interwencja:

- omaweloksolon (Skyclarys®) w terapii dodanej do leczenia standardowego (ang. *Standard of Care, SoC*)

Komparatory:

- placebo w terapii dodanej do leczenia standardowego (SoC);

Punkty końcowe:

Ocena skuteczności:

- ocena mFARS (zmodyfikowana skala oceny ataksji Friedreicha, ang. *modified Friedreich's Ataxia Rating Scale*);
- ocena według PGIC (ogólna ocena zmiany w opinii pacjenta, ang. *Patient Global Impression of Change*), CGIC (ogólna ocena zmiany w opinii klinicysty, ang. *Clinician Global Impression of Change*), 9-HPT (test 9 dołkowy, ang. *9-hole peg test*), T25-FW (test chodu na dystans 25 stóp, ang. *timed 25-foot walk test*);
- częstość upadków;
- ocena według zwalidowanego dla FA kwestionariusza ADL (ang. *Activities of Daily Living*);
- praca maksymalna w teście wysiłkowym;

Ocena bezpieczeństwa:

- poważne zdarzenia niepożądane (łącznie i poszczególne);
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane (łącznie i poszczególne);
- parametry laboratoryjne.

² W przypadku braku wyników w tak specyficznym zawężonej populacji chorych, rozszerzono kryteria włączenia o populację chorych z ataksją Friedreicha (bez względu na wiek).

Rodzaje badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- randomizowane,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano omaeloksolonu w analizowanej populacji chorych (dorośli i młodzież od 16 roku życia z ataksją Friedreicha). Ponadto nie wprowadzono żadnych kryteriów ograniczających ze względu na typ komparatora lub jego brak.

Poszukiwano badań/opracowań wtórnych, wykazujących cechy przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowane pytanie kliniczne, przeszukiwanie prowadzone niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo omaeloksolonu w analizowanej populacji chorych, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych a nie pełnotekstowej publikacji,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania przeprowadzone w populacji zdrowych ochotników;
- brak publikacji pełnotekstowej;
- brak cech przeglądu systematycznego (m.in. brak informacji o przeszukiwanych bazach danych albo przeszukiwanie co najwyżej 1 bazy danych).

3.2 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 3 czerwca 2024 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie

odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) - Tab. 7, Tab. 8, Tab. 9 i

Tab. 10. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Zastosowane strategie wyszukiwania ograniczały się jedynie do uwzględnienia nazwy choroby i analizowanej substancji czynnej. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących obecności i rodzaju komparatora, punktów końcowych oraz języka publikacji.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano randomizowanych kontrolowanych badań pierwotnych i opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo omaweloksolonu (OMAW) w porównaniu z placebo oraz badań oceniających efektywność praktyczną omaweloksolonu w analizowanej populacji chorych zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa omaweloksolonu w leczeniu ataksji Friedreicha w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 03.06.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"Friedreich Ataxia" [MeSH Terms]	2 845
#2	"Friedreich Ataxia"	3 268
#3	„Friedreich’s Ataxia”	2 329
#4	"Friedreich's Disease" OR "Friedreich Disease"	227
#5	"Friedreich's Syndrome" OR "Friedreich Syndrome"	515
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	4 069
#7	omaveloxolone [Supplementary Concept] OR omaveloxolone	71
#8	"RTA 408" OR "RTA-408"	37
#9	Skyclarys	5
#10	#7 OR #8 OR #9	82
#11	#6 AND #10	29

Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa omaweloksolonu w leczeniu ataksji Friedreicha w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 03.06.2024 r..

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'friedreich ataxia'/exp OR 'friedreich ataxia'	5 671
#2	'friedreichs ataxia'	28
#3	'friedreich disease'/exp OR 'friedreich disease'	5 500
#4	'friedreichs disease'	0
#5	'friedreichs syndrome'	0
#6	'friedreich syndrome'	2
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	5 692
#8	'omaveloxolone'/exp OR 'omaveloxolone'	183
#9	'rta 408'/exp OR 'rta 408'	182
#10	'rta-408'/exp OR 'rta-408'	182

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#11	skyclarys	13
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	188
#13	#7 AND #12	66
#14	#13 AND [embase]/lim	65

Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa omaweloksolonu w ataksji Friedreicha w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 03.06.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Friedreich Ataxia] explode all trees	96
#2	'Friedreich Ataxia' OR 'Friedreich's Ataxia'	175
#3	'Friedreich disease' OR 'Friedreich's disease'	83
#4	'Friedreich's Syndrome' OR 'Friedreich Syndrome'	18
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	177
#6	omaveloxolone	12
#7	'RTA 408' OR 'RTA-408'	10
#8	Skyclarys	0
#9	#6 OR #7 OR #8	21
#10	#5 AND #9	8

Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa omaweloksolonu w leczeniu ataksji Friedreicha w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 03.06.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Friedreich Ataxia OR Friedreich's Ataxia	6
#2	Friedreich disease OR Friedreich's disease	0
#3	Friedreich's Syndrome OR Friedreich Syndrome	0
#4	#1 OR #2 OR #3	6
#5	omaveloxolone	0
#6	RTA 408 OR RTA-408	0
#7	Skyclarys	0
#8	#5 OR #6 OR #7	0
#9	#4 AND #8	0

3.3 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (osiągnięto pełną zgodność między analitykami). Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

3.4 Źródła danych

Przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz dla omaweloksolonu:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 3 czerwca 2024 r.;
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 3 czerwca 2024 r.;
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 3 czerwca 2024 r.;
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 3 czerwca 2024 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Dnia 3 czerwca 2024 r. przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

3.5 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne, takie jak iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD).

Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH w indeksie dolnym podano horyzont czasowy obserwacji.

Dla powyższych miar wyznaczono również 95% przedziały ufności [95%CI].

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 365. Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.4.

3.6 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przed dwóch analityków (■■■■).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniano przy użyciu COCHRANE (Higgins 2011), patrz aneks 1.1.

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 15.7 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych randomizowanych badań klinicznych.

3.7 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (■■■■) przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (■■■■) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- methodology of the study,
- characteristics of the study population,
- health outcomes (effectiveness),
- adverse events.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa omaweloksolonu (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16. roku życia w porównaniu z placebo dodanego do terapii standardowej przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z data odcięcia 3 czerwca 2024 r.

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania omaweloksolonu w analizowanym wskazaniu (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia), posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury. Pod uwagę brano jedynie publikacje w języku polskim lub angielskim. W przypadku braku wyników w tak specyficznym zawężonej populacji chorych, rozszerzono kryteria włączenia o populację chorych z ataksją Friedreicha (bez względu na wiek).

Strategię wyszukiwania badań (bez podziału na badania pierwotne i wtórne) przedstawiono w rozdziale 3.2.

Do dnia 03.06.2024 r. zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne, w których zawarto m.in. badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo omaweloksolonu w porównaniu z placebo, stosowanymi w leczeniu pacjentów w wieku 16-40 lat z ataksją Friedreicha, zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia i wykluczenia (patrz rozdz. 3.1 i 3.1.2). Odnalezione opracowanie wtórne Jain 2022 zostało włączone do niniejszego raportu.

Diagram wg QUROM/PRISMA przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych) przedstawiono w rozdziale 4.2.

Listę włączonych i wykluczonych opracowań wtórnych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 15.5 i 15.6.

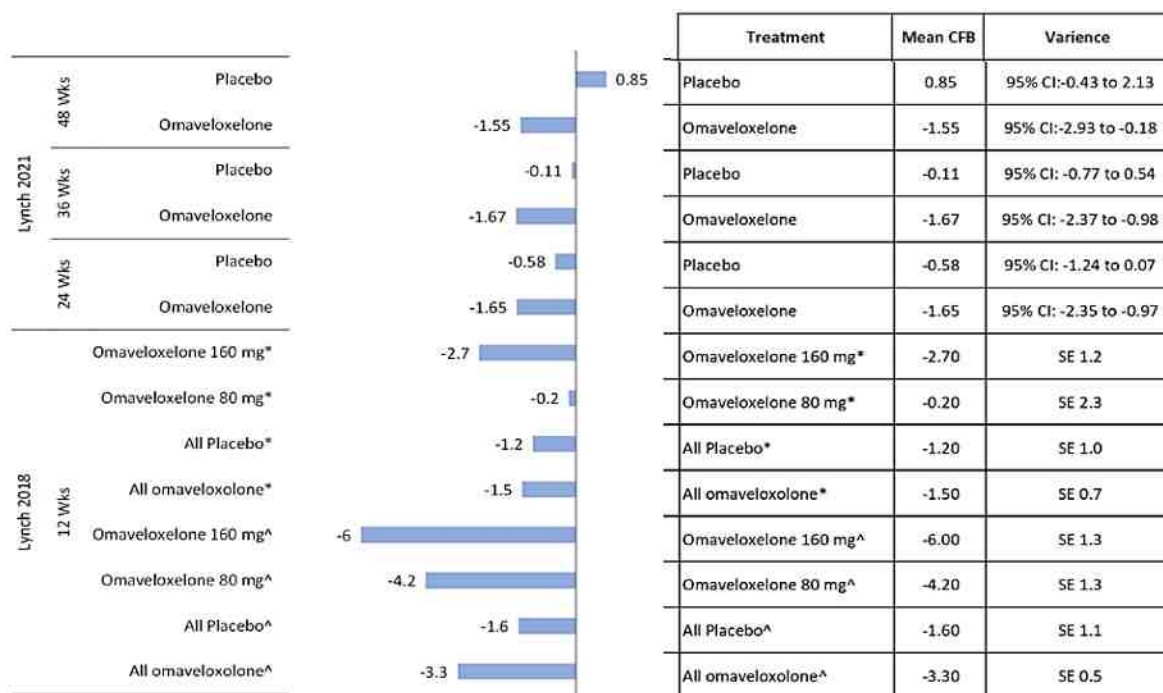
4.1.1 Jain 2022

Publikacja Jain 2022 to przegląd systematyczny, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa interwencji terapeutycznych stosowanych w terapii ataksji Friedreicha. W związku z powyższym, autorzy publikacji Jain 2022 przeprowadzili przegląd systematyczny literatury, zgodnie z wymogami *the Cochrane Handbook and the Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz tymi zawartymi w 27-elementowej liście PRISMA. Przeszukiwania w bazach Medline, Embase i *the Cochrane Library* przeprowadzono 16 lipca 2021 r. Dodatkowo przejrzano także doniesienia konferencyjne z ostatnich 3 lat (2019-2021) na stronach wybranych towarzystw i organizacji oraz rejestry badań klinicznych (*clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Register* i rejestr badań klinicznych WHO (WHO-ICTRP)). Poszukiwano badań: RCT, prospektywnych nierandomizowanych oraz badań obserwacyjnych (prospektywnych/retrospektywnych lub opisów przypadków), oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii farmakologicznych stosowanych w leczeniu klinicznie potwierdzonej ataksji Friedreicha, niezależnie od stopnia ciężkości choroby, płci czy wieku chorego. Nie wprowadzono ograniczenia ze względu na rodzaj komparatora czy język publikacji.

Do przeglądu włączono 32 publikacje, dotyczące 28 badań: 22 RCTs, 5 badań o charakterze otwartym, 2 badania jednoramienne, 2 badania obserwacyjne i 1 badanie typu *cross-over*. Spośród włączonych badań 3 publikacje dotyczyły stosowania omweloksolonu w porównaniu do placebo (badanie MOXle) i zostały włączone w części głównej niniejszego raportu.

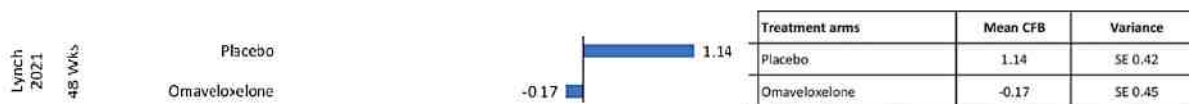
W ramach analizy skuteczności w badaniu Jain 2022 oceniano m.in. zmianę wyniku mFARS w badaniu MOXle Część 1 (skupiającym się na doborze odpowiedniej dawki omweloksolonu) - Lynch 2018 oraz w badaniu MOXle Część 2 (porównującym stosowanie omweloksolonu w dawce 150 mg vs placebo - Lynch 2021). Raportowane na Ryc. 1 i Ryc. 2 wyniki dotyczące drugiego badania MOXle były spójne z tymi przedstawionymi w dalszej części niniejszego raportu. Autorzy przeglądu nadmieniają, że zgodnie z ich analizą leczenie omweloksolonem przełożyło się na lepsze wyniki w porównaniu z placebo w przebiegu 48-tygodniowego okresu obserwacji.

Ryc. 1. Zmiana wyniku mFARS w poszczególnych publikacjach dotyczących badania MOXle, uwzględnionego w ramach przeglądu systematycznego Jain 2022.



* Chorzy ze stopą wydrążoną tj. *pes cavus*; ^ chorzy bez statusu *pes cavus*.

Ryc. 2. Zmiana wyniku FA-ADL w poszczególnych publikacjach dotyczących badania MOXle, uwzględnionego w ramach przeglądu systematycznego Jain 2022.



W przypadku analizy bezpieczeństwa, w przeglądzie Jain 2022 autorzy wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, występujących podczas stosowania omweloksolonu, deferipronu i reweratrolu wymieniają wahania: parametrów z krwi, parametrów nerkowych i laboratoryjnych związanych z wątrobą tj. wzrost poziomu ALT i AST, zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy, spadek poziomu krwinek białych czy chromaturię.

Podsumowując, zgodnie z wnioskami autorów publikacji Jain 2022, stosowanie omaweloksolonu w dawce 2,5-300 mg/dzień wiąże się z istotną statystycznie większą poprawą wyniku mFARS oraz FA-ADL (w 48. tygodniu terapii w odniesieniu do stanu początkowego) w porównaniu ze stosowaniem placebo – warto nadmienić, iż w grupie placebo doszło do pogorszenia stanu zdrowia chorych zgodnie z wynikiem mFARS.

4.1.2 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny włączonego przeglądu systematycznego zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane badanie wtórne oceniono między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,
- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

Jakość opracowania Jain 2022 oceniono jako niską z uwagi na jeden słaby punkt w zakresie domeny krytycznej (brak listy badań wykluczonych) oraz 3 niekrytyczne słabości, dotyczące braku wyjaśnienia kryteriów wyboru typów badań klinicznych, brak informacji o powtórzeniu ekstrakcji danych, a także braku informacji o źródłach finansowania badań włączonych do przeglądu. Ponadto nie zidentyfikowano informacji o zarejestrowaniu protokołu, dotyczącego badania oraz o tym, czy autorzy przeszukali listę referencji włączonych badań.

Szczegółową ocenę jakości włączonego badania wtórnego przedstawia poniższa tabela.

Tab. 11. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Jain 2022
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	Tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	Częściowo tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	Częściowo tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	Tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	Nie
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	Nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	Tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	Tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	Nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy

Ocena jakości badań wtórnych	Jain 2022
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	Tak
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	Tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	Tak
Ogólna ocena	Niska

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo omaweloksolonu w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia w porównaniu do placebo dodanego do terapii standardowej.

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych przedstawiono poniżej (Ryc. 3).

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania omaweloksolonu, odnaleziono 1 badanie RCT bezpośrednio porównujące stosowanie analizowanej interwencji z placebo (tj. terapią standardową) w leczeniu chorych w wieku od 16. do 40. roku życia z ataksją Friedreicha. **Badanie MOXle zostało włączone do niniejszego raportu.** Badanie MOXle było cyklem 2 badań, pierwsze z nich dotyczyło jedynie dostosowywania odpowiedniej dawki omaweloksolonu. Z uwagi na powyższe w niniejszym raporcie analizie poddano jedynie wyniki 2 badania z cyklu MOXle.

Do niniejszego raportu włączono również wyniki przedłużonej obserwacji w badaniu MOXle - badanie OLE.

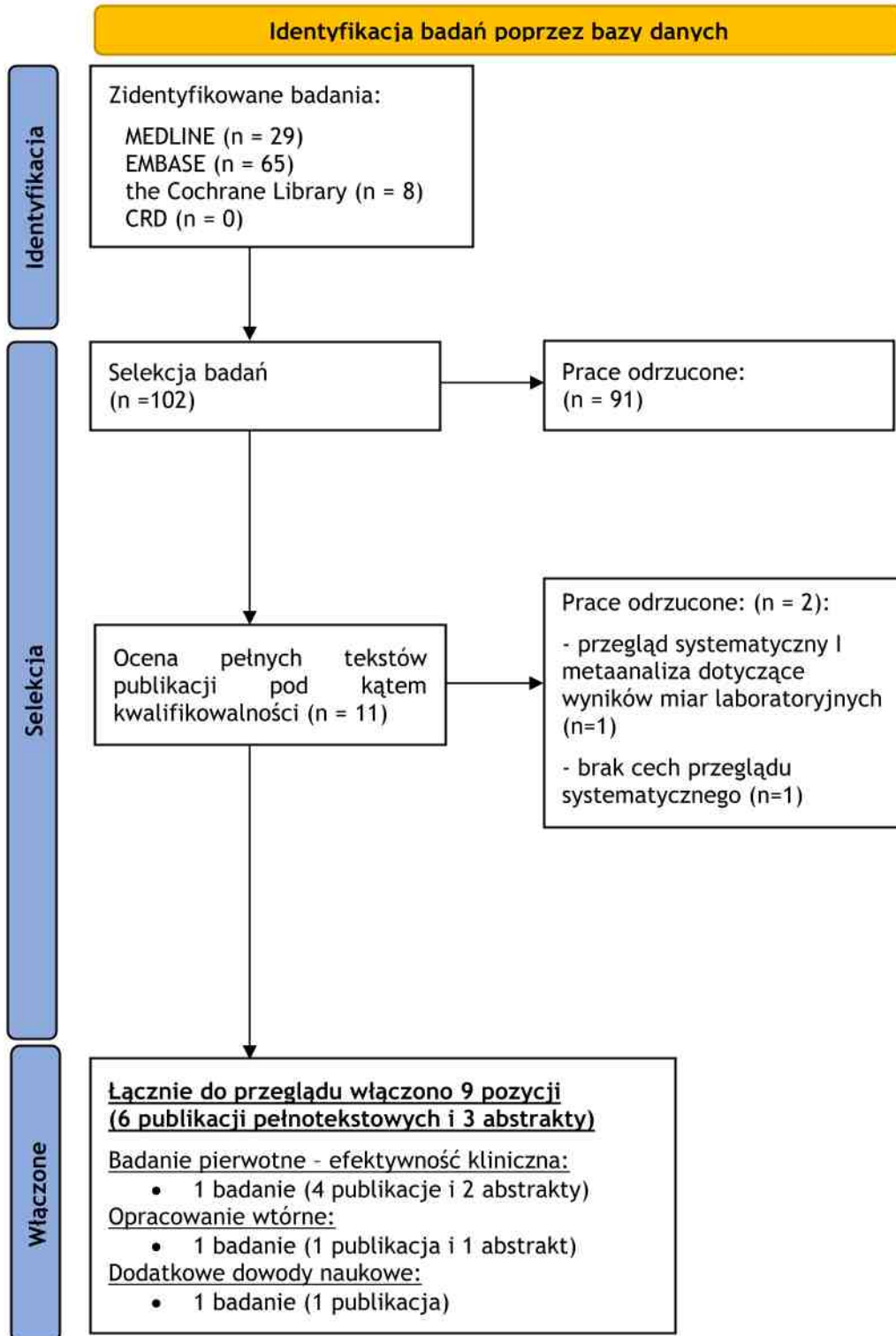
Zidentyfikowano ponadto 1 badanie, w którym autorzy zestawili wyniki uzyskane w badaniu OLE z wynikami badania, dotyczącego naturalnego przebiegu choroby u pacjentów z ataksją Friedreicha. **Badanie Lynch 2024 zostało włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych.**

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 15.5.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 15.6.

Ryc. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla omaweloksolonu w analizowanym wskazaniu (diagram QUOROM/PRISMA).



4.2.1 Metody badań randomizowanych

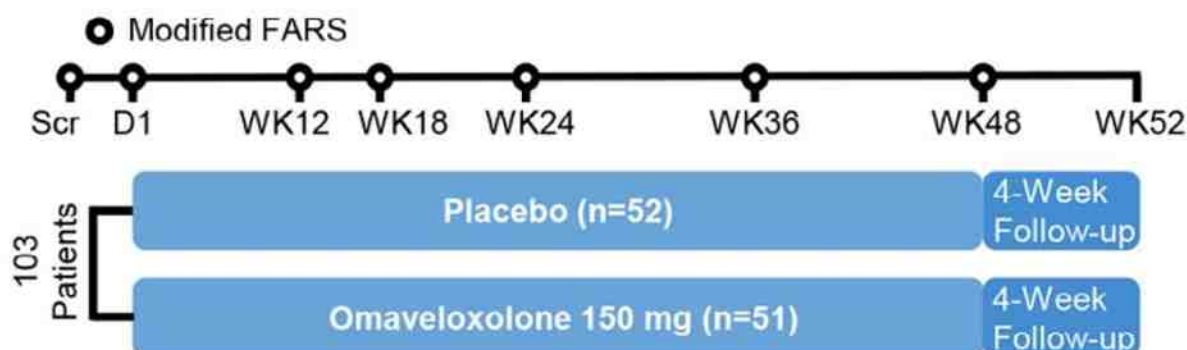
Cykl badań MOXle składał się z dwóch, wielośrodkowych, podwójnie zaślepionych, randomizowanych badań klinicznych fazy II z grupą kontrolną w postaci placebo (MOXie Part 1 i MOXie Part 2).

Trwające 12 tygodni, pierwsze badanie z cyklu MOXle skupiało się na określeniu optymalnej (dla indukcji pomiarów farmakodynamicznych Nrf2) dawki omaweloksolonu (szczegółowy opis metodyki MOXie Part 1 przedstawiono w aneksie 15.1). Drugie badanie z cyklu dotyczyło z kolei oceny skuteczności i bezpieczeństwa omaweloksolonu w dawce 150 mg/d., a w szczególności jego wpływu na funkcje neurologiczne po 48. tygodniach leczenia chorych z ataksją Friedreicha. W obydwu badaniach grupę kontrolną stanowili chorzy z ataksją Friedreicha przyjmujący placebo.

Z uwagi na fakt, iż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Skyclarys), omaweloksolon należy stosować w dawce 150 mg/d., wyniki skuteczności i bezpieczeństwa omaweloksolonu w populacji dorosłych i młodzieży od 16 roku z ataksją Friedreicha oparto na drugim badaniu z cyklu MOXle (MOXie part 2), które w celu uproszczenia w dalszej części raportu będzie określane jako „MOXle”.

Badanie MOXle skupiało się na ocenie skuteczności i bezpieczeństwa omaweloksolonu przyjmowanego w dawce 150 mg/d. w populacji chorych w wieku od 16. do 40. roku życia z ataksją Friedreicha. Pacjentów rekrutowano od 20 października 2017 r. do 5 listopada 2018 r. Kryteria włączenia spełniało 103 chorych, których poddano randomizacji do odpowiednich grup (51 do grupy omaweloksolonu i 52 do grupy placebo). 82 chorych zostało uwzględnionych w ramach oceny w populacji FAS (ang. *full analysis set*) - 40 chorych zostało zakwalifikowanych do grupy omaweloksolonu, a 42 do grupy placebo. Po zakończeniu procesu randomizacji chorzy przyjmowali przypisany im lek przed 48 tygodni. Oceny funkcji neurologicznych (mFARS) oraz testy wysiłkowe przeprowadzono w trakcie badań przesiewowych oraz w 4., 12., 18., 24, 36. i 48. tygodniu terapii (patrz Ryc. 4).

Ryc. 4. Schemat przebiegu badania MOXle.



Do innych parametrów ocenianych podczas badania przesiewowego lub raz na 12 tygodni należą ogólna ocena zmiany w opinii pacjenta (ang. *Patient Global Impression of Change*, PGIC), w ocenie klinicysty (ang. *Clinician Global Impression of Change*, CGIC). Testy 9-HPT, T25-FW oraz ocenę czynności codziennych według kwestionariusza FA-ADL (ang. *Friedreich's Ataxia - Activities of Daily Living*) przeprowadzano podczas badania przesiewowego oraz co 24 tygodnie. Rutynowe badania laboratoryjne wykonywano podczas wszystkich

zaplanowanych wizyt i analizowano w laboratorium centralnym. Wizyta dotycząca oceny bezpieczeństwa odbyła się w 52. tygodniu od rozpoczęcia terapii tj. 4 tygodnie po jej zakończeniu. Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji FAS (ang. *full analysis set*), obejmującej chorych poddanych randomizacji oraz bez stopy wydrążonej (łac. *pes cavus*), u których dostępna była co najmniej 1 ocena następująca po badaniu przesiewowym. Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniono również w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (ang. *all randomized patients*, ARP). Bezpieczeństwo również oceniano w populacji ARP.

W analizach dotyczących pierwszorzędowego punktu końcowego stosowano modele mieszane pomiarów powtórzonych (ang. *mixed models repeated measure*, MMRM). Dodatkowo *post hoc* przeprowadzono analizę wrażliwości wykorzystując analizę wariancji ANCOVA (ang. *an analysis of covariance*), mającą na celu ocenę wpływu metodyki analiz na pierwszorzędowy punkt końcowy. Obydwie analizy uwzględniały te same zmienne tj. zmianę wyniku mFARS: w populacji FAS, w populacji chorych z kardiomiopatią w wywiadzie czy obecnością informacji na temat długości powtórzeń GAA.

Tab. 12. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz. 1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czasu trwania badania	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
OMAW vs PLA							
MOXle	wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne fazy II z grupą kontrolną w postaci placebo	równoległe	11 instytucji w USA, Europie i Australii	N=103	52 tyg. (48 tyg. leczenia + 4 tyg. obserwacji)	Chorzy w wieku 16-40 lat z ataksją Friedreicha	OMAW, N=51 PLA, N=52

Tab. 13. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
OMAW vs PLA						
MOXle	Tak	Opisane	Reata Pharmaceutical	Tak*	<i>Superiority</i> **	Tak***

* Skuteczność oceniano w populacji w populacji FAS, obejmującej chorych bez stopy wydrążonej (łac. *pes cavus*), u których dostępna była co najmniej 1 ocena następująca po badaniu przesiewowym; bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji; ** z uwagi na brak jednoznacznej informacji oraz uwzględniając cel badania, a więc ocenę skuteczności i bezpieczeństwa OMAW w populacji chorych z ataksją Friedreicha przyjęto hipotezę *non-inferiority*; ***oszacowano, że dla 80 pacjentów przedłużona analiza pozwalałaby na oszacowanie 2,0±3,5 punktowych różnic pomiędzy placebo a OMAW, w odniesieniu do stanu wyjściowego w ocenie mFARS z 85% mocą, przy założeniu 5% 2-stronnego błędu I-szego rodzaju.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania MOXle, zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona zgodnie ze skalą Jadad oraz Cochrane. Ocenę jakości włączonego do niniejszej analizy badania wg skali Jadad przedstawiono w Tab. 14. Ocenę ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane przedstawiono w Tab. 15.

Zgodnie ze skalą Jadad oceniono opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Badanie MOXle oceniono na 5/5 pkt w skali Jadad, co świadczy o jego wysokiej jakości.

Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka badania MOXle charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen.

Tab. 14. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
OMAW vs PLA					
MOXle	2*	2	1	5	IIA

* Zastosowano zcentralizowany, interaktywny system odpowiedzi internetowej (ang. *interactive web response system*, IWRS) oraz przeprowadzono stratyfikację z uwzględnieniem obecności stopy wydrążonej (łac. *pes cavus*).

Tab. 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	MOXle	Komentarz (MOXle)
Randomizacja	niskie	Właściwa randomizacja.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Zcentralizowany, interaktywny system odpowiedzi internetowej.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	Badanie podwójnie zaślepienie - sponsor, badacze i pacjenci byli zaślepieni w odniesieniu do przypisanego choremu leczeniu.
Zaślepienie oceny efektów	niskie	Zaślepienie oceny mFARS oraz innych ocenianych parametrów *
Niekompletność wyników	niskie	Żaden z pacjentów nie został utracony z obserwacji.
Selektywne raportowanie	niskie	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych przyjętych w badaniu.
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu.

* Neurologrzy, dokonujący oceny neurologicznej byli zaślepieni w odniesieniu do parametrów: PGIC, CGIC, 9-HTP, T25-FW.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do randomizowanego badania włączonego do analizy.

Tab. 16. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
MOXle	<ul style="list-style-type: none"> wyrażenie pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu; chorzy w wieku 16-40 lat z genetycznie potwierdzoną ataksją Friedreicha; wyjściowy wynik mFARS=20-80; osoby, które ukończyły test maksymalnego wysiłku na poziomym rowerze stacjonarnym (ang. <i>recumbent stationary bicycle</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> niewystarczająco kontrolowana cukrzyca; klinicznie istotna choroba serca; aktywna infekcja; istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych; inne schorzenia zakłócające wyniki badania.

mFARS - zmodyfikowana skala oceny ataksji Friedreicha (ang. *modified Friedreich's Ataxia Rating Scale*).

4.2.4 Charakterystyka populacji

Badanie MOXle dotyczyło porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania omaweloksolonu z placebo w leczeniu chorych w wieku od 16. do 40. roku życia z genetycznie potwierdzoną ataksją Friedreicha.

Do udziału w badaniu zakwalifikowano łącznie 103 pacjentów, spełniających uprzednio zdefiniowane kryteria włączenia. Średnia wieku chorych w grupie OMAW wynosiła 23,4 roku (SD=6,1), a w grupie PLA 24,1 roku (SD=7,8). Kobiety stanowiły 61% i 33% populacji odpowiednio w grupie omaweloksolonu i placebo.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych poszczególnych populacji, ocenianych w badaniu MOXle przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 17. Charakterystyka pacjentów w badaniu MOXle.

	FAS		ARP		Chorzy <i>Pes Cavus</i>	
	OMAW (N=40)	PLA (N=42)	OMAW (N=51)	PLA (N=52)	OMAW (N=10)	PLA (N=10)
Płeć żeńska, n (%)	24 (60)	14 (33)	31 (61)	17 (33)	7 (70)	3 (30)
Wiek						
Średnia, lata (SD)	24,2 (6,5)	23,6 (7,8)	23,4 (6,1)	24,1 (7,8)	19,9 (2,6)	26,0 (8,2)
Mediana, lata	23,0	21,0	22,0	21,0	20,0	27,0
<18 r. ż., n (%)	7 (18)	13 (31)	9 (18)	15 (29)	2 (20)	2 (20)
Rasa kaukaska, n (%)	40 (100)	40 (95,2)	50 (98)	50 (96,2)	9 (90)	10 (100)
mFARS, średnia (SD)	40,9 (10,4)	38,8 (11)	40,8 (10,2)	37,9 (10,8)	41,1 (9,9)	34,4 (9,3)
Praca maksymalna w teście wysiłkowym, W/kg, średnia (SD)	1,1 (0,5)	1,2 (0,6)	1,1 (0,6)	1,2 (0,6)	1,1 (0,8)	1,4 (0,7)
ADL, średnia (SD)	10,7 (4,8)	9,9 (4,8)	11,0 (4,5)	9,9 (4,7)	12,2 (3,4)	9,8 (4,4)
Wiek zachorowania, lata, średnia (SD)	15,9 (5,7)	15,1 (5,3)	14,8 (5,7)	15,3 (5,3)	10,9 (3,6)	16,4 (5,3)
Czas trwania choroby, średnia (SD)	4,8 (4,0)	4,7 (4,7)	4,7 (3,8)	4,4 (4,4)	4,6 (3,2)	3,0 (2,7)
Długość powtórzeń GAA1, średnia (SD)	739,2 (214,9)	693,8 (277,2)	736,8 (206,8)	676,2 (267,9)	736,6 (200,1)	585,6 (206,6)
Chorzy poruszający się samodzielnie, n (%)	37 (93)	39 (93)	46 (90)	49 (94)	8 (80)	10 (100)
Kardiomiopatia w wywiadzie, n (%)	19 (48)	12 (29)	25 (49)	15 (29)	6 (60)	3 (30)
Skolioza w wywiadzie, n (%)	29 (73)	32 (76)	39 (77)	37 (71)	10 (100)	5 (50)
Operacja skoliozy, n (%)	12 (30)	7 (17)	16 (31)	10 (19)	4 (40)	3 (30)
eGFR, ml/min/1,73 m ² (SD)	-	-	113,4 (14,7)	109,2 (21,7)	-	-

ADL - ocena wykonywania czynności życia codziennego (ang. *Activities of Daily Living*); ARP - wszyscy pacjenci poddani randomizacji (ang. *all randomized patients*); FAS - populacja obejmująca chorych poddanych randomizacji oraz bez stopy wydrążonej (łac. *pes cavus*), u których dostępna była co najmniej 1 ocena następująca po badaniu przesiewowym (ang. *full analysis set*); OMAW - omaweloksolon; PLA - placebo; SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu klinicznym włączonym do niniejszego opracowania.

Tab. 18. Zestawienie punktów końcowych w badaniu MOXle włączonym do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Pozostałe punkty końcowe
MOXle	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana mFARS w 48. tygodniu terapii w odniesieniu do stanu wyjściowego 	<p><u>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ogólna ocena zmiany w opinii pacjenta (ang. <i>Patient Global Impression of Change</i>, PGIC); ogólna ocena zmiany w opinii klinicysty (ang. <i>Clinician Global Impression of Change</i>, CGIC); test chodu na dystans 25 stóp (ang. <i>25-foot walk test</i>, 9- HPT); test 9 dołkowy (ang. <i>9-hole peg test</i>, 9-HPT), T25-FW (ang. <i>timed 25-foot walk test</i>); częstość upadków; praca maksymalna w teście wysiłkowym; ocena wykonywania czynności życia codziennego - test zwalidowany dla ataksji Friedreicha (ang. <i>Friedreich's Ataxia - validated Activities of Daily Living</i>, FA-ADL). <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> objawy ogólne; elektrokardiogramy; ocena bezpieczeństwa w tym ocena częstości i ciężkości zdarzeń niepożądanych.

mFARS - zmodyfikowana skala oceny ataksji Friedreicha (ang. *modified Friedreich's Ataxia Rating Scale*).

Opisy poszczególnych skal przedstawiono w dedykowanych im rozdziałach z wynikami skuteczności.

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia

W trakcie 52 -tygodniowego okresu obserwacji badanie MOXle przerwało 12% w grupie omaweloksolonu vs 2% chorych w grupie placebo. Istotnie statystycznie większy, w zakresie parametru bezwzględnego, odsetek chorych przerwał udział w badaniu w grupie omaweloksolonu (OR=6,80 [95%CI: 0,79, 58,65], p=ns; RD=0,10 [95%CI: 0,002, 0,19], p=0,04; NNH_{52 tyg.}=10 [95%CI: 5; 410]).

Z kolei leczenie w badaniu MOXle przerwało 14% vs 4% chorych odpowiednio w grupie omaweloksolonu i placebo - różnica nie była istotna statystycznie (OR=3,98 [95%CI: 0,78, 20,15], p=ns; RD=0,10 [95%CI: -0,01, 0,21], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na). Główną przyczyną przerwania leczenia w obydwu grupach było występowanie zdarzeń niepożądanych (OMAW vs PLA: 8% vs 4%).

Wszystkie przyczyny przerwania badania w poszczególnych grupach ocenianych w badaniu MOXle przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 19. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania MOXle - dane dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodni.

Terapia	ITT, N	Ukończ. badania/ ukończ. leczenia, n (%)	Przerwanie badania/ przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia	
				ZN, n (%)	wycofanie przez chorego, n (%)
OMAW	51	45 (88)/ 44 (86)	6 (12)/ 7 (14)	4 (8)	3 (6)
PLA	52	51 (98)/ 50 (96)	1 (2)/ 2 (4)	2 (4)	0

ZN - zdarzenia niepożądane

Tab. 20. Chorzy, którzy przerwali badanie/leczenie w badaniu MOXle - dane dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Przerwanie badania	6 (12)/ 1 (2)	51 / 52	6,80 [0,79, 58,65]	ns	0,10 [0,002, 0,19]	0,04	10 [5; 410]
Przerwanie leczenia	7 (14)/ 2 (4)	51 / 52	3,98 [0,78, 20,15]	ns	0,10 [-0,01, 0,21]	ns	na

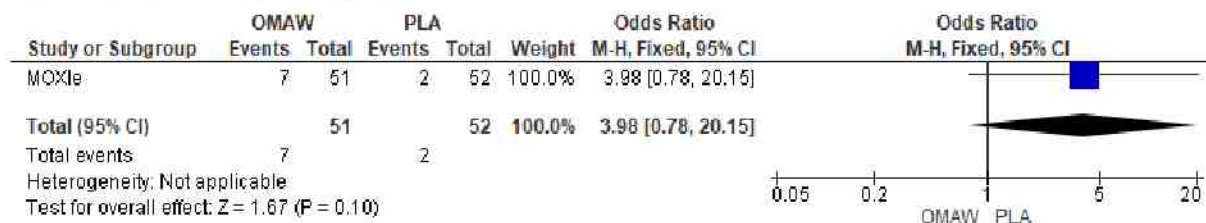
Ryc. 5. Chorzy, którzy przerwali udział w badaniu MOXle - dane dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie (OR).



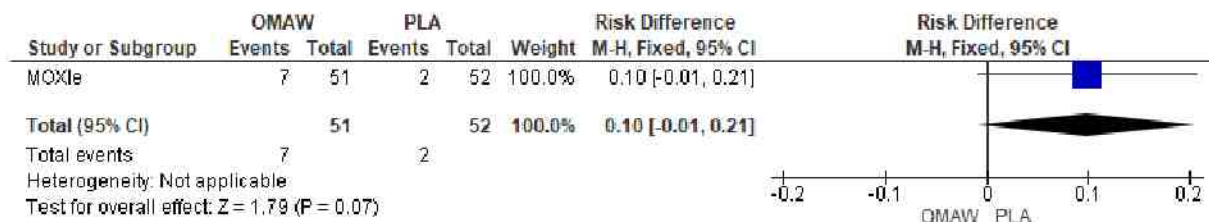
Ryc. 6. Chorzy, którzy przerwali udział w badaniu MOXle - dane dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie (RD).



Ryc. 7. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu MOXle - dane dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie (OR).



Ryc. 8. Chorzy, którzy przerwali udział w badaniu MOXle- dane dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie (RD).



4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

W celu odnalezienia randomizowanych badań klinicznych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa omaweloksolonu (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia przeszukano listę badań klinicznych, uzyskaną w wyniku przeszukiwania rejestrów *ClinicalTrials.gov* oraz *ClinicalTrialsRegister.eu*.

Podczas przeszukiwania w obydwu bazach korzystano ze słów kluczowych: „omaveloxolone”, „RTA-408” oraz „RTA 408”. W bazie *ClinicalTrials* otrzymano 16 wyników, a w bazie *ClinicalTrialsRegister* - 2, z których w obydwu przypadkach jedynie włączony w niniejszym raporcie badanie MOXle spełniało kryteria włączenia do przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 3.1).

Tab. 21. Wyniki przeglądu badań dostępnych na *ClinicalTrials.gov* - data ostatniego przeszukania: 03.06.2023 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
NCT02255435	RTA 408 Capsules in Patients With Friedreich's Ataxia - MOXle	Badanie MOXle włączone do niniejszego przeglądu

Tab. 22. Wyniki przeglądu badań dostępnych na *ClinicalTrialsRegister.eu* - data ostatniego przeszukania: 03.06.2023 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
EudraCT2015-002762-23	A Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia	Badanie MOXle włączone do niniejszego przeglądu

5 Ocena skuteczności

Zidentyfikowano 1 badanie kliniczne fazy II (badanie MOXle) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo omaweloksolonu, podawanego w dawce 150 mg z placebo stosowanymi w leczeniu chorych w wieku od 16. do 40. roku życia z potwierdzoną genetycznie ataksją Friedreicha.

W ramach oceny skuteczności dla porównania OMAW vs PLA analizowano następujące punkty końcowe:

- ocenę zmiany wyniku mFARS (ang. *modified Friedreich's Ataxia Rating Scale*);
- ocenę według PGIC (ang. *Patient Global Impression of Change*), CGIC (ang. *Clinician Global Impression of Change*), 9-HPT (ang. *9-hole peg test*), T25-FW (ang. *timed 25-foot walk test*);
- częstość upadków;
- ocenę według zwalidowanego dla FA kwestionariusza ADL (ang. *Activities of Daily Living*);
- pracę maksymalną w teście wysiłkowym.

Skuteczność stosowania omaweloksolonu w porównaniu z placebo w badaniu MOXle oceniano w populacji FAS (ang. *full analysis set*), obejmującej chorych poddanych randomizacji oraz bez stopy wydrążonej (łac. *pes cavus*), u których dostępna była co najmniej 1 ocena następująca po badaniu przesiewowym. W niniejszym raporcie uwzględniono także dane, dotyczące wyników raportowanych dla poszczególnych subpopulacji pacjentów. Dodatkowo zmianę wyniku mFARS raportowano także dla populacji ARP (ang. *all randomized patients*) - zdefiniowanej jako wszyscy chorzy randomizowani niezależnie od stopy wydrążonej (łac. *pes cavus*).

Tab. 23. Wyniki analizy skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Pierwszorzędowy punkt końcowy.

Zmiana mFARS w 48 tyg. w stos. do stanu wyjściowego w zależności od populacji		OMAW		PLA		Średnia różnica OMAW vs PLA (SEM) [95%CI] lub Wynik OMAW/Wynik PLA	N
Populacja/Punkt końcowy	Parametr	Wynik	N _i	Wynik	N _k		
Populacja FAS	średnia wg MMRM (SEM) [95%CI], pkt	-1,55 (0,69) [-2,93; -0,18]	40	0,85 (0,64) [-0,43; 2,13]	42	-2,40 (0,96) [-4,31; -0,5], p=0,014	82
	średnia wg ANCOVA (SEM), pkt	-1,66	40	1,17	42	-2,83, p=0,0068	82
Populacja ARP	średnia (SEM) [95%CI], pkt	-	-	-	-	-1,93 (0,90) [-3,7; -0,15], p=0,034	103
Poszczególne subpopulacje FAS							
Chorzy z kardiomiopatią w wywiadzie	średnia wg MMRM, pkt	-1,68	19	0,97	12	-2,65, p=0,0064	31
	średnia wg ANCOVA, pkt	-1,51	19	1,63	12	-3,14, p=0,0024	31
Chorzy z dostępnymi danymi na temat dł. powtórzeń GAA1	średnia wg MMRM, pkt	-1,95	31	1,41	36	-3,36, p=0,0017	67
	średnia wg ANCOVA, pkt	-1,98	31	1,9	36	-3,88, p=0,0004	67
Zmiana mFARS u chorych z kardiomiopatią w wywiadzie oraz dostępnymi danymi na temat dł. powtórzeń GAA1	średnia wg MMRM, pkt	-2,02	bd	1,46	bd	-3,48, p=0,0012	bd
	średnia wg ANCOVA, pkt	-1,96	bd	2,15	bd	-4,11, p=0,0002	bd
Wiek <18 lat	średnia (SEM), pkt	-1,63 (1,78)	7	2,52 (1,18)	13	-4,16 (2,15) [-8,43; 0,12], p=0,06	20
Wiek ≥18 lat	średnia, pkt	-	-	-	-	-1,60 [-3,78; 0,58], p=ns	62
Płeć żeńska	średnia, pkt	-	-	-	-	-1,60 [-4,62; 1,42], p=ns	38
Płeć męska	średnia, pkt	-	-	-	-	-3,17 [-5,90; -0,44], p=0,02	44
Długość powtórzeń GAA1 ≥ 675	średnia, pkt	-	-	-	-	-4,27 [-6,96; -1,57], p≤0,01	39
Długość powtórzeń GAA1 < 675	średnia, pkt	-	-	-	-	-1,94 [-5,19; 1,31], p=ns	28
Chorzy nieporuszający się samodzielnie	średnia, pkt	-	-	-	-	-4,57 [-11,42; 2,27], p=ns	6

Zmiana mFARS w 48 tyg. w stos. do stanu wyjściowego w zależności od populacji		OMAW		PLA		Średnia różnica OMAW vs PLA (SEM) [95%CI] lub Wynik OMAW/Wynik PLA	N
Populacja/Punkt końcowy	Parametr	Wynik	N _i	Wynik	N _k		
Chorzy poruszający się samodzielnie	średnia, pkt	-		-		-2,19 [-4,22; -0,17], p=0,03	76
Zmiana wyniku mFARS	poprawa wyniku ^a , n (%)	16 (47)	34	11 (27)	41	1,75	75
	pogorszenie wyniku ^b , n (%)	7 (21)	34	18 (44)	41	0,47	75

ARP - wszyscy pacjenci poddani randomizacji (ang. *all randomized patients*); bd - brak danych; FAS - populacja obejmująca chorych poddanych randomizacji oraz bez stopy wyrażonej (łac. *pes cavus*), u których dostępna była co najmniej 1 ocena następująca po badaniu przesiewowym (ang. *full analysis set*); mFARS - zmodyfikowana skala oceny ataksji Friedreicha (ang. *modified Friedreich's Ataxia Rating Scale*). SEM - błąd standardowy średniej (ang. *standard error of the mean*).

^a Poprawę wyniku definiowano jako zmianę od wartości wyjściowej: $\leq -1,9$ pkt; ^b pogorszenie definiowano jako zmianę od wartości wyjściowej $\geq 1,9$.

Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Drugorzędowe punkty końcowe.

Zmiany wielkości/wyniki poszczególnych drugorzędowych punktów końcowych w 48 tygodniu terapii w porównaniu ze stanem wyjściowym ^a		OMAW		PLA		Średnia różnica pomiędzy grupami (SEM) [95%CI] lub Wynik OMAW/Wynik PLA
Punkt końcowy	Parametr	Wynik	N	Wynik	N	
PGIC	średnia, pkt	3,90	40	4,33	42	-0,43, p=ns
	Korelacja mFARS vs PGIC, r	-	40	-	42	0,47, p<0,0001
	poprawa wyniku ^c , n (%)	16 (44)	36	11 (27)	41	1,66
	pogorszenie wyniku ^d , n (%)	11 (31)	36	17 (42)	41	0,74
CGIC	średnia, pkt	3,93	40	4,06	42	-0,13, p=ns
	korelacja mFARS vs CGIC, r	-	40	-	42	0,44, p<0,0001
9-HPT	średnia (SEM), 1/s	-0,0014 (0,0007), p=0,04	40	-0,0001 (0,0006), p=ns	42	-0,0013 (0,0009), p=ns
T25-FW	średnia (SEM), 1/s	-0,0169 (0,0056), p=0,004	40	-0,0226 (0,0053), p<0001	42	0,0058 (0,0078), p=ns
Częstość upadków ^b	mediana (min, max)	3,0 (1, 89)	40	8,5 (0, 131)	42	0,30 (0,292), p=ns

Zmiany wielkości/wyniki poszczególnych drugorzędowych punktów końcowych w 48 tygodniu terapii w porównaniu ze stanem wyjściowym ^a		OMAW		PLA		Średnia różnica pomiędzy grupami (SEM) [95%CI] lub Wynik OMAW/Wynik PLA
Punkt końcowy	Parametr	Wynik	N	Wynik	N	
Praca maksymalna w teście wysiłkowym	średnia (SEM), W/kg,	0,03 (0,035), p=ns	40	0,090 (0,033), p=0,005	42	-0,06 (0,049), p=ns
FA-ADL	średnia (SEM), pkt	-0,17 (0,450), p=ns	40	1,14 (0,42), p=0,009	42	-1,30 (0,629), p=0,042
	korelacja mFARS i FA-ADL*, p	-	-	-	-	0,0041
	poprawa wyniku ^c , n (%)	13 (36)	36	8 (20)	41	1,85
	pogorszenie wyniku ^d , n (%)	17 (47)	36	27 (66)	41	0,72
mFARS, FA-ADL, PGIC	poprawa wyniku w zakresie wszystkich wskaźników, n (%)	5 (15)	34	1 (2)	41	6,03
	brak pogorszenia wyników w zakresie wszystkich wskaźników, n (%)	13 (38)	34	7 (17)	41	2,24
mFARS, PGIC, CGIC	korelacja*, p	-	-	-	-	0,0124

9-HPT - test 9 dołkowy (ang. *9-hole peg test*); CGIC - ogólna ocena zmiany w opinii klinicysty (ang. *Clinician Global Impression of Change*); FA-ADL - ocena wykonywania czynności życia codziennego - test zwalidowany dla ataksji Friedreicha (ang. *Friedreich's Ataxia - validated Activities of Daily Living*); OMAW - omaweloksolon; PGIC - ogólna ocena zmiany w opinii pacjenta (ang. *Patient Global Impression of Change*); PLA - placebo; SEM - błąd standardowy średniej (ang. *standard error of the mean*); T25-FW - test chodu na dystans 25 stóp (ang. *25-foot walk test*).

* Wynik pochodzi z abstraktu dotyczącego badania MOXle (Hendrix 2023); ^a średnie zmiany PGIC i CGIC oraz przyporządkowane im wartości p analizowano z wykorzystaniem metody ANCOVA, w przypadku parametrów 9-HPT, T25-FW, pracy maksymalnej i FA-ADL oraz odpowiadających im wartości p, zastosowano model MMRM; ^b porównanie częstości upadków między grupami opracowano w oparciu o model Poissona; ^c poprawę wyniku definiowano jako zmianę od wartości wyjściowej: $\leq -0,4$ pkt dla wyniku FA-ADL i < 4 dla wyniku PGIC; ^d pogorszenie definiowano jako zmianę od wartości wyjściowej $\geq 0,4$ pkt dla wyniku FA-ADL i > 4 dla wyniku PGIC; ^e populacja pediatryczna; ^f wyniki pochodzą z abstraktu dotyczącego badania MOXle (Zaoui 2020).

5.1 Pierwszorzędowy punkt końcowy - zmiana mFARS

Zmodyfikowana Skala Oceny Ataksji Friedreicha (ang. *the modified Friedreich's Ataxia Rating Scale*, mFARS) to skala specyficzna dotycząca oceny progresji choroby, będąca modyfikacją pierwotnej skali FARS (ang. *Friedreich's Ataxia Rating Scale*). Wspomniana skala jest oparta na badaniu neurologicznym. Obejmuje ocenę objawów opuszkowych (ang. *bulbar function*), ocenę koordynacji kończyn górnych (ang. *upper limb coordination*) i dolnych (ang. *lower limb coordination*) oraz ocenę równowagi (ang. *upright stability*). Generalnie, maksymalna, możliwa do zdobycia ilość punktów w skali mFARS wynosi 93. Im wyższy wynik mFARS, z tym cięższą postacią choroby mamy do czynienia (Rummey 2019, Tai 2021). Maksymalna liczba punktów w skali mFARS została nieco zmodyfikowana przez autorów badania MOXle i wynosiła 99 pkt. Uwzględniając wyniki, dotyczące naturalnego przebiegu ataksji Friedreicha (FACOMS), w którym na podstawie 5-letniej analizy wykazano, że rocznie choroba przyczynia się do wzrostu wyniku mFARS o około 1,92 pkt, autorzy przyjęli, że zmiana wyniku mFARS w odniesieniu do wartości wyjściowej:

- $\leq -1,9$ pkt oznaczała spowolnienie progresji choroby (w dalszej części analizy);
- $> -1,9$ i $< 1,9$ pkt oznaczała stabilną progresję choroby;
- $\geq 1,9$ pkt oznaczała postępującą progresję choroby.

Zmodyfikowana skala mFARS została uznana przez FDA jako odpowiedni, pierwszorzędowy punkt końcowy, stosowany w badaniach klinicznych z udziałem chorych na ataksję Friedreicha (Reata 2017).

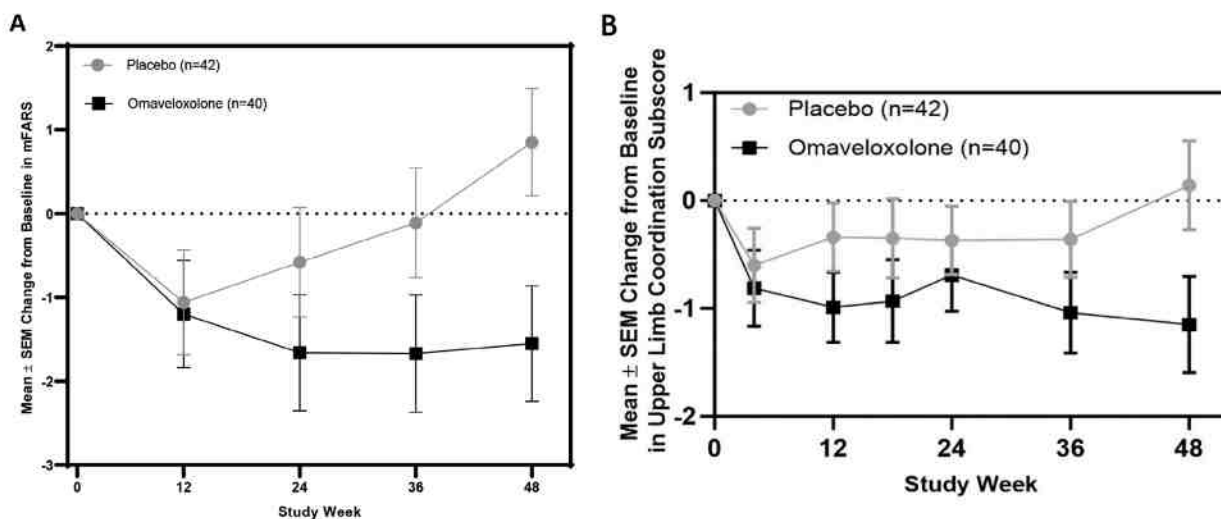
W badaniu MOXle zmianę oceny mFARS w 48. tygodniu terapii w odniesieniu do stanu wyjściowego raportowano dla populacji FAS, ARP oraz wybranych subpopulacji chorych z ataksją Friedreicha.

Zgodnie z założeniami badania, skuteczność omaweloksolonu w porównaniu z placebo oceniano w populacji FAS w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego. U chorych randomizowanych do grupy omaweloksolonu odnotowano poprawę wyniku mFARS tj. spadek wyniku mFARS (w stosunku do poziomu wyjściowego) o 1,55 pkt (SEM=0,69) [95%CI: -2,93; -0,18]. W przypadku chorych w grupie placebo, raportowano wzrost wyniku mFARS (tj. postępującą progresję choroby) o 0,85 pkt (SEM=0,64) [95%CI: -0,43; 2,13]. Zgodnie z zaprezentowanymi w publikacji danymi, wynik mFARS uległ istotnej statystycznie większej zmianie w grupie omaweloksolonu w porównaniu z placebo - przy czym w grupie omaweloksolonu odnotowano poprawę wyniku mFARS, a w grupie placebo jego pogorszenie (- 1,55 pkt vs 0,85 pkt): MD=-2,40 pkt (SEM=0,96) [95%CI: - 4,31; -0,5], $p=0,014$. Zmiany wyniku mFARS w zależności od czasu trwania leczenia zaprezentowano na Ryc. 9A. Stosowanie omaweloksolonu przyczyniło się do numerycznej poprawy oceny mFARS w zakresie wszystkich ocenianych domen. Największą skuteczność omaweloksolonu nad placebo odnotowano w domenie dotyczącej koordynacji kończyn górnych (patrz Ryc. 9B).

Powyższy wniosek, a więc istotnie statystycznie większą skuteczność omaweloksolonu w porównaniu do placebo, w zakresie zmiany wyniku mFARS, potwierdzają również dane uzyskane dla populacji ARP: MD=-1,93 pkt (SEM=0,90) [95%CI: - 3,7; -0,15], $p=0,034$ oraz

poszczególnych subpopulacji, uwzględniających m.in. wiek chorych, płeć, długość powtórzeń GAA czy zdolność chorego do samodzielnego poruszania się (patrz Ryc. 10).

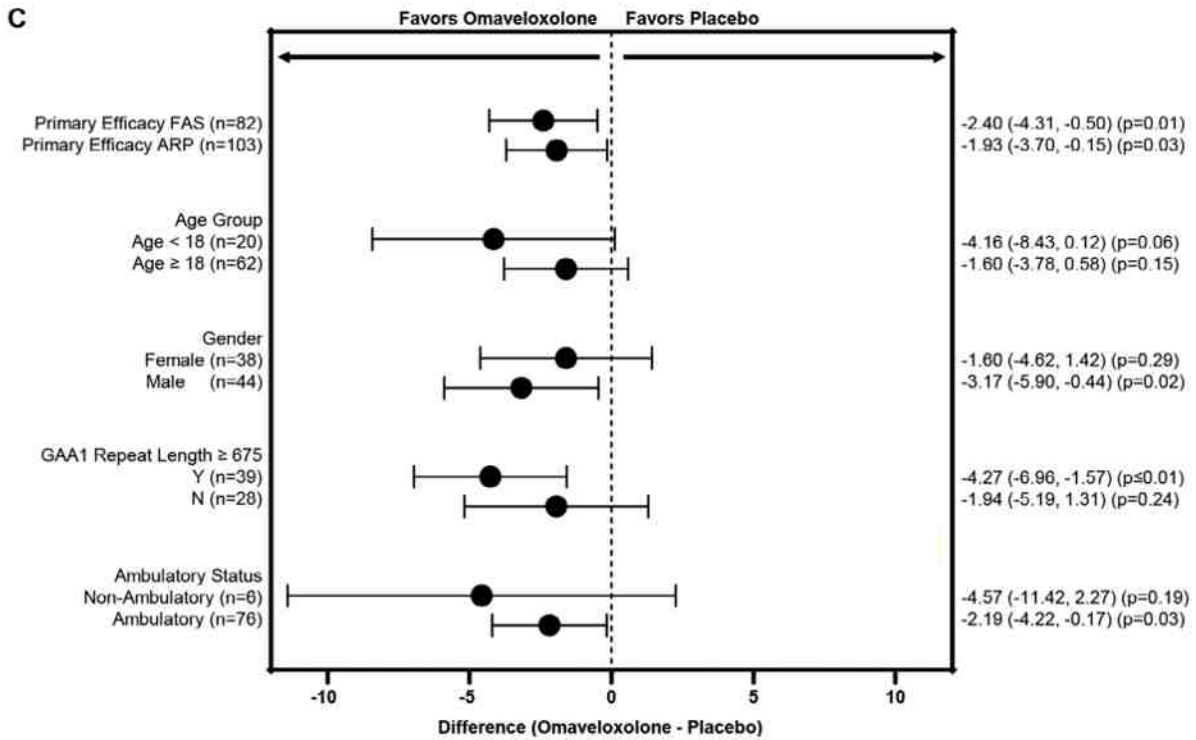
Ryc. 9. Zmiana wyniku A) mFARS dla wszystkich domen; B) dla domeny dotyczącej koordynacji kończyn górnych w ocenie mFARS w zależności od czasu trwania leczenia dla porównania OMAW vs PLA w badaniu MOXIe.



SEM - błąd standardowy średniej (ang. *standard error of the mean*).

Zmiany wyników mFARS w 48. tyg. w odniesieniu do stanu wyjściowego oszacowano przy pomocy modelu MMRM.

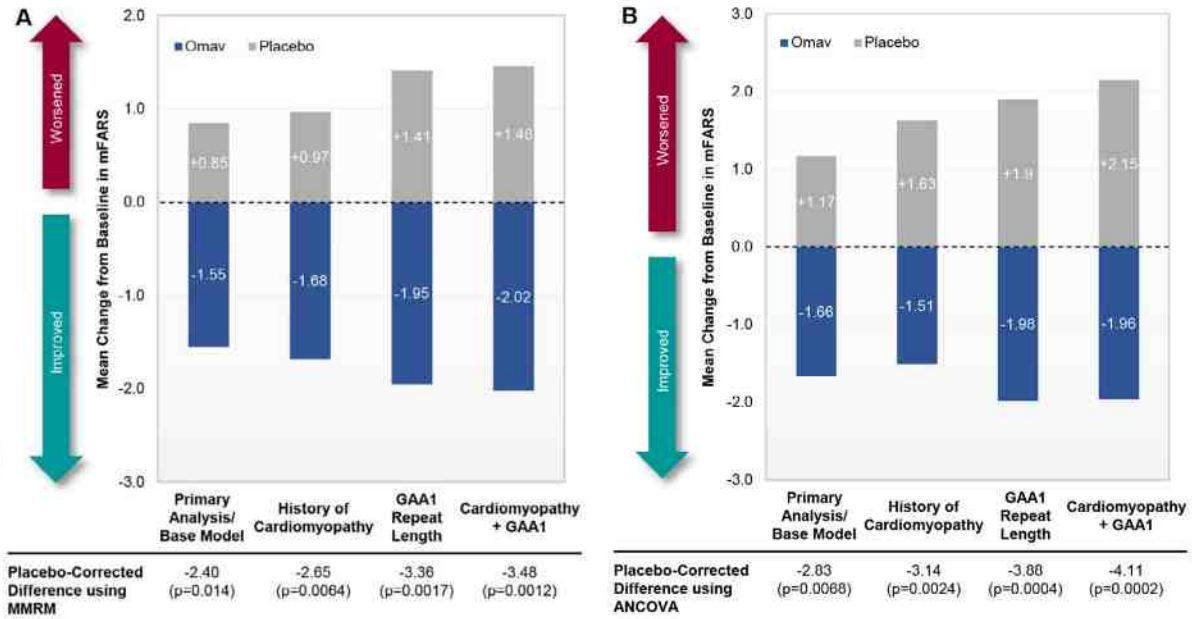
Ryc. 10. Wykres prezentujący różnicę pomiędzy grupami OMAW vs PLA w 48. tygodniu leczenia w odniesieniu do stanu wyjściowego w zakresie zmiany wyniku mFARS w badaniu MOXle.



ARP - wszyscy pacjenci poddani randomizacji (ang. *all randomized patients*); FAS - populacja obejmująca chorych poddanych randomizacji oraz bez stopy wydrążonej (łac. *pes cavus*), u których dostępna była co najmniej 1 ocena następująca po badaniu przesiewowym (ang. *full analysis set*). Zmiany wyników mFARS w 48. tyg. w odniesieniu do stanu wyjściowego oszacowano przy pomocy modelu MMRM.

Dla populacji FAS oraz wybranych subpopulacji, wyniki dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego oceniano przy pomocy modeli MMRM oraz dodatkowo ANCOVA (*post hoc*). Rezultaty uzyskane po zastosowaniu modelu MMRM przedstawiono na Ryc. 11A, a w przypadku modelu ANCOVA - na Ryc. 11B. We wszystkich ocenianych, w obydwu modelach populacjach uzyskano istotnie statystycznie większą poprawę wyniku mFARS w grupie omaweloksolonu.

Ryc. 11. Zmiany wyników mFARS w 48. tygodniu w odniesieniu do stanu wyjściowego w populacji chorych z ataksją Friedreicha przyjmujących OMAW (N=40) vs PLA (N=42) w badaniu MOXIe, uzyskane po zastosowaniu A) modelu MMRM; B) modelu ANCOVA.



W 48. tygodniu badania odnotowano wyraźną tendencję wskazującą na to, że w grupie omaweloksolonu więcej chorych doświadczyło poprawy wyniku mFARS³ (47% vs 27%): OR=2,42 [95%CI: 0,92; 6,36], p=ns; RD=0,20 [95%CI: -0,01; 0,42], p=ns; NNH_{48. tyg.}=na, ale wyniki nie uzyskały istotności statystycznej. Z kolei u istotnie statystycznie mniejszego odsetka pacjentów w grupie omaweloksolonu odnotowano postępującą progresję choroby³ według wyniku mFARS (21% vs 44%): OR=0,33 [95%CI: 0,12; 0,93], p=0,04; RD=-0,23 [95%CI: -0,44; -0,03], p=0,02; NNT_{48. tyg.}=5 [95%CI: 3; 35].

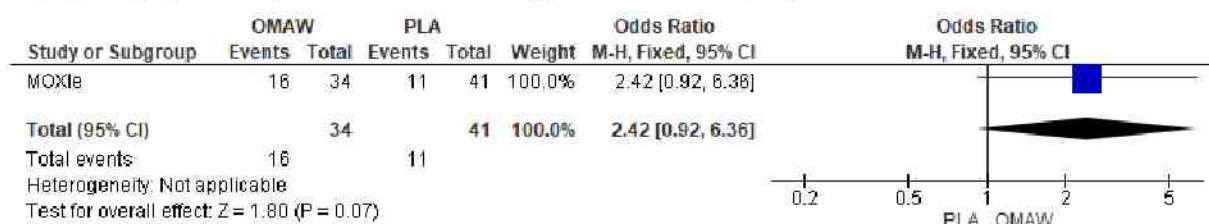
Obydwa wspomniane punkty końcowe świadczą o większej (w przypadku pogorszenia wyniku mFARS nawet istotnie statystycznie większej) skuteczności omaweloksolonu w porównaniu do placebo.

Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiła poprawa/pogorszenie wyniku mFARS w 48. tygodniu badania.

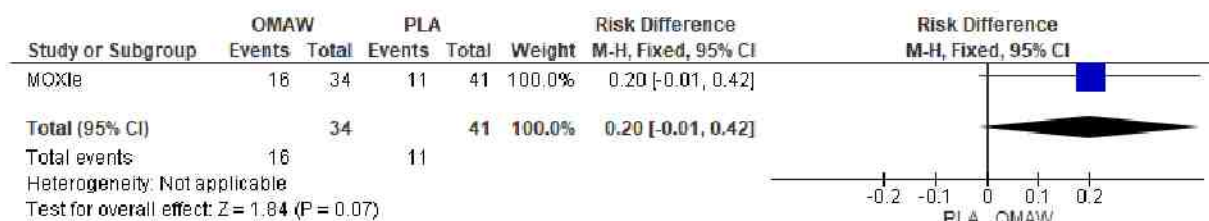
Zmiana wyniku mFARS	ni/nk	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Poprawa wyniku	16 (47)/ 11 (27)	34/ 41	2,42 [0,92; 6,36]	ns	0,20 [-0,01; 0,42]	ns	na
Pogorszenie wyniku	7 (21)/ 18 (44)	34/ 41	0,33 [0,12; 0,93]	0,04	-0,23 [-0,44; -0,03]	0,02	5 [3; 35]

³ W badaniu MOXIe zmiana wyniku mFARS ≤-1,9 pkt w odniesieniu do stanu wyjściowego oznaczała spowolnienie progresji choroby, ≥1,9 pkt oznaczała postępującą progresję choroby, a zmiana w zakresie od -1,9 do 1,9 oznaczała stabilizację choroby.

Ryc. 12. Analiza skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiła poprawa wyniku mFARS w 48. tygodniu badania (OR).



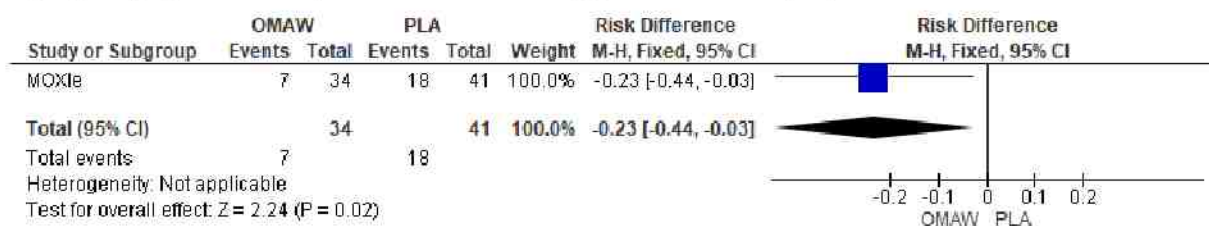
Ryc. 13. Analiza skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiła poprawa wyniku mFARS w 48. tygodniu badania (RD).



Ryc. 14. Analiza skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiło pogorszenie wyniku mFARS w 48. tygodniu badania (OR).



Ryc. 15. Analiza skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiło pogorszenie wyniku mFARS w 48. tygodniu badania (RD).



5.2 Drugorzędowe i dodatkowe punkty końcowe

5.2.1 PGIC

Ogólna ocena zmiany w opinii pacjenta (ang. *Patient Global Impression of Change*, PGIC) odzwierciedla przekonanie pacjenta o skuteczności leczenia. Jest to 7-punktowa skala, w której chorzy oceniają poprawę/pogorszenie swojego stanu zdrowia jako: „bardzo duża poprawa”, „duża poprawa”, „minimalna poprawa”, „bez zmian”, „minimalne pogorszenie”, „duże pogorszenie”, „bardzo duże pogorszenie” (Ferguson 2009). W badaniu MOXle wynik PGIC <4 świadczył o poprawie stanu zdrowia, w przypadku wyniku PGIC równego 4 uznawano stan zdrowia za stabilny, a kiedy wynik PGIC był >4 mówiono o pogorszeniu stanu zdrowia.

Wyniki analizy skuteczności w badaniu MOXle wskazują, że zgodnie z oceną PGIC przeprowadzoną w 48. tygodniu badania w grupie chorych przyjmujących omweloksolon odnotowano poprawę stanu zdrowia tj. średni wynik PGIC wynosił 3,90 pkt. W grupie placebo odnotowano z kolei pogorszenie stanu zdrowia chorych - średni wynik PGIC wynosił 4,33 pkt. Średnia różnica pomiędzy grupami wynosiła -0,43 pkt i nie była istotna statystycznie (p=ns).

Dodatkowo zaobserwowano, że wynik PGIC w 48. tygodniu terapii był istotnie statystycznie pozytywnie skorelowany z wynikiem mFARS (współczynnik korelacji Pearsona $r=0,47$, $p<0,0001$).

Analizując odsetki chorych, którzy osiągnęli poprawę bądź pogorszenie stanu zdrowia zgodnie z oceną PGIC w 48. tygodni terapii w odniesieniu do stanu wyjściowego, w obydwu przypadkach omweloksolon okazał się być skuteczniejszy w porównaniu do placebo, wyniki nie osiągnęły jednak istotności statystycznej:

- poprawa stanu zdrowia wg oceny PGIC (44% vs 27%): OR=2,18 [95%CI: 0,84; 5,66], p=ns; RD=0,18 [95%CI: -0,04; 0,39], p=ns; NNT_{48 tyg.}=na;
- pogorszenie stanu zdrowia wg oceny PGIC (31% vs 42%): OR=0,62 [95%CI: 0,24; 1,59], p=ns; RD=-0,11 [95%CI: -0,32; 0,10], p=ns; NNT_{48 tyg.}=na.

Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiła poprawa/pogorszenie stanu zdrowia wg oceny PGIC w 48. tygodniu badania.

Zmiana wyniku PGIC	ni/ nk	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Poprawa stanu zdrowia	16 (44)/ 11 (27)	36/41	2,18 [0,84; 5,66]	ns	0,18 [-0,04; 0,39]	ns	na
Pogorszenie stanu zdrowia	11 (31)/ 17 (42)	36/41	0,62 [0,24; 1,59]	ns	-0,11 [-0,32; 0,10]	ns	na

Ryc. 16. Analiza skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiła poprawa stanu zdrowia wg oceny PGIC w 48. tygodniu badania (OR).



Ryc. 17. Analiza skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiła poprawa stanu zdrowia wg oceny PGIC w 48. tygodniu badania (RD).



Ryc. 18. Analiza skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiło pogorszenie stanu zdrowia wg oceny PGIC w 48. tygodniu badania (OR).



Ryc. 19. Analiza skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiło pogorszenie stanu zdrowia wg oceny PGIC w 48. tygodniu badania (RD).



5.2.2 CGIC

Ogólna ocena zmiany w opinii klinicysty (ang. *Clinician Global Impression of Change*, CGIC) to 7-punktowa skala podobna do PGIC z tą różnicą, że w skali CGIC ocena stanu zdrowia przeprowadzania jest przez lekarza. Analogicznie jak w przypadku PGIC, uzyskanie wyniku 1 pkt oznacza bardzo dużą poprawę stanu zdrowia, a 7 pkt bardzo duże pogorszenie stanu zdrowia.

Analiza skuteczności wykazała, że w 48. tygodniu terapii, chorzy przyjmujący omaweloksolon w badaniu MOXle doświadczyli poprawy stanu zdrowia (średni wynik CGIC=3,93 pkt), a przyjmujący placebo - pogorszenia (średni wynik CGIC=4,06 pkt). Różnica pomiędzy grupami wynosiła -0,13 pkt i nie osiągnęła istotności statystycznej (p=ns).

Ponadto zaobserwowano, że wynik CGIC w 48. tygodniu terapii był istotnie statystycznie pozytywnie skorelowany z wynikiem mFARS (współczynnik korelacji Pearsona $r=0,44$, $p<0,0001$). Ponadto, na podstawie nieparametrycznych testów GST (ang. *global statistical tests*) wykazano, że istnieje istotna statystycznie korelacja pomiędzy wynikami mFARS, PGIC i CGIC ($p=0,0124$).

5.2.3 9-HPT

Test 9 dołkowy (ang. *9-hole peg test*, 9-HPT) ocenia sprawność palców i proksymalnej części kończyny górnej. Test wykonuje się za pomocą drewnianej lub plastikowej skrzynki z 9 otworkami oraz 9 patyczkami, które pasują do otworów. Pacjent ma za zadanie włożyć, a następnie wyciągnąć patyczki w określonym czasie (Knapik 2022).

W obydwu grupach, ocenianych w badaniu MOXle, chorzy doświadczyli obniżenia wyniku testu 9-HPT. W grupie OMAW odnotowana różnica pomiędzy 48. tygodniem terapii, a początkiem badania była istotna statystycznie i wynosiła $-0,0014$ 1/s (SEM=0,0007), $p=0,04$, a w grupie PLA $-0,0001$ 1/s (SEM=0,0006), $p=ns$. Różnica pomiędzy ocenianymi grupami była jednak porównywalna i wynosiła $-0,0013$ 1/s (SEM=0,0009), $p=ns$.

5.2.4 T25-FW

Test chodu na dystans 25 stóp (ang. *Timed 25-Foot Walk*, T25-FW) polega na pomiarze czasu, jakiego pacjent potrzebuje do samodzielnego przejścia dystansu 25 stóp (7,6 m). Mierzona w ten sposób szybkość poruszania się jest związana ze zdolnością do wykonywania codziennych czynności (Kosakowski 2017).

W badaniu MOXle zaobserwowano, że zarówno u chorych z grupy omaweloksolonu jak i placebo doszło do istotnego statystycznie obniżenia wyniku testu T25-FW w 48. tygodniu terapii w odniesieniu do stanu początkowego:

- grupa OMAW: średnia zmiana wyniku T25-FW=-0,0169 1/s (SEM=0,0056), p=0,004;
- grupa PLA: średnia zmiana wyniku T25-FW=-0,0226 1/s (SEM=0,0053), p<0001.

Oszacowana, średnia różnica pomiędzy grupami w zakresie ocenianego parametru była zbliżona w obydwu grupach i wynosiła 0,0058 1/s (SEM=0,0078), p=ns.

5.2.5 Częstość upadków

W badaniu MOXle, porównującym stosowanie omaweloksolonu z placebo w populacji chorych z ataksją Friedreicha, oceniano częstość upadków. Zgodnie z raportowanymi w publikacji pełnotekstowej danymi, zmiana mediany (min, max) ilości upadków była mniejsza w grupie omaweloksolonu [med.=3,0 (min, max = 1, 89)] w porównaniu z grupą placebo [med.=8,5 (min, max = 0, 131)]. Różnica nie osiągnęła jednak istotności statystycznej (średnia różnica mediany=0,30 (min, max = 0, 292), p=ns.

5.2.6 Praca maksymalna w teście wysiłkowym

Wyniki analizy skuteczności, przeprowadzonej na podstawie badania MOXle wykazały, że średnia praca maksymalna w teście wysiłkowym wzrosła w obydwu grupach w 48. tygodniu terapii w porównaniu do stanu wyjściowego. W grupie omaweloksolonu odnotowano nieistotny statystycznie wzrost o 0,03 W/kg (SEM=0,035), p=ns. Z kolei w grupie chorych, przyjmujących placebo zaobserwowano istotny statystycznie wzrost ocenianego parametru o 0,090 W/kg (SEM=0,033), p=0,005. Różnica pomiędzy grupami OMAW vs PLA wynosiła -0,06 W/kg (SEM=0,049) i nie osiągnęła istotności statystycznej, p=ns.

5.2.7 FA-ADL

Ocena, według zwalidowanego dla FA kwestionariusza oceny aktywności życia codziennego (ang. *Friedreich Activities of Daily Living*, FA-ADL) obejmuje 9 domen i umożliwia oszacowanie wpływu objawów choroby na codzienne funkcjonowanie w ocenie pacjenta. Im wyższy wynik FA-ADL, tym cięższy jest przebieg choroby (FARA 2018). W badaniu MOXle: zmiana wyniku FA-ADL w stosunku do wartości wyjściowej:

- ≤-0,4 - oznaczała poprawę jakości życia;
- >-0,4 i <0,4 - oznaczała stabilną jakość życia;
- ≥0,4 - oznaczała pogorszenie jakości życia.

Średnia zmiana wyniku testu FA-ADL (w 48. tyg. terapii vs stan początkowy) w grupie omaweloksolonu wynosiła -0,17 pkt (SEM=0,450), p=ns, a w grupie placebo 1,14 pkt (SEM=0,42), p=0,009. Zmniejszenie wyniku FA-ADL o 0,17 pkt w grupie OMAW świadczy o utrzymaniu stabilnej jakości życia, a jego wzrost o 1,14 pkt w grupie placebo o jego pogorszeniu. Zidentyfikowana różnica pomiędzy grupami świadczy o istotnie statystycznie większej skuteczności omaweloksolonu w zakresie oceny FA-ADL: MD=-1,30 pkt (SEM=0,629), p=0,042.

W przebiegu badania MOXle zidentyfikowano również tendencje przemawiające za większą skutecznością omaweloksolonu vs placebo w zakresie większego odsetka chorych z poprawą wyniku FA-ADL oraz mniejszego odsetka chorych z pogorszeniem wyniku FA-ADL w porównaniu z placebo. Różnice nie osiągnęły jednak istotności statystycznej:

- poprawa wyniku FA-ADL (36% vs 20%): OR=2,33 [95%CI: 0,83; 6,53], p=ns; RD=0,17 [95%CI: -0,03; 0,36], p=ns; NNT_{48 tyg.}=na;
- pogorszenie wyniku FA-ADL (47% vs 66%): OR=0,46 [95%CI: 0,19; 1,16], p=ns; RD=-0,19 [95%CI: -0,40; 0,03], p=ns; NNT_{48 tyg.}=na.

Dodatkowo na podstawie nieparametrycznych testów rang GST (ang. *global statistical tests*) wykazano, że istnieje istotna statystycznie korelacja pomiędzy wynikiem mFARS i FA-ADL (p=0,0041).

Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiła poprawa/pogorszenie wyniku FA-ADL.

Zmiana wyniku FA-ADL	ni/ nk	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Poprawa wyniku	13 (36)/ 8 (20)	36/ 41	2,33 [0,83; 6,53]	ns	0,17 [-0,03; 0,36]	ns	na
Pogorszenie wyniku	17 (47)/ 27 (66)	36/ 41	0,46 [0,19; 1,16]	ns	-0,19 [-0,40; 0,03]	ns	na

Ryc. 20. Analiza skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiła poprawa wyniku FA-ADL (OR).



Ryc. 21. Analiza skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiła poprawa wyniku FA-ADL (RD).



Ryc. 22. Analiza skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiło pogorszenie wyniku FA-ADL (OR).



Ryc. 23. Analiza skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiło pogorszenie wyniku FA-ADL (RD).



5.2.8 Wyniki zagregowane dla mFARS, FA-ADL oraz PGIC

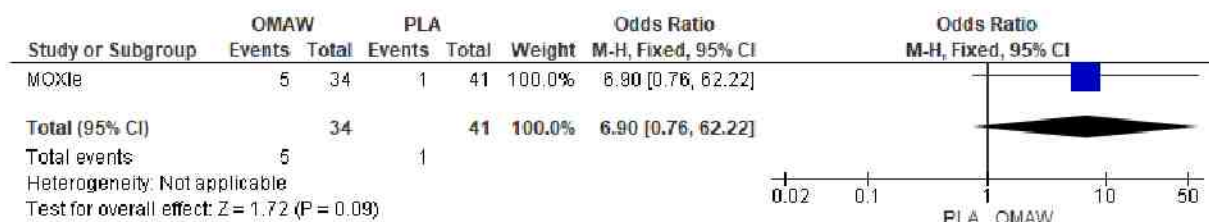
Uwzględniając odsetki chorych, u których doszło do poprawy/pogorszenia stanu zdrowia jednocześnie we wszystkich 3 ocenianych parametrach - wynikach mFARS, FA-ADL i PGIC w badaniu MOXle, zaobserwowano, że:

- poprawa wyników w zakresie wymienionych 3 parametrów występowała częściej w grupie omaweloksolonu (15% vs 2%): OR=6,90 [95%CI: 0,76; 62,22], p=na; RD=0,12 [95%CI: -0,01; 0,25], p=ns; NNT_{48 tyg.}=na; ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej.
- brak pogorszenia wyników w zakresie wymienionych 3 parametrów występował u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie omaweloksolonu (38% vs 17%): OR=3,01 [95%CI: 1,03; 8,75], p=0,04; RD=0,21 [95%CI: 0,01; 0,41], p=0,04; NNT_{48 tyg.}=5 [95%CI: 3; 86].

Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiła poprawa/pogorszenie wyników mFARS, FA-ADL, PGIC.

Zmiana wyników mFARS, FA-ADL, PGIC	ni/ nk	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Poprawa wyników	5 (15)/ 1 (2)	34/ 41	6,90 [0,76; 62,22]	ns	0,12 [-0,01; 0,25]	ns	na
Brak pogorszenia wyników	13 (38)/ 7 (17)	34/ 41	3,01 [1,03; 8,75]	0,04	0,21 [0,01; 0,41]	0,04	5 [3; 86]

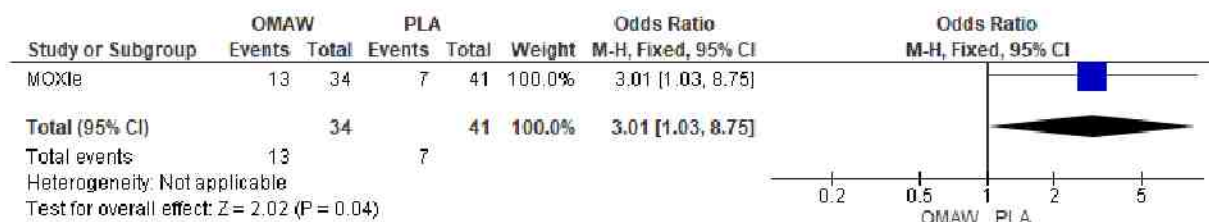
Ryc. 24. Analiza skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiła poprawa wyników mFARS, FA-ADL, PGIC (OR).



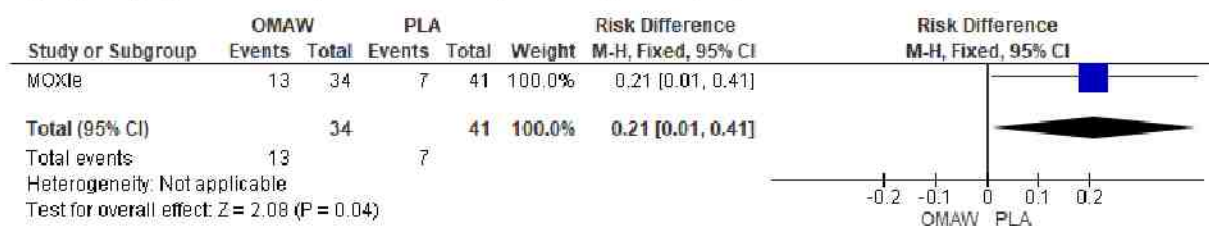
Ryc. 25. Analiza skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiła poprawa wyników mFARS, FA-ADL, PGIC (RD).



Ryc. 26. Analiza skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których nie wystąpiło pogorszenie wyników mFARS, FA-ADL, PGIC (OR).



Ryc. 27. Analiza skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których nie wystąpiło pogorszenie wyników mFARS, FA-ADL, PGIC (RD).



6 Ocena bezpieczeństwa

Zidentyfikowano 1 badanie kliniczne fazy II (badanie MOXle) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo omaweloksolonu, podawanego w dawce 150 mg/d. z placebo (tj. terapią standardową) stosowanymi w leczeniu chorych w wieku od 16. do 40. roku życia z potwierdzoną genetycznie ataksją Friedreicha.

W analizie bezpieczeństwa dla porównania OMAW vs PLA oceniano następujące punkty końcowe:

- poważne zdarzenia niepożądane (łącznie i poszczególne w tym m.in. migotanie przedsionków, anemia);
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane (łącznie i poszczególne, w tym m.in. kontuzja, ból głowy, infekcje górnych dróg oddechowych, przeczasy, nudności oraz zmiany w poziomach ALT, AST, ferrytyny, bilirubiny i eGFR).

Bezpieczeństwo w badaniu MOXle oceniano w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji (ARP). Czas trwania leczenia wynosił 48 tygodni, a czas trwania badania 52 tygodnie. Dane dotyczące analizy bezpieczeństwa w badaniu MOXle pochodzą z całego okresu obserwacji tj. 52 tygodni⁴.

Tab. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXle: OMAW vs PLA cz. 1.

Zdarzenia niepożądane	OMAW (N=51)	PLA (N=52)
sAEs, n (%)	5 (10)	3 (6)
Migotanie przedsionków, n (%)	1 (2)	1 (2)
Anemia, n (%)	1 (2)	0
Złamanie w obrębie stawu skokowego, n (%)	0	1 (2)
Uraz czaszkowo-mózgowy ^a , n (%)	1 (2)	0
Schorzenia pęcherzyka żółciowego, n (%)	0	1 (2)
Zapalenie krtani ^b , n (%)	1 (2)	0
Niesercowy ból w klatce piersiowej ^b , n (%)	1 (2)	0
Kotatanie serca ^b , n (%)	1 (2)	0
Tachykardia zatokowa ^b , n (%)	1 (2)	0
Częstoskurcz komorowy ^a , n (%)	1 (2)	0
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych ^b , n (%)	1 (2)	0
AEs prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	4 (8)	2 (4)
AEs*, n (%)	51 (100)	52 (100)
Kontuzja, n (%)	17 (33)	19 (37)
Ból głowy, n (%)	19 (37)	13 (25)
Infekcje górnych dróg oddechowych, n (%)	14 (28)	15 (29)

⁴ Z wyjątkiem zmiany eGFR, którą raportowano również dla 48 tyg. vs *baseline*.

Zdarzenia niepożądane	OMAW (N=51)	PLA (N=52)
Przeczasy, n (%)	13 (26)	12 (23)
Nudności, n (%)	17 (33)	7 (14)
Wymioty, n (%)	11 (22)	7 (14)
Biegunka, n (%)	10 (20)	5 (10)
Ból brzucha, n (%)	11 (22)	3 (6)
Podwyższony poziom AST, n (%)	11 (22)	1 (2)
Podwyższony poziom ALT, n (%)	19 (37)	1 (2)
Podwyższony poziom ALT \geq 3 x ULN, n (%)	15 (29)	0

AEs- zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; PLA - placebo; sAEs - poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); ULN - górna granica normy (ang. *upper limit of normal*).

* W tabeli przedstawiono poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 20% pacjentów w jednej z grup; ^a sAEs raportowano po ok. 2 tygodniach od przyjęcia ostatniej dawki badanej interwencji; b dane sAEs wystąpiło wielokrotnie u jednego pacjenta.

Tab. 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXle: OMAW vs PLA cz. 2.

Parametr		OMAW		PLA		Średnia różnica pomiędzy grupami (SEM)
		Wynik	N	Wynik	N	
eGFR ^a	średnia zmiana w 48. tyg., ml/min/1,73 m ² (SD)	7,0 (10,7)	51	-4,4 (11,0)	52	11,4
		5,5 (14,5)	9 ^a	-11,3 (14,3)	15 ^a	16,8
	średnia zmiana w 52. tyg., ml/min/1,73 m ² (SD)	0,9 (10,8)	51	-4,2 (10,9)	52	-

^a Populacja pediatryczna.

6.1 Poważne zdarzenia niepożądane (sAEs)

Na podstawie analizy bezpieczeństwa w badaniu MOXle stwierdzono, że poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, sAEs) występowały ze zbliżoną częstością zarówno w grupie omaweloksolonu jak i placebo (10% vs 6%): OR=1,78 [0,40; 7,85], p=ns; RD=0,04 [-0,06; 0,14], p=ns; NNH_{52 tyg.}=ns. Powyższe obserwacje potwierdza również porównywalna częstość występowania wszystkich poszczególnych poważnych zdarzeń niepożądanych w grupach OMAW vs PLA:

- migotanie przedsionków (2% vs 2%): OR=1,02 [95%CI: 0,06; 16,76], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,05; 0,05], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
- anemia (2% vs 0%): OR=3,12 [95%CI: 0,12; 78,36], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,03; 0,07], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
- złamanie w obrębie stawu skokowego (0% vs 2%): OR=0,33 [95%CI: 0,01; 8,37], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,03], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
- uraz czaszkowo-mózgowy (2% vs 0%): OR=3,12 [95%CI: 0,12; 78,36], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,03; 0,07], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
- schorzenia pęcherzyka żółciowego (0% vs 2%): OR=0,33 [95%CI: 0,01; 8,37], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,03], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;

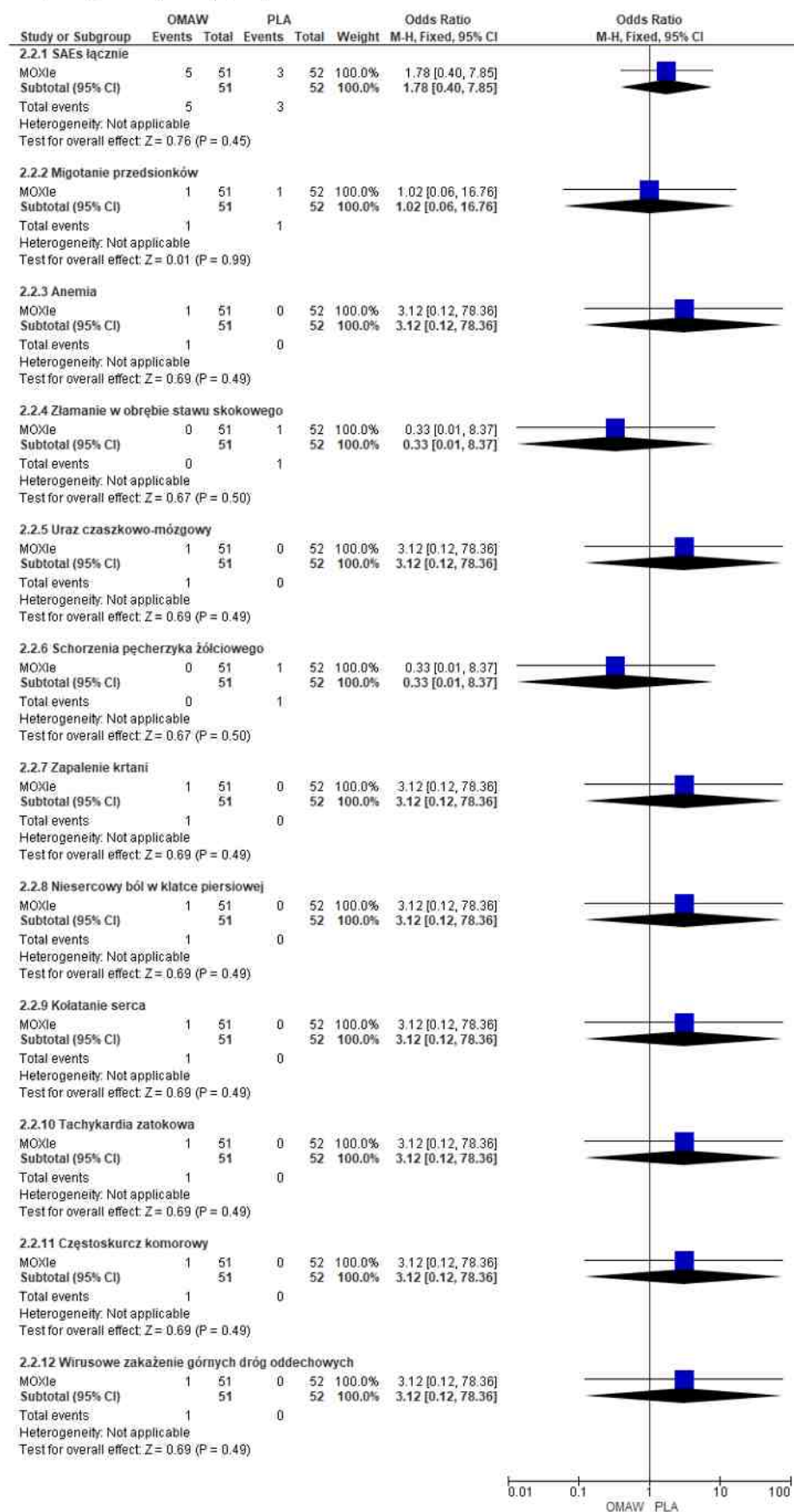
- zapalenie krtani (2% vs 0%): OR=3,12 [95%CI: 0,12; 78,36], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,03]; NNH_{52 tyg.}=na;
- niesercowy ból w klatce piersiowej (2% vs 0%): OR=3,12 [95%CI: 0,12; 78,36], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,03], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
- kołatanie serca (2% vs 0%): OR=3,12 [95%CI: 0,12; 78,36], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,03], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
- tachykardia zatokowa (2% vs 0%): OR=3,12 [95%CI: 0,12; 78,36], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,03], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
- częstoskurcz komorowy (2% vs 0%): OR=3,12 [95%CI: 0,12; 78,36], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,03], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
- wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (2% vs 0%): OR=3,12 [95%CI: 0,12; 78,36], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,03], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na.

Tab. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane (sAEs).

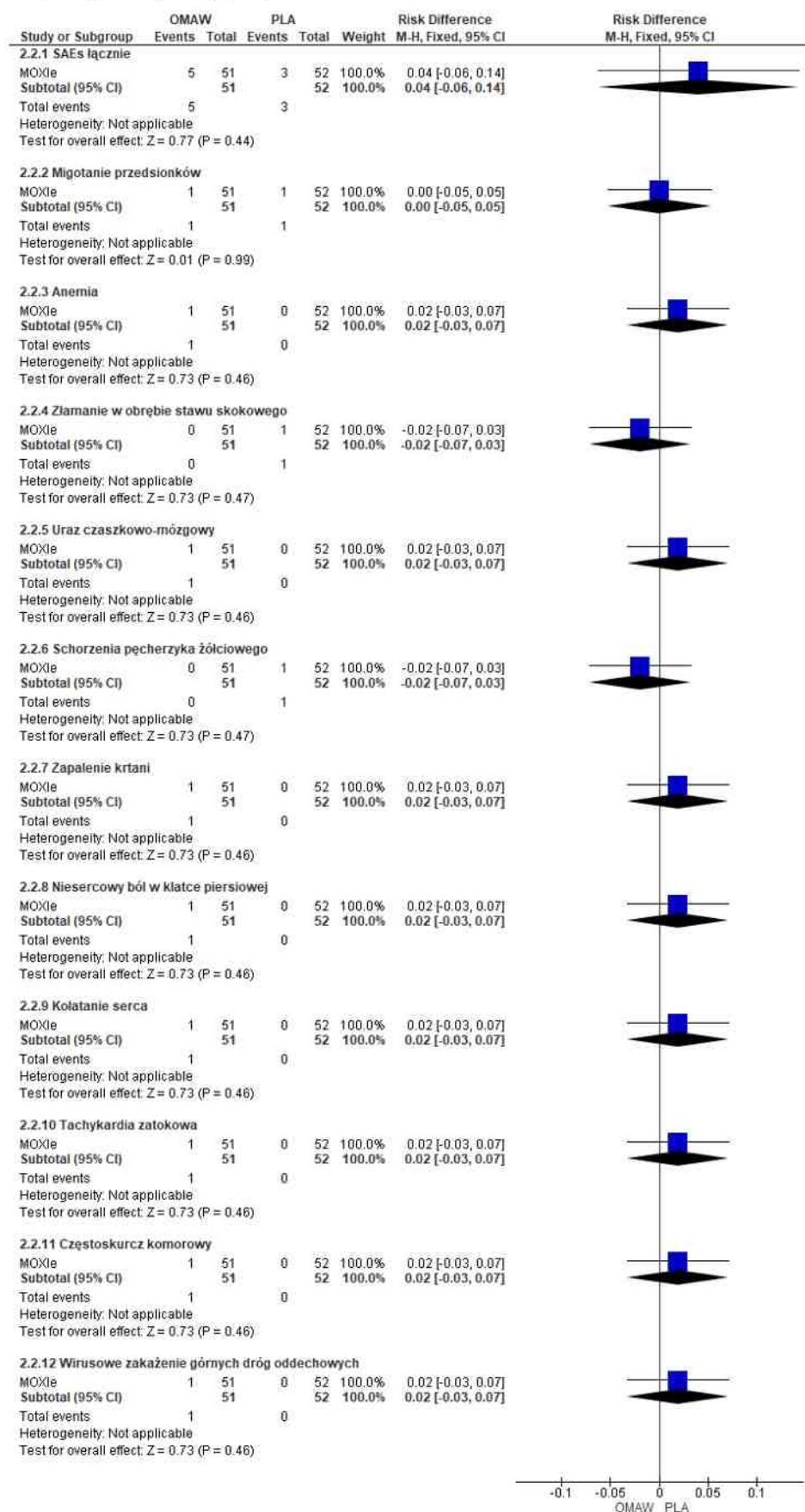
Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
sAEs łącznie	5 (10) / 3 (6)	51 / 52	1,78 [0,40; 7,85]	ns	0,04 [-0,06; 0,14]	ns	na
Poszczególne sAEs, które wystąpiły u >20% chorych							
Migotanie przedsionków	1 (2) / 1 (2)	51 / 52	1,02 [0,06; 16,76]	ns	0,00 [-0,05; 0,05]	ns	na
Anemia	1 (2) / 0	51 / 52	3,12 [0,12; 78,36]	ns	0,02 [-0,03; 0,07]	ns	na
Złamanie w obrębie stawu skokowego	0 / 1 (2)	51 / 52	0,33 [0,01; 8,37]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na
Uraz czaszkowo-mózgowy ^a	1 (2) / 0	51 / 52	3,12 [0,12; 78,36]	ns	0,02 [-0,03; 0,07]	ns	na
Schorzenia pęcherzyka żółciowego	0 / 1 (2)	51 / 52	0,33 [0,01; 8,37]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na
Zapalenie krtani ^b	1 (2) / 0	51 / 52	3,12 [0,12; 78,36]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na
Niesercowy ból w klatce piersiowej ^b	1 (2) / 0	51 / 52	3,12 [0,12; 78,36]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na
Kołatanie serca ^b	1 (2) / 0	51 / 52	3,12 [0,12; 78,36]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na
Tachykardia zatokowa ^b	1 (2) / 0	51 / 52	3,12 [0,12; 78,36]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na
Częstoskurcz komorowy ^a	1 (2) / 0	51 / 52	3,12 [0,12; 78,36]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych ^b ,	1 (2) / 0	51 / 52	3,12 [0,12; 78,36]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na

sAEs- poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*).

Ryc. 28. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane (sAEs) (OR).



Ryc. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane (sAEs) (RD).



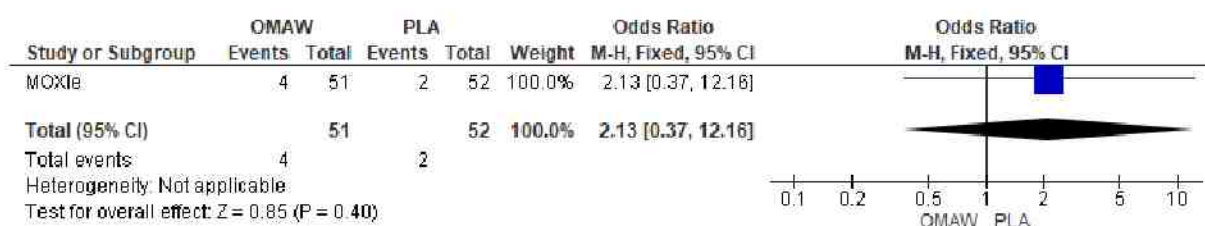
6.2 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Na podstawie wyników analizy bezpieczeństwa, przeprowadzonej w badaniu MOXIe, dla 52-tygodniowego okresu obserwacji oszacowano, że zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały z porównywalną częstością w grupie omaeloksolonu oraz placebo (8% vs 4%): OR=2,13 [95%CI: 0,37; 12,16], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,05; 0,13], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na.

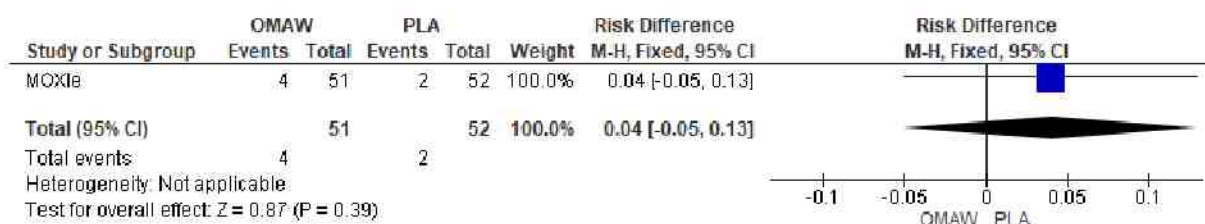
Tab. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
AEs prowadzące do przerwania leczenia	4 (8) / 2 (4)	51 / 52	2,13 [0,37; 12,16]	ns	0,04 [-0,05; 0,13]	ns	na

Ryc. 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR).



Ryc. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (RD).



6.3 Zdarzenia niepożądane (AEs)

Zgodnie z wynikami badania MOXIe wykazano, dla okresu obserwacji trwającego 52 tygodnie, zdarzenia niepożądane występowały u wszystkich pacjentów w obydwu grupach (OR=ne; RD=0,00 [95%CI: -0,04; 0,04], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na).

Analizując odsetki chorych, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane, z porównywalną częstością w grupie omaeloksolonu i placebo odnotowano występowanie:

- kontuzji (33% vs 37%): OR=0,87 [95%CI: 0,39; 1,95], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,22; 0,15], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;

- bólu głowy (37% vs 25%): OR=1,78 [95%CI: 0,76; 4,15], p=ns; RD=0,12 [95%CI: -0,05; 0,30], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
- infekcji górnych dróg oddechowych (28% vs 29%): OR=0,93 [95%CI: 0,40; 2,20], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,19; 0,16], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
- przeczosów (26% vs 23%): OR=1,14 [95%CI: 0,46; 2,81], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,14; 0,19], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
- wymiotów (22% vs 14%): OR=1,77 [95%CI: 0,63; 5,00], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,07; 0,23], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
- biegunki (20% vs 10%): OR=2,29 [95%CI: 0,72; 7,26], p=ns; RD=0,10 [95%CI: -0,04; 0,24], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na.

U istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie omaeloksolonu, w porównaniu z grupą placebo, wystąpiły następujące zdarzenia niepożądane:

- nudności (33% vs 14%): OR=3,21 [95%CI: 1,20; 8,62], p=0,02; RD=0,20 [95%CI: 0,04; 0,36], p=0,01; NNH_{52 tyg.}=5 [95%CI: 2; 25];
- ból brzucha (22% vs 6%): OR=4,49 [95%CI: 1,17; 17,21], p=0,03; RD=0,16 [95%CI: 0,03; 0,29], p=0,02; NNH_{52 tyg.}=6 [95%CI: 3; 12];
- podwyższony poziom AST (22% vs 2%): OR=14,03 [95%CI: 1,74; 113,23], p=0,01; RD=0,20 [95%CI: 0,08; 0,32], p=0,001; NNH_{52 tyg.}=5 [95%CI: 3; 12];
- podwyższony poziom ALT (37% vs 2%): OR=30,28 [95%CI: 3,86; 237,32], p=0,001; RD=0,35 [95%CI: 0,22; 0,49], p<0,00001; NNH_{52 tyg.}=2 [95%CI: 2; 4];
- podwyższony poziom ALT \geq 3 x ULN (29% vs 0%): OR=44,59 [95%CI: 2,59; 769,04], p=0,009; RD=0,29 [95%CI: 0,17; 0,42], NNH_{52 tyg.}=3 [95%CI: 2; 5].

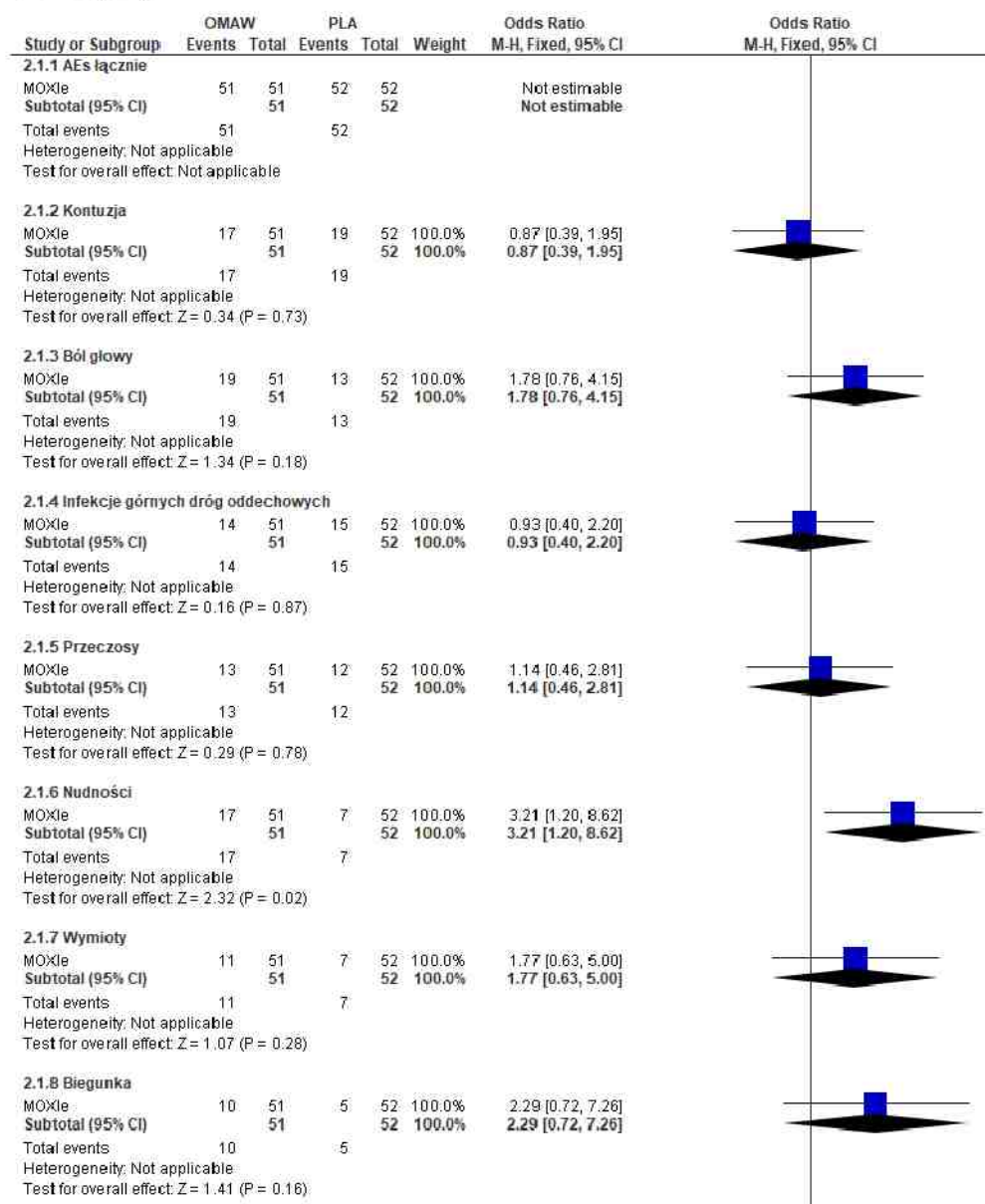
Tab. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Zdarzenia niepożądane (AEs).

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
AEs łącznie	51 (100) / 52 (100)	51 / 52	ne	ne	0,00 [-0,04; 0,04]	ns	na
Poszczególne AEs, które wystąpiły u co najmniej 20% chorych							
Kontuzja	17 (33) / 19 (37)	51 / 52	0,87 [0,39; 1,95]	ns	-0,03 [-0,22; 0,15]	ns	na
Ból głowy	19 (37) / 13 (25)	51 / 52	1,78 [0,76; 4,15]	ns	0,12 [-0,05; 0,30]	ns	na
Infekcje górnych dróg oddechowych	14 (28) / 15 (29)	51 / 52	0,93 [0,40; 2,20]	ns	-0,01 [-0,19; 0,16]	ns	na
Przeczosy	13 (26) / 12 (23)	51 / 52	1,14 [0,46; 2,81]	ns	0,02 [-0,14; 0,19]	ns	na
Nudności	17 (33) / 7 (14)	51 / 52	3,21 [1,20; 8,62]	0,02	0,20 [0,04; 0,36]	0,01	5 [2; 25]
Wymioty	11 (22) / 7 (14)	51 / 52	1,77 [0,63; 5,00]	ns	0,08 [-0,07; 0,23]	ns	na
Biegunka	10 (20) / 5 (10)	51 / 52	2,29 [0,72; 7,26]	ns	0,10 [-0,04; 0,24]	ns	na

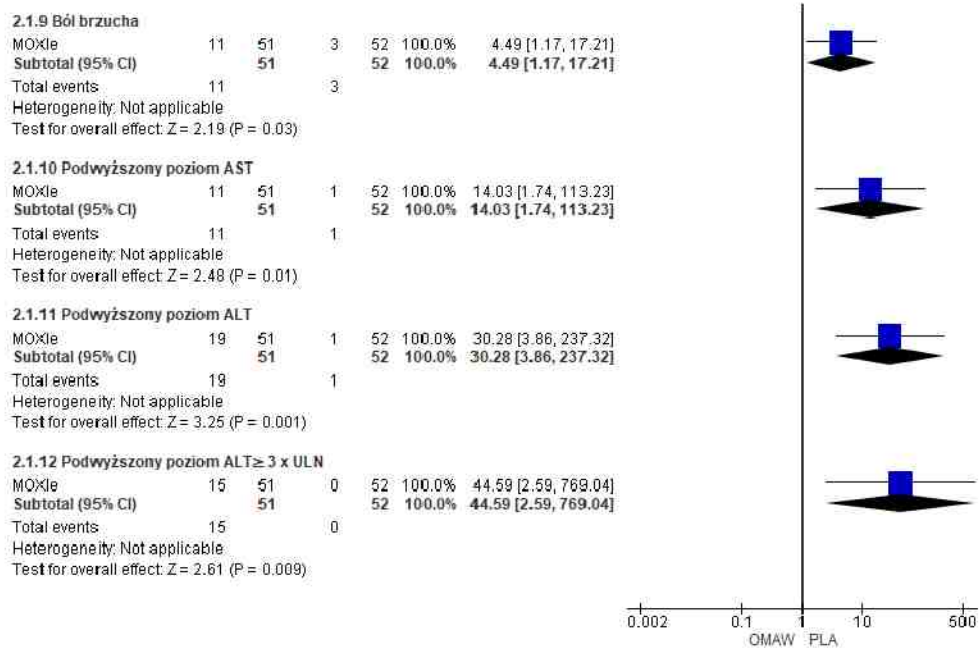
Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ból brzucha	11 (22) / 3 (6)	51 / 52	4,49 [1,17; 17,21]	0,03	0,16 [0,03; 0,29]	0,02	6 [3; 35]
Podwyższony poziom AST	11 (22) / 1 (2)	51 / 52	14,03 [1,74; 113,23]	0,01	0,20 [0,08; 0,32]	0,001	5 [3; 12]
Podwyższony poziom ALT	19 (37) / 1 (2)	51 / 52	30,28 [3,86; 237,32]	0,001	0,35 [0,22; 0,49]	<0,00001	2 [2; 4]
Podwyższony poziom ALT _{≥3} x ULN	15 (29) / 0	51 / 52	44,59 [2,59; 769,04]	0,009	0,29 [0,17; 0,42]	<0,00001	3 [2; 5]

AEs- zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; PLA - placebo; sAEs - poważne zdarzenia niepożądane (ang. *severe adverse events*); ULN - górna granica normy (ang. *upper limit of normal*).

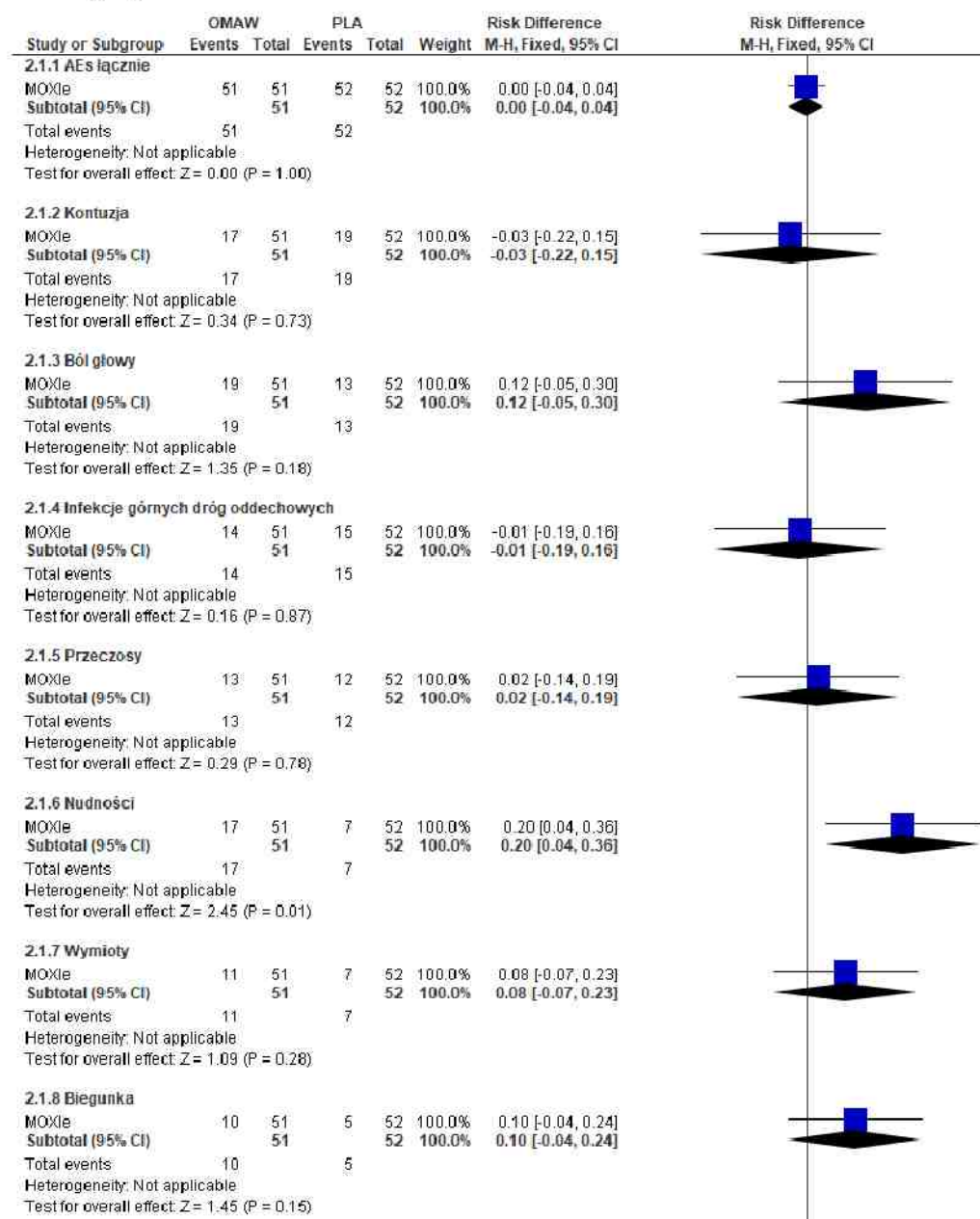
Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Zdarzenia niepożądane (AEs). Cz. 1. (OR).



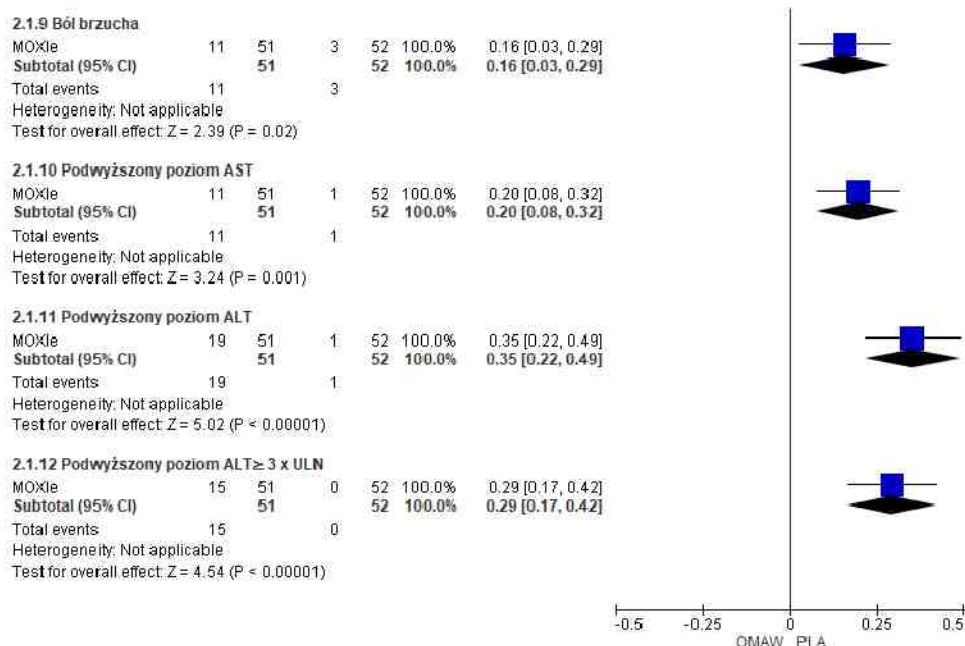
Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Zdarzenia niepożądane (AEs). Cz. 2. (OR).



Ryc. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Zdarzenia niepożądane (AEs). Cz. 1. (RD).



Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Zdarzenia niepożądane (AEs). Cz. 2. (RD).



6.4 eGFR

W przebiegu badania MOXle, odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami OMAW vs PLA, przemawiającą za większą korzyścią płynącą ze stosowania omaweloksolonu, w zakresie zmiany eGFR:

- w populacji ARP:
 - w 48. tygodni terapii w porównaniu do stanu wyjściowego: MD=11,40 ml/min/1,73 m² [95%CI: 7,21; 15,59], p<0,00001
 - w 52. tygodni terapii w porównaniu do stanu wyjściowego: MD=5,10 ml/min/1,73 m² [95%CI: 0,91; 9,29], p=0,02;
- w populacji pediatrycznej:
 - w 48. tygodni terapii w porównaniu do stanu wyjściowego: MD=16,80 ml/min/1,73 m² [95%CI: 4,88; 28,72], p=0,006.

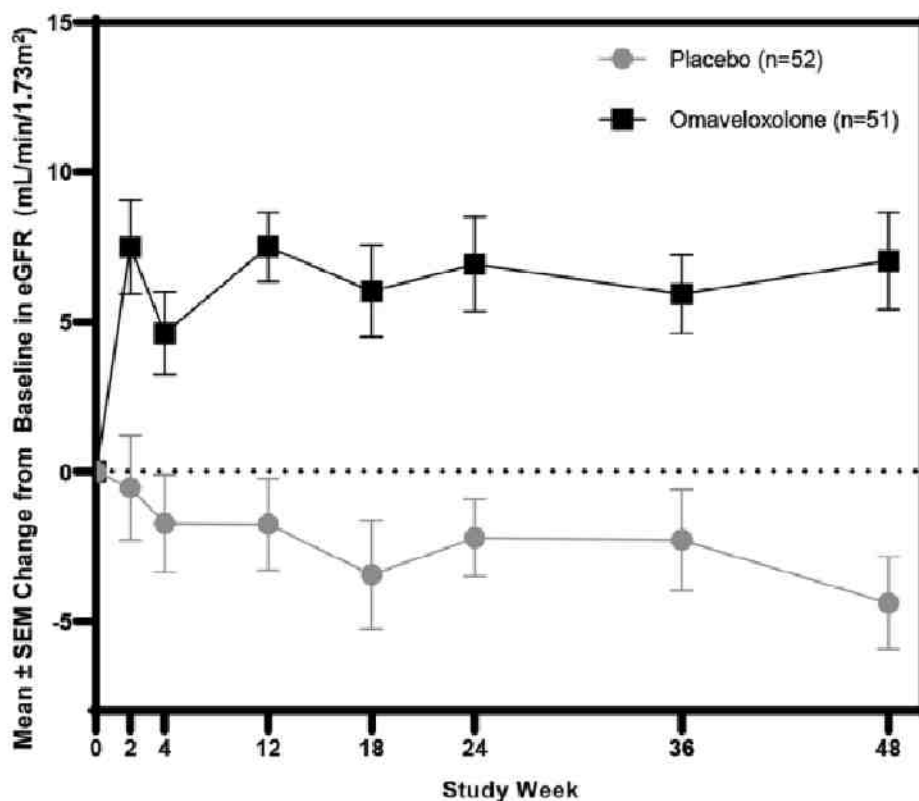
Na podstawie zmiany eGFR w czasie (patrz Ryc. 36) można zauważyć, że w grupie omaweloksolonu, w całym przebiegu badania MOXle, poziom eGFR nie spadł poniżej wartości wyjściowej. W przypadku grupy placebo odnotowano odwrotny przypadek - w całym okresie obserwacji, wynoszącym 48 tygodni, eGFR było na poziomie niższym niż wyjściowo.

Tab. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Zmiana eGFR.

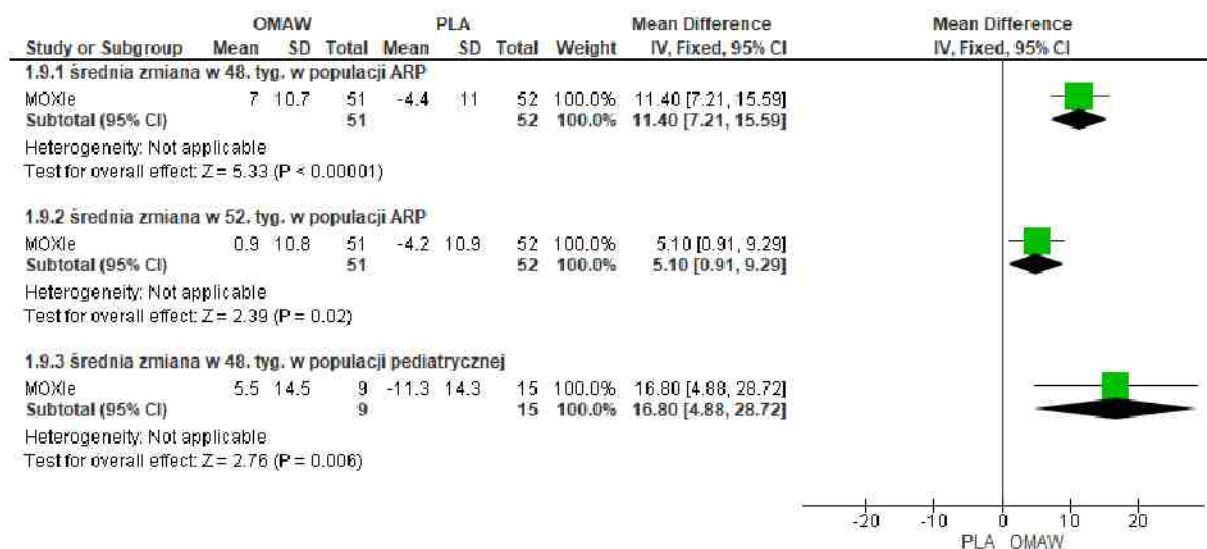
Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Średnia zmiana eGFR w 48. tyg. w populacji ARP, ml/min/1,73 m ² [95%CI]	51/52	11,40 [7,21; 15,59]	<0,00001
Średnia zmiana eGFR w 52. tyg. w populacji ARP, ml/min/1,73 m ² [95%CI]	51/52	5,10 [0,91; 9,29]	0,02

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Średnia zmiana eGFR w 48. tyg. w populacji pediatrycznej, mL/min/1,73 m ² [95%CI]	9/15	16,80 [4,88; 28,72]	0,006

Ryc. 36. Zmiana eGFR w grupach OMAW vs PLA w przebiegu badania MOXIe.



Ryc. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Zmiana eGFR (MD).



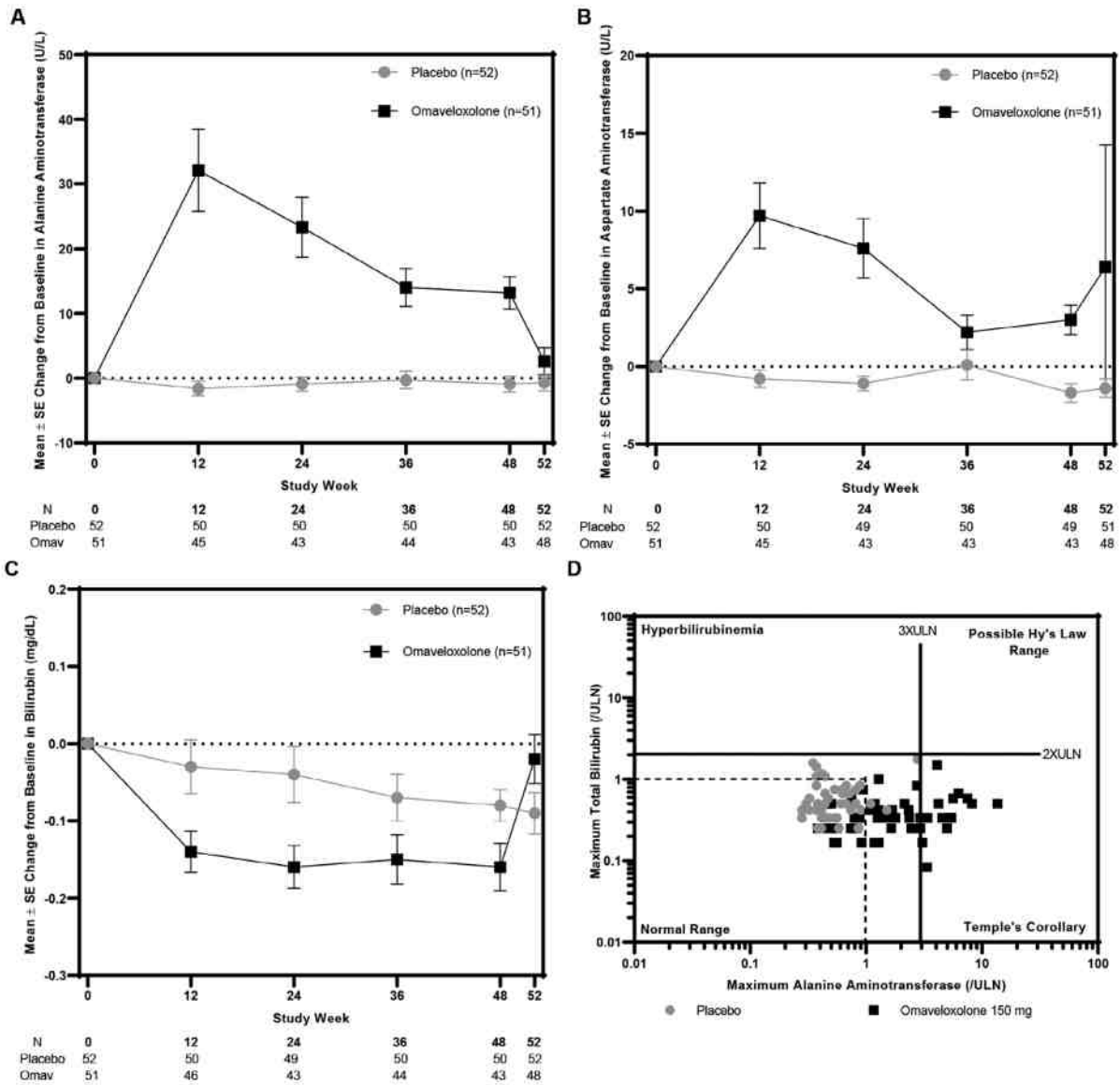
6.5 Zmiana poziomów ALT, AST, bilirubiny i ferrytyny w czasie

W badaniu MOXle raportowano również średnie zmiany poziomów poszczególnych parametrów w zależności od czasu.

W przypadku aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST), **wzrost poziomów tych parametrów u pacjentów przyjmujących omweloksolon był maksymalny w pierwszych 12 tygodniach leczenia. W miarę kontynuacji terapii poziom ALT powrócił do normy, a poziom AST wykazywał trend spadkowy.** Wzrosty poziomów aminotransferaz nie były związane ze wzrostem bilirubiny całkowitej, a chorzy leczeni omweloksolonem doświadczyli niewielkich, aczkolwiek **istotnych statystycznie spadków stężenia (normalizacji poziomu) bilirubiny całkowitej w odniesieniu do stanu wyjściowego w porównaniu z chorymi przyjmującymi placebo.** Żaden z pacjentów przyjmujących omweloksolon nie spełniał kryteriów prawa Hy'a⁵, ani nie wykazywał klinicznych objawów uszkodzenia wątroby (patrz Ryc. 38). Autorzy nadmieniają także, że przebiegu MOXle obserwowano częściową normalizację poziomu ferrytyny (patrz Ryc. 39).

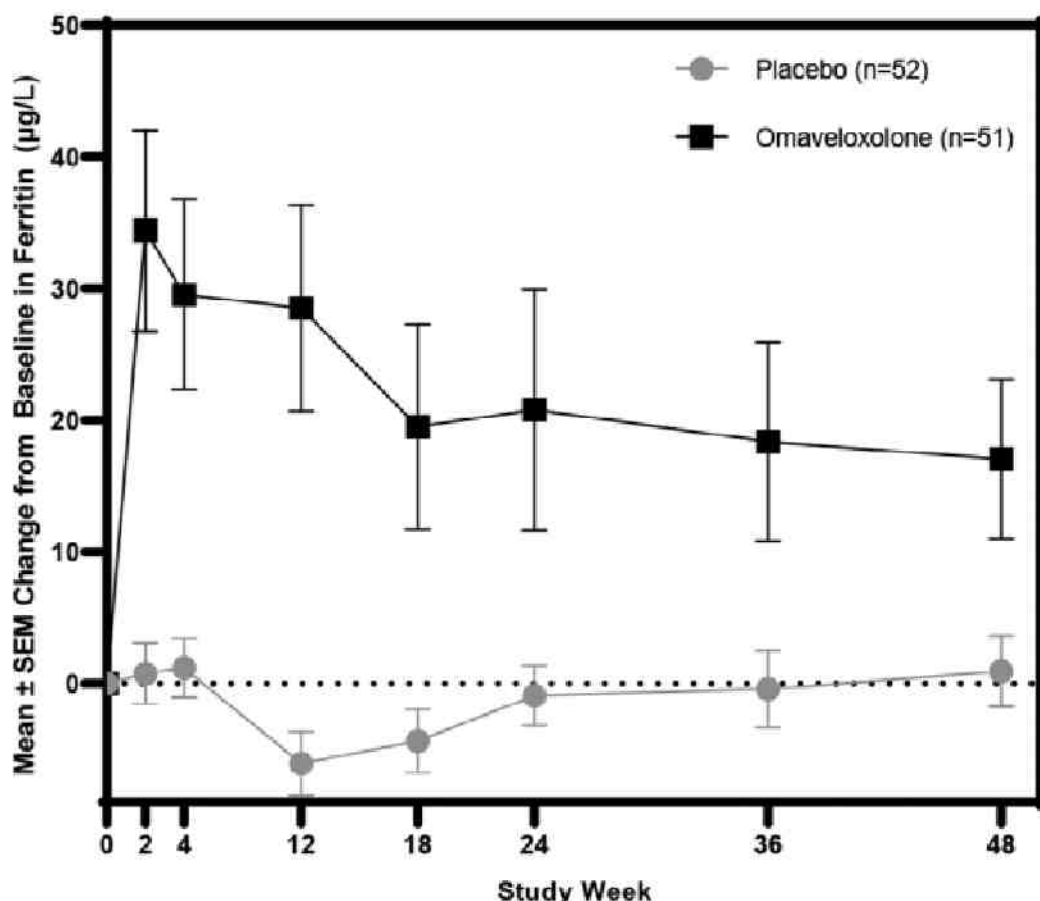
⁵ Prawo Hy'a jest „złotym standardem” przewidywania poważnego polekowego uszkodzenia wątroby.

Ryc. 38. Średnia zmiana \pm SE poziomu A) ALT; B) AST; C) bilirubiny całkowitej u wszystkich chorych poddanych randomizacji w badaniu MOXle w czasie całego okresu obserwacji (48 tyg. terapii + 4 tyg. obserwacji). D) Wykres eDISH - pionowe linie odpowiadają 3xULN dla ALT, linie poziome odpowiadają 2xULN dla bilirubiny całkowitej.



ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; eDISH - ocena poważnej hepatotoksyczności wywołanej lekami (ang. *Evaluation of Drug-Induced Serious Hepatotoxicity*); ULN - górna granica normy (ang. *upper limit of normal*).

Ryc. 39. Średnie \pm SEM zmiany stężenia ferrytyny w osoczu ($\mu\text{g/l}$) w czasie, obserwowane u chorych przyjmujących omaweloksolon vs placebo w badaniu MOXle.



U chorych w obydwu grupach odnotowano spadki ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w 48. tygodniu leczenia w odniesieniu do stanu wyjściowego. Nie zaobserwowano zmian w wynikach badania ECHO w żadnej z grup. U pacjentów przyjmujących omaweloksolon zaobserwowano zmniejszenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu z chorymi przyjmującymi placebo. Spadek ten dotyczył jedynie osób dorosłych i był bardziej zauważalny u osób z nadwagą tj. wyjściowe BMI $>25 \text{ kg/m}^2$ (brak szczegółowych danych).

7 Wyniki przedłużonej obserwacji w badaniu MOXle (badanie OLE)

Do udziału w badaniu MOXle kwalifikowano chorych w wieku od 16. do 40. roku życia z genetycznie potwierdzoną ataksją Friedreicha i wyjściowym wynikiem mFARS, mieszczącym się w granicach od 20 do 80 (szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia w badaniu MOXle opisano w rozdz. 4.2.3. Pacjenci, którzy ukończyli pierwsze bądź drugie badanie z cyklu MOXle, obejmujące 48-tygodniowy okres leczenia oraz dodatkowy 4-tygodniowy okres obserwacji, dotyczący oceny bezpieczeństwa (tj. trwający do 52. tygodnia badania), mogli zostać zakwalifikowani do udziału w przedłużonym okresie obserwacji (ang. *open-label extension*, OLE), który miał charakter otwarty (wynoszący od 144 do 168 tygodni, maksymalnie do dnia 24 marca 2022 r.).

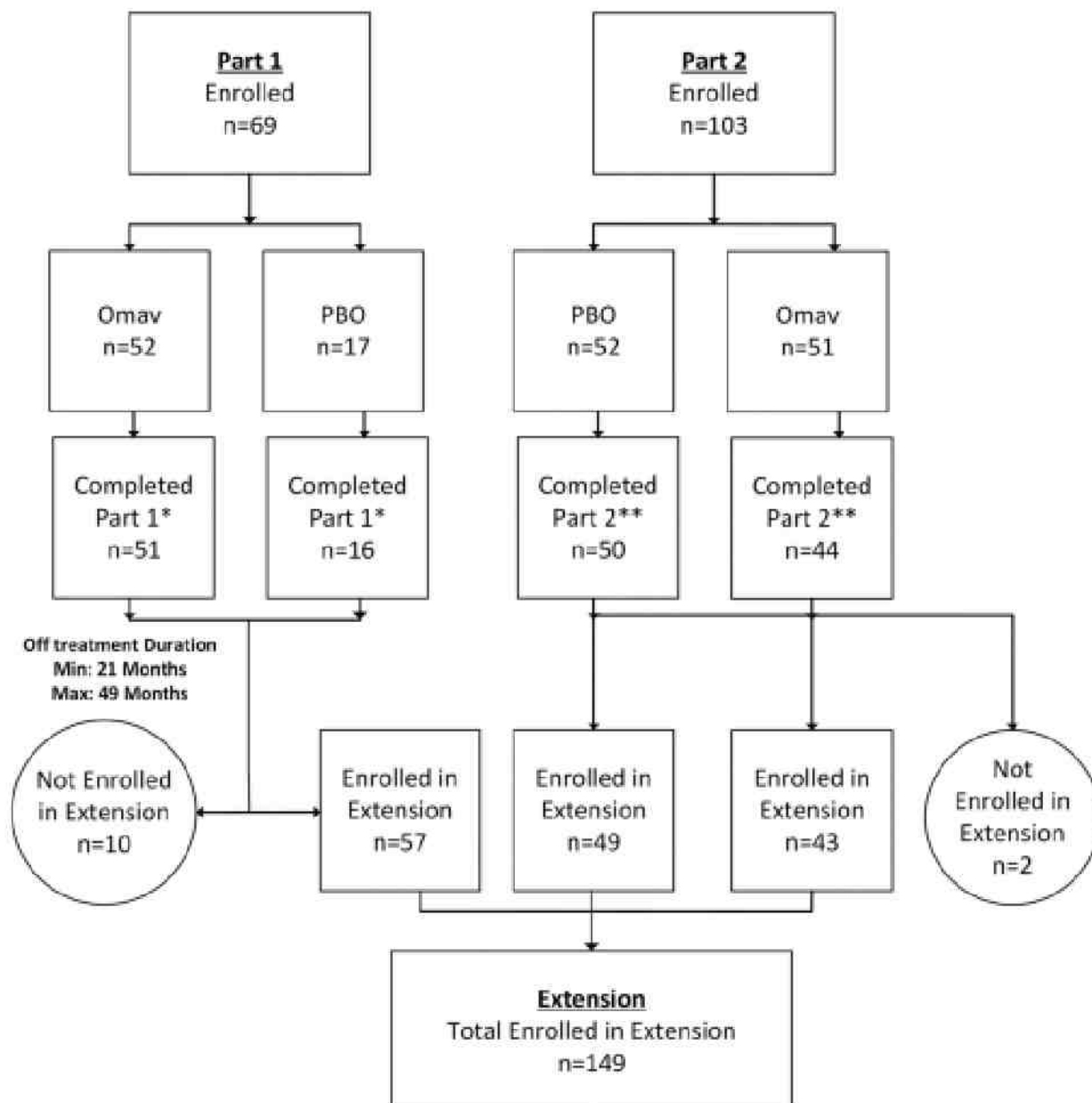
Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji FAS, zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci poddani randomizacji w badaniu MOXle oraz bez stopy wydrążonej (łac. *pes cavus*). Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano również w populacji populacji ARP, obejmującej wszystkich chorych poddanych randomizacji w badaniu MOXle (w obydwu badaniach z cyklu MOXle)

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji ARP tj. populacji obejmującej wszystkich chorych poddanych randomizacji w badaniu MOXle (w obydwu badaniach z cyklu MOXle). Omaweloksolon-omaweloksolon (OMAW-OMAW) oznacza chorych, którzy zostali przydzieleni do grupy omaweloksolonu w badaniu MOXle Part 2 i następnie kontynuowali przyjmowanie omaweloksolonu w badaniu OLE. Z kolei placebo-omaweloksolon (PLA-OMAW) oznacza pacjentów, którzy zostali randomizowani do grupy placebo w badaniu MOXle Part 2, a w następującym po nim w badaniu OLE przyjmowali omaweloksolon. Zarówno chorzy, jak i osoby oceniające pozostawali zaślepieni w odniesieniu do pierwotnej grupy randomizacji w badaniu MOXle Part 2.

Wszyscy chorzy, biorący udział w badaniu OLE przyjmowali omaweloksolon w dawce 150 mg raz dziennie.

W badaniu MOXle, w ramach oceny skuteczności w populacji FAS, oceniano 82 chorych, z których 73 zostało włączonych do przedłużonej obserwacji - 39 z grupy placebo oraz 34 z grupy omaweloksolonu. W ramach oceny bezpieczeństwa w grupie OMAW-OMAW oceniano łącznie 43 pacjentów, a w ramach grupy PLA-OMAW - 106 (patrz Ryc. 40).

Ryc. 40. Chorzy włączeni do udziału w badaniu OLE (Lynch 2024).



* Ukończyli 12-tygodniowy okres leczenia; ** ukończyli 48-tygodniowy okres leczenia oraz wizytę w 52. tygodniu

7.1 Ocena skuteczności

Wyniki analizy równoważności (ang. *non-inferiority*) przy użyciu pojedynczego modelu MMRM zademonstrowały, że dla populacji FAS różnica w wyniku mFARS pomiędzy grupami omaweloksolonu i placebo, obserwowana na końcu randomizowanego etapu badania (LSM=- 2,17⁶ pkt (SE=1,089), p=0,0471) została zachowana na końcu 72. tygodnia badania

⁶ Raportowana w badaniu MOXle różnica pomiędzy grupami, wynosiła -2,4 pkt - w niniejszym badaniu autorzy dla tego samego punktu czasowego raportują, że analizowana różnica wynosiła -2,17 pkt - wspomniana niewielka niespójność wyników jest spowodowana uwzględnieniem dodatkowych wizyt w modelu uwzględnionym w badaniu OLE.

OLE (LSM=-2,91 (SE=1,437), p=0,0433). Górna granica 90% CI dla testu równoważności ($\Delta_2 - 0,5 \times \Delta_1$) była mniejsza od 0 (-0,090), co stanowi istotny dowód równoważności (patrz Tab. 35). Podobne tendencje zaobserwowano w analizie dla populacji ARP, jednakże kryteria równoważności nie zostały spełnione (wynik wspomnianej górnej granicy 90%CI >0) - patrz

Tab. 35.

Tab. 35. Ocena równoważności dla zmiany wyniku testu mFARS, przeprowadzona w badaniu OLE.

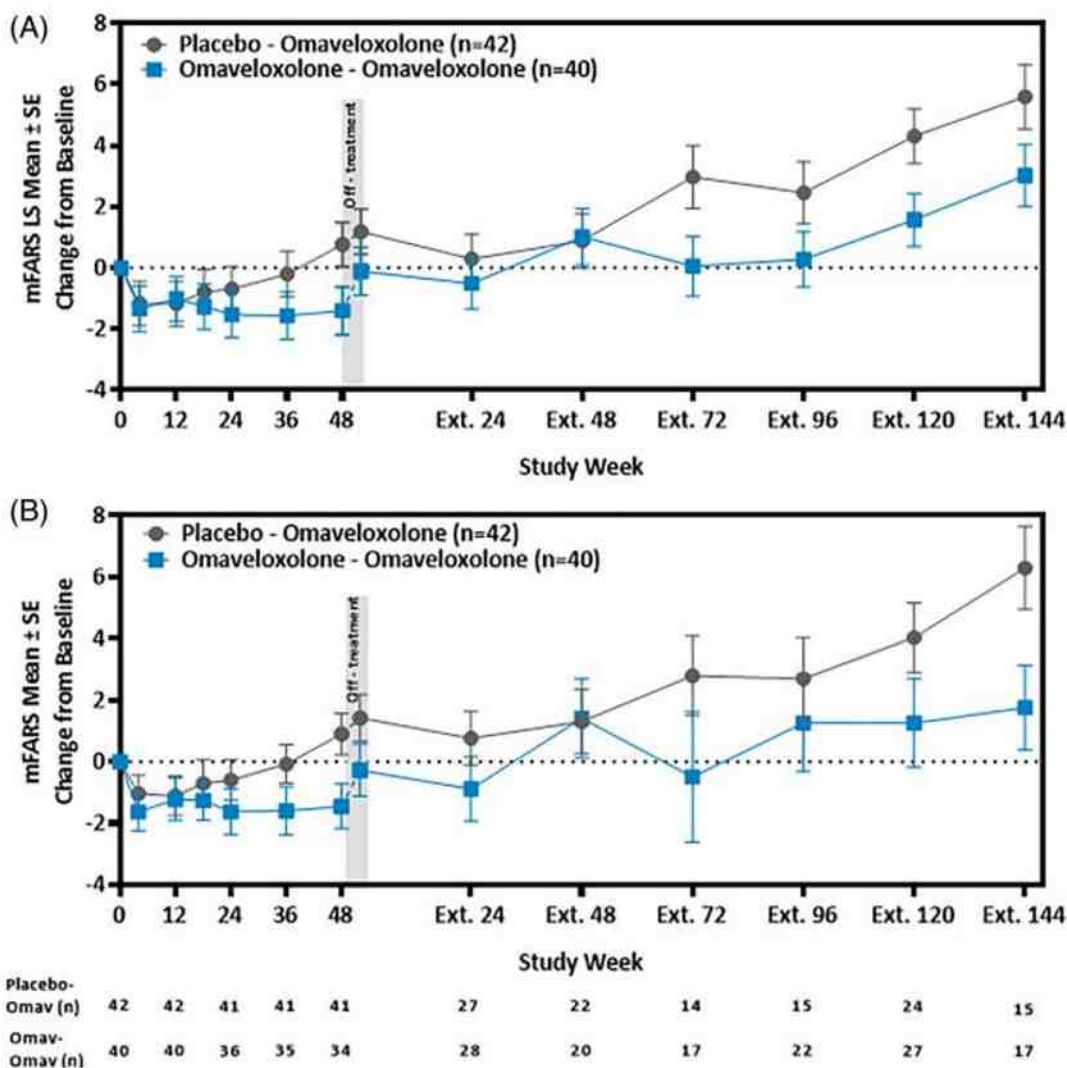
	MOXle = 48 tyg. (Δ_1)	72. tydzień OLE (Δ_2)
Populacja FAS		
Różnica pomiędzy grupami*, LSM (SE)	-2,17 (1,089), p=0,0471	-2,91 (1,437), p=0,0433
Oszacowanie (SE) $\Delta_2 - 0,5 \times \Delta_1$	-1,826 (1,3535)	
Górna granica normy 90% CI testu 1-stronnego dla oszacowania	-0,090	
Populacja ARP		
Różnica pomiędzy grupami*, LSM (SE)	-1,81 (1,057), p=0,0878	-2,17 (1,382), p=0,1172
Oszacowanie (SE) $\Delta_2 - 0,5 \times \Delta_1$	-1,264 (1,2637)	
Górna granica normy 90% CI testu 1-stronnego dla oszacowania	0,357	

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); LSM - średnia obliczona za pomocą metody najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*); OLE - badanie o charakterze otwartym, dotyczące przedłużonego okresu obserwacji (ang. *open-label extension*); SE - błąd standardowy (ang. *standard error*).

Graficzne przedstawienie zmian wyników mFARS w stosunku do wartości wyjściowych pozwala na zaobserwowanie rozdzielenia się krzywych reprezentujących poszczególne grupy, zwłaszcza na końcu badania (tj. do 144. tygodnia badania OLE). Poza danymi na 48. tydzień uzupełniający, w którym brakowało wielu wyników mFARS ze względu na pandemię COVID-19⁷, obserwowano prawie równoległe trajektorie pomiędzy grupą OMAW-OMAW a PLA-OMAW (patrz Ryc. 41).

⁷ Brak wyników ze względu na pandemię COVID-19 odnotowano również w 72. tygodniu badania OLE.

Ryc. 41. Zmiany średnich wyników mFARS w odniesieniu do wartości wyjściowych w populacji FAS dla grup OMAW-OMAW (N=40) i PLA-OMAW (N=42) oszacowane za pomocą metody: A) MMRM; B) LS.



Roczna zmiana wyników mFARS w przebiegu badania OLE (tj. do 144 tyg.) wynosiła 0,45 pkt (SE=0,63) [95%CI: 0,82; 1,71] w grupie OMAW-OMAW oraz 0,76 pkt (SE=0,76) [95%CI: 0,21; 1,31] w grupie PLA-OMAW. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie i wynosiła -0,31 pkt (SE=0,71) [95%CI: -1,72; 1,10], p=ns. Odnotowana roczna zmiana wyniku mFARS okazała się być o 2 pkt mniejsza niż oczekiwano na podstawie danych dotyczących naturalnego przebiegu FA (FACOMS). Na podstawie zaobserwowanych, równoległych trajektorii krzywych zmian wyników mFARS w poszczególnych grupach, można wnioskować o braku konwergencji pomiędzy grupami, co wskazuje, że leczenie omaweloksolonem zmienia przebieg choroby.

7.2 Ocena bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa omaweloksolonu, oceniany w badaniu OLE był zbliżony do tego uzyskanego w badaniu MOXle - omaweloksolon był ogólnie dobrze tolerowany. W czasie całego okresu obserwacji nie odnotowano zgonów. Poważne zdarzenia niepożądane

występowały u 12 (8,7%) pacjentów, z czego 8 (7,5%) z nich należało do grupy PLA-OMAW, a 5 (11,6%) do grupy OMAW-OMAW. Wszystkie z poważnych zdarzeń niepożądanych zostały uznane przez badaczy za niezwiązane z leczeniem, a ponadto żadne z nich nie skutkowało przerwaniem leczenia. Do najczęściej występujących zdarzeń należał podwyższony poziom ALT oraz infekcja koronawirusem. Inne zdarzenia niepożądane, które występowały u co najmniej 10% pacjentów w jednej z grup, poważne zdarzenia niepożądane, a także poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem przedstawiono w Tab. 36. Warto nadmienić również, że wzrost poziomów aminotransferaz nie był związany ze wzrostem poziomu bilirubiny.

Tab. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXle: OMAW-OMAW, PLA-OMAW.

Zdarzenie niepożądane	OMAW-OMAW (N=43)	PLA-OMAW (N=106)
Poważne zdarzenia niepożądane, n (%)	5 (12)	8 (8)
Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)		
zastoinowa niewydolność serca, n (%)	1 (2)	0
tachykardia zatokowa, n (%)	1 (2)	0
zapalenie mięśnia sercowego, n (%)	0	1 (1)
zaparcia, n (%)	1 (2)	0
torbiel pilonidalna, n (%)	1 (2)	0
infekcja górnych dróg oddechowych, n (%)	1 (2)	0
infekcja norowirusem, skutkująca zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, n (%)	0	1 (1)
sepsa, n (%)	0	1 (1)
wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, n (%)	0	1 (1)
złamanie kości twarzy, n (%)	0	1 (1)
złamanie w okolicy stawu biodrowego, n (%)	0	1 (1)
wzrost poziomu troponiny, n (%)	0	1 (1)
ból pleców, n (%)	1 (2)	0
epilepsja, n (%)	0	1 (1)
próba samobójcza, n (%)	0	2 (2)
poważna depresja, n (%)	0	1 (1)
depresja, n (%)	0	1 (1)
duszność, n (%)	1 (2)	0
Zdarzenia niepożądane, n (%)	40 (93)	103 (97)
podwyższony poziom ALT, n (%)	4 (9)	24 (23)
infekcja koronawirusem, n (%)	8 (19)	20 (19)
ból głowy, n (%)	7 (16)	20 (19)
infekcja górnych dróg oddechowych, n (%)	10 (23)	15 (14)
nudności, n (%)	7 (16)	17 (16)
wycieńczenie, n (%)	6 (14)	14 (13)
biegunka, n (%)	4 (9)	15 (14)

Zdarzenie niepożądane	OMAW-OMAW (N=43)	PLA-OMAW (N=106)
przeczos, n (%)	2 (5)	16 (15)
kontuzja, n (%)	4 (9)	14 (13)
ból stawów, n (%)	5 (12)	13 (12)
naderwanie więzadła, n (%)	3 (7)	14 (13)
ból brzucha, n (%)	7 (16)	9 (9)
powikłanie poszczepienne, n (%)	6 (14)	9 (9)
skurcze mięśni, n (%)	2 (5)	12 (11)
zapalenie nosogardła, n (%)	7 (16)	6 (6)
wymioty, n (%)	5 (12)	7 (7)
ból pleców, n (%)	5 (12)	6 (6)
depresja, n (%)	5 (12)	4 (4)
zaparcia, n (%)	5 (12)	3 (3)

7.3 Podsumowanie

Wykonane w przebiegu badania OLE testy równoważności wykazały, że różnica wyniku mFARS pomiędzy chorymi przyjmującymi omaweloksolon i placebo w badaniu MOXIe (LSM=2,17 pkt) utrzymywała się do 72 tygodnia badania OLE (LSM=2,91 pkt). Zauważalne jest, że chorzy, u których wcześniej wdrożono omaweloksolon mają lepszy wynik mFARS, w porównaniu z chorymi u których omaweloksolon zastosowano dopiero w badaniu OLE, co wskazuje na znaczące korzyści wynikające z wcześniejszego rozpoczęcia terapii omaweloksolonem. Ponadto chorzy wcześniej przyporządkowani do grupy omaweloksolonu w 72. tygodniu badania OLE dalej nie wykazywali postępującej progresji choroby według wyniku mFARS. Profil bezpieczeństwa omaweloksolonu był spójny z tym wykazany w badaniu MOXIe. Omówione wyniki potwierdzają pozytywne rezultaty osiągnięte w badaniu MOXIe i wskazują na długotrwałe korzyści płynące z leczenia ataksji Friedreicha omaweloksolonem.

8 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie omaweloksolonu w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia. Nie wprowadzono żadnych kryteriów ograniczających ze względu na typ komparatora lub jego brak.

Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 3 czerwca 2024 r. (patrz rozdz. 3.2).

Ostatecznie do analizy nie włączono żadnych badań efektywności praktycznej dla omaweloksolonu stosowanego w leczeniu ataksji Friedreicha.

Listę publikacji włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 15.5. (brak badań oceny efektywności praktycznej).

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 15.6.

9 Dodatkowe dowody naukowe

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 badania kliniczne Lynch 2024, które dotyczyło porównania wyników przedłużonej obserwacji badania MOXle (OLE) z badaniem dotyczącym naturalnego przebiegu choroby. Wspomniane badanie formalnie nie spełniało precyzyjnie zdefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, ponieważ jest ono analizą dotyczącą porównania wyników dwóch badań (badania MOXle włączonego do głównej części niniejszego raportu oraz badania dotyczącego naturalnego przebiegu ataksji Friedreicha, które obejmowało aż 812 chorych z tą chorobą rzadką). Badanie Lynch 2024 stanowi więc pośrednie porównanie ocenianej interwencji z komparatorem. Co warto nadmienić, jego autorzy w celu zachowania wiarygodności przeprowadzonej analizy odpowiednio dopasowali oceniane grupy pod względem wielu parametrów wyjściowych, dotyczących charakterystyki populacji i czasu trwania badania. Badanie Lynch 2024 wydaje się ważne z punktu widzenia niniejszego raportu, a także dzięki przyjętym parametrom modelu i odpowiedniemu dopasowaniu obydwu grup wydaje się być wiarygodnym źródłem informacji, z tego powodu zostało ono włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych.

9.1 Lynch 2024

Badanie Lynch 2024 obejmowało przeprowadzenie odpowiednio dopasowanego porównania (ang. *propensity-matched comparison*, PMC) wyników badania, dotyczącego naturalnego przebiegu ataksji Friedreicha (FACOMS) z wynikami przedłużonego okresu obserwacji badania MOXle (OLE), w którym chorzy przyjmowali omaweloksolon w dawce 150 mg/d.

Badanie FACOMS to międzynarodowe badanie dotyczące naturalnego przebiegu ataksji Friedreicha, prowadzone przez ośrodki *the Collaborative Clinical Research Network in Friedreich's Ataxia*, obejmujące 812 chorych.

136 chorych, biorących udział w badaniu OLE, zostało poddanych ocenie mFARS w trakcie przebiegu badania (oprócz oceny wyjściowej). Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 2,76 roku. Wspomniani chorzy zostali włączeni do analizy PMC. W przypadku badania FACOMS, z 810 chorych włączonych do udziału w badaniu, w ramach analizy PMC wybrano 136 chorych odpowiednio dopasowanych m.in. pod względem charakterystyki wyjściowej i czasu trwania leczenia do 136 chorych z badania MOXle. Dla tych chorych mediana czasu trwania leczenia wynosiła 2,92 roku. Analizy prowadzono również odpowiednio dopasowując chorych z badania FACOMS do populacji OMAW-OMAW (N=41) i PLA-OMAW (N=95) z badania OLE.

W ramach analizy PMC wykazano, że w przebiegu badania FACOMS wynik mFARS uległ wzrostowi o 6,61 pkt, podczas gdy w badaniu MOXle o 3,0 pkt. **Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść stosowania omaweloksolonu (badania MOXle) i wynosiła -3,61 pkt (SE=0,93), p=0,0001.** Wynik ten oznacza, że **progresja choroby, u pacjentów stosujących omaweloksolon została istotnie statystycznie spowolniona o 55% w porównaniu do pacjentów nieleczonych.** W przypadku analizy przeprowadzonej dla poszczególnych grup z badania OLE (OMAW-OMAW i PLA-OMAW) oraz odpowiednio im dopasowanych grup chorych z badania FACOMS, różnice pomiędzy grupami również wskazywały na istotnie statystycznie większą skuteczność omaweloksolonu - **progresja choroby została istotnie statystycznie zredukowana o >50% w odniesieniu do chorych nieleczonych** - szczegóły patrz Tab. 37.

Tab. 37. Analiza dotycząca pierwszorzędowego punktu końcowego - badanie Lynch 2024.

Parametr	Analiza PMC w całej populacji		OMAW-OMAW		PLA-OMAW	
	PM FACOMS (N=136)	OLE (N=136)	PM FACOMS (N=41)	OLE (N=41)	PM FACOMS (N=95)	OLE (N=95)
Wyjściowy wynik mFARS, średnia (SD)	41,0 (16,1)	42,2 (12,6)	39,6 (16,8)	40,9 (12,2)	44,5 (18,0)	42,8 (12,8)
Zmiana wyniku mFARS od wartości wyjściowej [LSM (SE)]						
Po 3 latach	6,61 (0,65)	3,00 (0,66)	6,14 (1,24)	2,38 (1,33)	7,29 (0,72)	3,21 (0,76)
Różnica pomiędzy grupami	-3,61 (0,93), p=0,0001		-3,76 (1,82), p=0,0400		-4,09 (1,05), p=0,0001	

LSM - średnia obliczana za pomocą metody najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*); mFARS - Zmodyfikowana Skala Oceny Ataksji Friedreicha (ang. *the modified Friedreich's Ataxia Rating Scale*); OLE - przedłużona obserwacja przeprowadzona w badaniu MOXle (ang. *open-label extension*); OMAW - omaweloksolon; PLA - placebo; PM - populacja odpowiednio dopasowana do populacji z badania OLE (ang. *propensity matched*); PMC - odpowiednio dopasowane porównanie (ang. *propensity matched comparison*) z zastosowaniem modelu PMM (ang. *propensity-matched model*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); SE - błąd standardowy (ang. *standard error*).

Istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupami odnotowano również porównując zmianę wyniku mFARS od wartości wyjściowego do 1. i 2. roku terapii - szczegóły patrz Tab. 37. W grupie chorych przyjmujących omaweloksolon odnotowano istotnie statystycznie mniejszy wzrost wyniku mFARS⁸ w porównaniu do chorych nieleczonych, odpowiednio w 1. (LSM=- 2,10 pkt (SE=0,81), p=0,0101 i 2. roku trwania badania (LSM=-3,41 pkt (SE=0,84), p<0,0001).

⁸ Im wyższy wynik mFARS tym w gorszym stanie zdrowia znajduje się chory.

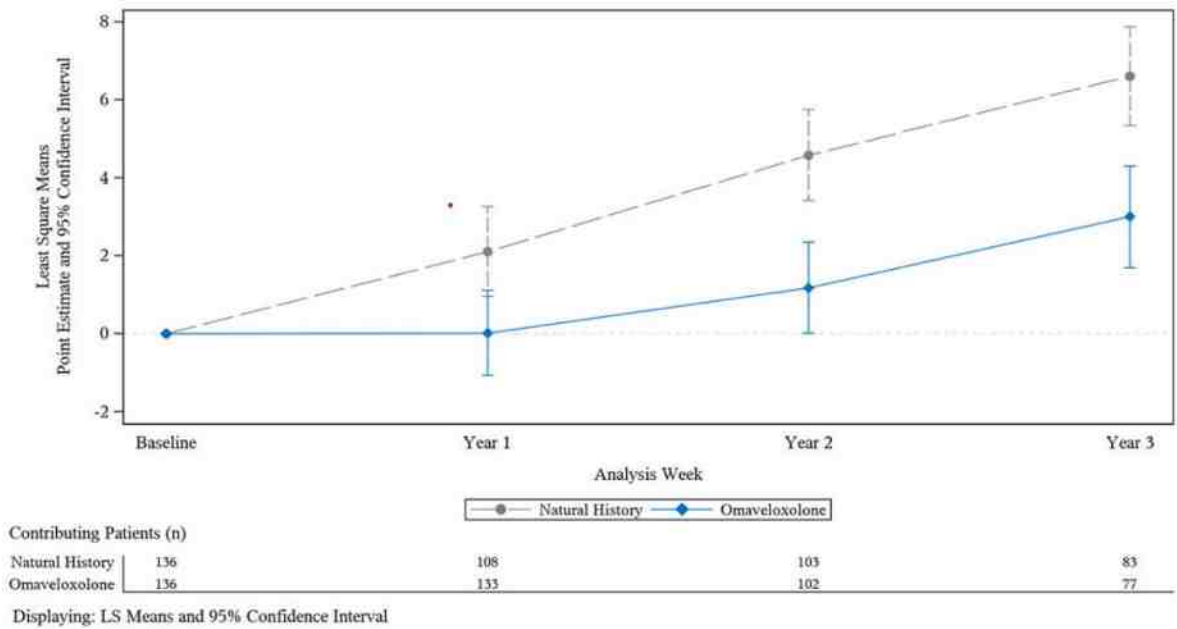
Tab. 38. Analiza dotycząca pierwszorzędowego punktu końcowego w różnych punktach czasowych - badanie Lynch 2024.

Populacja	Stan wyjściowy		Zmiana mFARS w 1. roku		Zmiana mFARS w 2. roku	
	N	Średnia (SD)	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)
Analiza PMC w całej populacji						
OLE	136	42,2 (12,6)	133	0,015 (0,56)	102	1,18 (0,59)
PM FACOMS	136	41,0 (16,1)	108	2,11 (0,59)	103	4,58 (0,59)
Różnica między grupami	-		-2,10 (0,81), p=0,0101		-3,41 (0,84), p<0,0001	
OMAW-OMAW						
OLE	41	42,8 (12,8)	95	-0,43 (0,63)	69	1,18 (0,69)
PM FACOMS	41	44,5 (18,0)	72	2,32 (0,69)	71	4,23 (0,68)
Różnica między grupami			-2,75 (0,94), p=0,0035		-3,06 (0,97), p=0,0017	
PLA-OMAW						
OLE	95	40,9 (12,2)	38	1,05 (1,09)	33	1,10 (1,13)
PM FACOMS	95	39,6 (16,8)	34	2,48 (1,12)	33	3,57 (1,13)
Różnica między grupami			-1,43 (1,56), p=ns		-2,47 (1,60), p=ns	

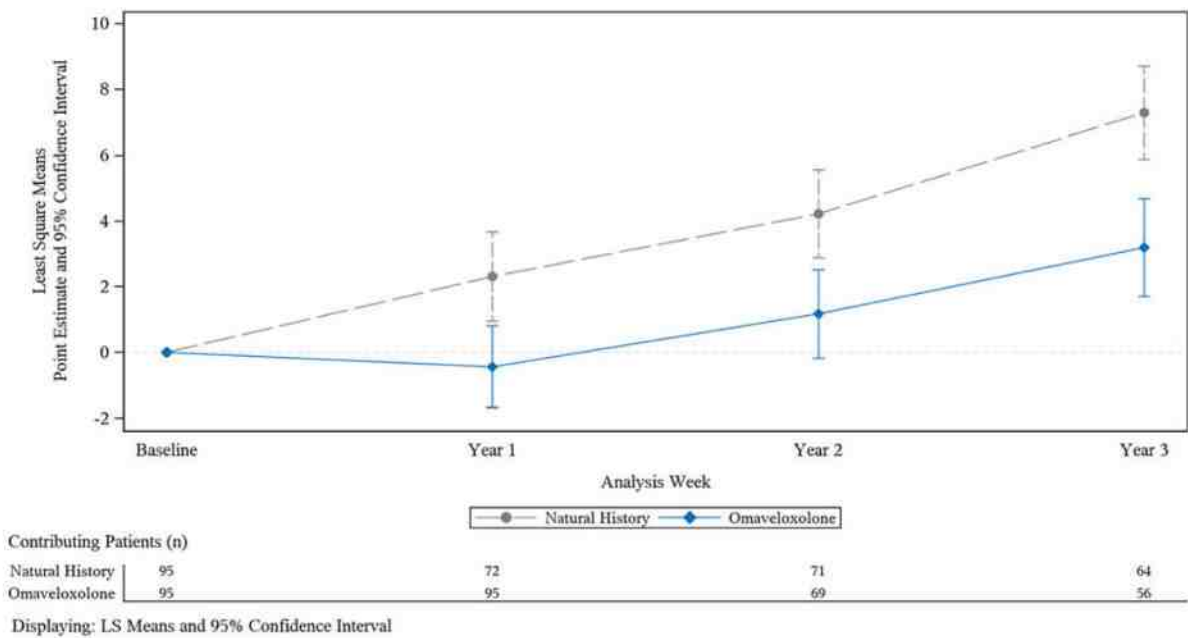
LSM - średnia obliczana za pomocą metody najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*); mFARS - Zmodyfikowana Skala Oceny Ataksji Friedreicha (ang. *the modified Friedreich's Ataxia Rating Scale*); OLE - przedłużona obserwacja przeprowadzona w badaniu MOXle (ang. *open-label extension*); OMAW - omaweloksolon; PLA - placebo; PM - populacja odpowiednio dopasowana do populacji z badania OLE (ang. *propensity matched*); PMC - odpowiednio dopasowane porównanie (ang. *propensity matched comparision*) z zastosowaniem modelu PMM (ang. *propensity-matched model*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); SE - błąd standardowy (ang. *standard error*).

Warto również zauważyć, że z każdym rokiem trwania badania MOXle, chorzy doświadczali mniejszej zmiany wyniku mFARS w odniesieniu do stanu wyjściowego w porównaniu z grupą chorych z badania FACOMS. Krzywe symbolizujące poszczególne badania wykazują konsekwentną separację pomiędzy grupami dla wszystkich porównań (patrz Ryc. 42, Ryc. 43 i Ryc. 44).

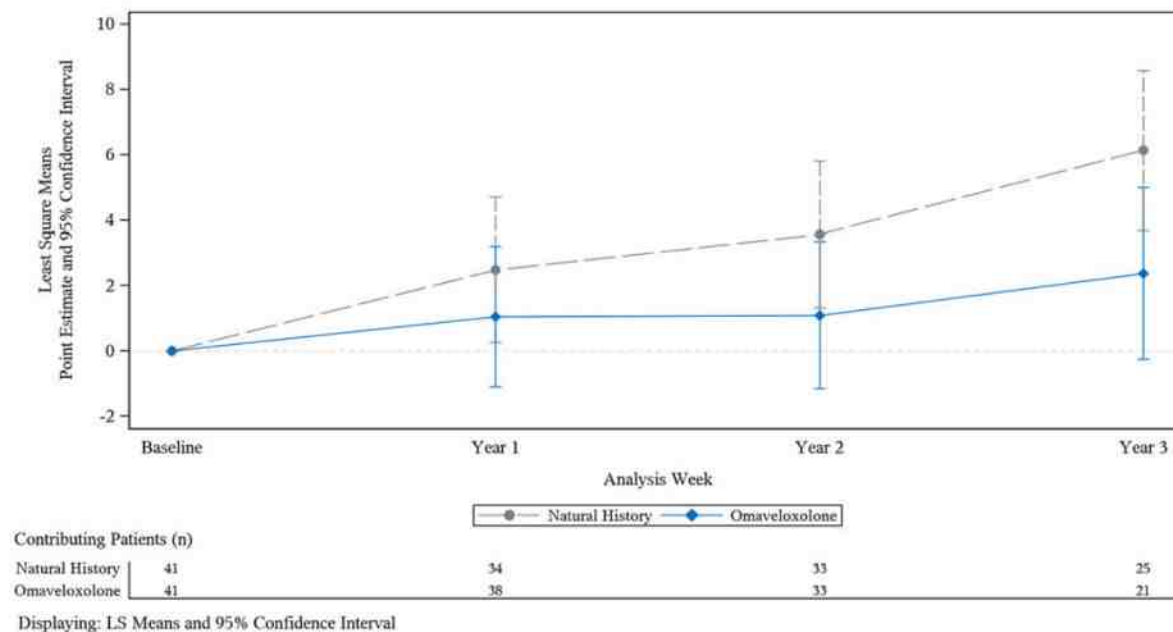
Ryc. 42. Porównanie zmian wyników mFARS w czasie w całej ocenianej populacji chorych.



Ryc. 43. Porównanie zmian wyników mFARS w czasie dla populacji PLA-OMAW (badanie OLE) i odpowiadającej jej populacji z badania FACOMS.



Ryc. 44. Porównanie zmian wyników mFARS w czasie dla populacji OMAW-OMAW (badanie OLE) i odpowiadającej jej populacji z badania FACOMS.



Podsumowując, na podstawie wyników badania OLE można wnioskować, że omaweloksolon zapewniał chorym trwale (czas obserwacji ok. 3 lat) korzyści terapeutyczne w porównaniu z ich brakiem w przypadku chorych nieleczonych (badanie FACOMS). W każdym roku, we wszystkich populacjach objętych analizą pacjenci w badaniu MOXle vs w badaniu FACOMS przede wszystkim doświadczyli **istotnie statystycznie mniejszej zmiany wyniku mFARS** - przykładowo w perspektywie 3-letniej (3 pkt vs 6,61 pkt): MD=-3,61 pkt (SE=0,93), p=0,0001. Wyniki te sugerują, że omaweloksolon znacząco spowalnia progresję ataksji Friedreicha.

10 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono odnalezione informacje dotyczące bezpieczeństwa na stronach URPL, EMA i FDA dla omaweloksolonu bez względu na skojarzenie.

10.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) - dostęp 21.06.2024 r. - nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem omaweloksolonu.

10.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa omaweloksolonu (EMA) – dostęp 21.06.2024 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących omaweloksolon odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2024) prowadzonej przez EMA - dostęp 21.06.2024 r.

Tab. 39. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących omaweloksolon.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia pracy serca	7	10	17
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	1	0	1
Zaburzenia oka	0	1	1
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	6	12	18
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	6	4	10
Zaburzenia wątroby	1	2	3
Zaburzenia układu immunologicznego	0	1	1
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	4	15	19
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	4	9	13
Nieprawidłowe wyniki badań	13	13	26
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2	4	6

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	4	8	12
Zaburzenia układu nerwowego	3	2	5
Zaburzenia psychiczne	1	2	3
Zaburzenia nerek i układu moczowego	0	5	5
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1	0	1
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	2	5	7
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	0	3	3
Zaburzenia naczyniowe	1	1	2
Łącznie	26	37	63

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 21.06.2024 r.

10.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) do dnia 21.06.2024 r. nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa omaweloksolonu.

10.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących omaweloksolon odnalezione w bazie *VigiAccess™* (WHO-UMC 2024) prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* - dostęp 21.06.2024 r.

Tab. 40. *WHO Uppsala Monitoring Center* - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących omaweloksolon.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1
Zaburzenia pracy serca	37
Zaburzenia ucha i błędnika	4
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Zaburzenia oka	7
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	142
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	123
Zaburzenia wątroby	9
Zaburzenia układu immunologicznego	7
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	83
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	106
Nieprawidłowe wyniki badań	181

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	32
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	71
Choroby nowotworowe	2
Zaburzenia układu nerwowego	99
Problemy związane z produktem	4
Zaburzenia psychiczne	39
Zaburzenia nerek i układu moczowego	23
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	7
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	37
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	39
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	5
Zaburzenia naczyniowe	10
Łącznie	443

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 21.06.2024 r.

11 Ograniczenia

Do ograniczeń badania MOXle, włączonego do głównej części analizy, dotyczącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa omaweloksolonu w porównaniu z placebo (rozumianym jako naturalny przebieg choroby i stosowanie terapii standardowej), w populacji dorosłych i młodzieży od 16 roku życia z ataksją Friedreicha, należą przede wszystkim niewielka liczebność populacji (103 chorych) i stosunkowo krótki czas trwania badania (48 tyg. leczenia + 4 tyg. obserwacji). Należy jednak podkreślić, że ataksja Friedreicha jest rzadką, postępującą chorobą i w tym kontekście należy rozpatrywać dostępne dowody naukowe. Zwiększenie badanej populacji chorych bądź przedłużenie czasu obserwacji umożliwiłoby dokładniejszą ocenę skutków działania omaweloksolonu w poszczególnych subpopulacjach. Szczególnie zwiększenie liczebności populacji docelowej dałoby szansę wykazania istotności statystycznej dla punktów końcowych, które aktualnie wykazują numeryczne przewagi, ale ich przedziały ufności są zbyt szerokie, żeby dać możliwość wnioskowania o istotności statystycznej wyniku. Wydłużenie czasu trwania badania wydłużyłoby z kolei chorem czas dostępu leku (aktualnie jedynego leku w ataksji Friedreicha). Dodatkowo zaprezentowany zestaw wyników skupia się na chorych w umiarkowanym stadium zaawansowania choroby, w którym pacjenci są w stanie wykonywać testy wysiłkowe i prawie wszyscy chorzy poruszali się samodzielnie (Lynch 2020). Innym ograniczeniem badania MOXle może być fakt, iż większość chorych uczestniczących w badaniu nie miała stopy wydrążonej, a wspomniana deformacja występuje u części chorych z ataksją Friedreicha. Omawiane ograniczenie może być związane z tym, że chorzy ze stopą wydrążoną wykazują większe trudności w wykonywaniu testów wysiłkowych, ocenianych w badaniu, w efekcie czego niemożliwe byłoby ich przeprowadzenie. Pomimo wspomnianego ograniczenia, w badaniu MOXle, dla pierwszorzędnego punktu końcowego, raportowano jednak wyniki w populacji złożonej zarówno z chorych ze stopą wydrążoną jak i bez. Dodatkowo wszystkie wyniki dotyczące bezpieczeństwa również oceniano w populacji łączonej. Uwzględniając wyniki badań, skupiających się na ocenie naturalnego przebiegu choroby, wspomniana grupa chorych - tj. chorzy w średnio zaawansowanym stadium choroby - nie jest grupą, w której najszybciej dochodzi do progresji ataksji Friedreicha, jednakże jest ona najłatwiejsza do zbadania (FACOMS, Reetz 2018). Spowolnienie progresji na wczesnym etapie daje największe długofalowe korzyści dla chorych.

Zgodnie ze skalą Jadad, badanie MOXle charakteryzowała się wysoką jakością i uzyskało maksymalną liczbę punktów (5 pkt). Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka badania MOXle charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen. Autorzy badania MOXle nadmieniają, że w celu zminimalizowania ryzyka potencjalnego zafalszowania wyniku, ocenę mFARS przeprowadzał neurolog, który nie znał wyników prawie żadnych badań laboratoryjnych, a kilka obszarów podlegających ocenie (np. wynik skali mFARS, dotyczący zachowania równowagi w pozycji pionowej) obejmowało elementy, które dają się określić obiektywnymi miarami i trudno jest na nie wpłynąć osobie badanej. Ogólnie rzecz biorąc, pomimo pewnych ograniczeń, dane sugerują, że mało prawdopodobne jest, by opisana w niniejszym badaniu korzyść z zastosowania omaweloksolonu w ataksji Friedreicha była odzwierciedleniem jakiegokolwiek potencjalnego odświeżenia ze strony jego uczestników.

W przypadku przedłużonej obserwacji, dotyczącej badania MOXle, główne ograniczenie dotyczyło otwartego charakteru badania. Kolejne stanowił z kolei brak danych mFARS

w okresie wybuchu pandemii COVID-19, niewielka liczebność populacji oraz możliwość występowania niezamierzonych czynników zakłócających.

Ograniczeniem badania Lynch 2024 był brak randomizacji (badanie *cross-over*), jednakże zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Rady Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Rejestracji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, ryzyko to zminimalizowano poprzez zebranie szczegółowych danych demograficznych dotyczących pacjentów i odpowiednie przyporządkowanie z uwzględnieniem ich charakterystyki wyjściowej. Kolejne z ograniczeń wynika z zastosowanego modelu, który w ramach zmiennych nie uwzględnił długości powtórzeń GAA w genie *FXN* oraz obecności stopy wydrążonej.

W kontekście całej analizy ograniczenie może stanowić również fakt, że nie jest możliwe wyznaczenie klinicznie istotnej różnicy dotyczącej zmiany pierwszorzędowego punktu końcowego tj. oceny mFARS. Wynika to ze zróżnicowanego charakteru choroby, który wpływa na wiele aspektów funkcjonowania. Bazując jednak na konstrukcji kwestionariusza skali mFARS, a dokładniej poszczególnych jego domenach, można sądzić, że 2 punktowa zmiana jest odczuwalna dla pacjentów. Przykładowo chory, który w domenie dotyczącej utrzymania pozycji pionowej został oceniony na 0 pkt. i poruszał się typowym tempem w jednym kierunku przez 8 metrów w przypadku, kiedy jego wynik mFARS wzrósł o 2 pkt. ma obniżoną koordynację ruchów i kłopoty z utrzymaniem równowagi, może potrzebować wsparcia opiekuna dla zachowania bezpieczeństwa (FARA 2023 a).

12 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania omaweloksolonu (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia.

Dnia 9 lutego 2024 r. Komisja Europejska wydała pozwolenie na wprowadzenie do obrotu sierocego produktu leczniczego stosowanego u ludzi "Skyclarys - omaweloksolon" na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady (KE 2023). Dnia 28 lutego 2023 r. omaweloksolon został zatwierdzony przez FDA jako pierwszy i dotychczas jedyny lek dedykowany dorosłym i młodzieży od 16 roku życia z ataksją Friedreicha (lek otrzymał uprzednio tzw. status oceny według szybkiej ścieżki (ang. *fast track designation*) (FDA 2023).

Ataksja Friedreicha (ang. *Friedreich's ataxia*, FA) to postępująca choroba wieloukładowa, rozwijająca się wskutek procesów zwyrodnieniowych w obrębie układu nerwowego, mięśnia sercowego i trzustki. Charakteryzuje się heterogennością objawów klinicznych i różnym wiekiem wystąpienia objawów (Mazurczak 2009). Ataksja Friedreicha w większości przypadków jest powodowana przez mutacje dynamiczne ze zwielokrotnieniem tripletu GAA (guanina-adenina-adenina) w pierwszym intronie genu *FXN* kodującego frataksynę (chromosom 9q13), prowadzące (prawdopodobnie w wyniku zaburzeń transkrypcji) do zmniejszonej syntezy tego białka w stopniu proporcjonalnym do liczby powtórzeń GAA (Albin 2003, Klockgether 2000, Pokryszko-Dragan 2006).

Dokładny mechanizm działania terapeutycznego omaweloksolonu u pacjentów z ataksją Friedreicha, nie jest znany. Wykazano, że omaweloksolon aktywuje szlak jądrowego czynnika transkrypcyjnego pochodzenia erytroidalnego typu 2 (ang. *nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2*, Nrf2) w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* u zwierząt i ludzi. Szlak Nrf2 uczestniczy w odpowiedzi komórkowej na stres oksydacyjny. Istnieją istotne dowody wskazujące, że w komórkach pacjentów z ataksją Friedreicha występuje obniżone stężenie i aktywność czynnika Nrf2 (ChPL Skyclarys).

Omaweloksolon (Skyclarys®) nie jest aktualnie refundowany w Polsce w leczeniu ataksji Friedreicha. Nie ma również refundowanych innych leków dedykowanych omawianej chorobie (Obwieszczenie MZ).

Z uwagi na fakt, iż zgodnie z aktualnymi wytycznymi, w leczeniu ataksji Friedreicha stosowane jest jedynie leczenie objawowe, a omaweloksolon jest jedynym dostępnym i zaakceptowanym zarówno przez EMA jak i FDA lekiem dedykowanym ataksji Friedreicha stwierdzono, że placebo w terapii dodanej do leczenia standardowego (ang. *standard of care*, SoC), rozumianego jako naturalny przebieg choroby i stosowanie leków objawowych stanowi jedyny i adekwatny komparator dla omaweloksolonu w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia.

W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo omaweloksolonu w porównaniu z placebo w terapii dodanej do terapii standardowej w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury zidentyfikowano i włączono:

- 1 badanie RCT (MOXle) bezpośrednio porównujące stosowanie analizowanej interwencji z placebo w leczeniu chorych w wieku od 16. do 40. roku życia z ataksją Friedreicha;
- 1 badanie dotyczące przedłużonej obserwacji chorych, biorących udział w badaniu MOXle (badanie OLE);
- 1 opracowanie wtórne, do którego włączono publikacje dotyczące badania MOXle;
- 1 badanie porównujące wyniki badania OLE z wynikami badania, dotyczącego naturalnego przebiegu ataksji Friedreicha (w ramach dodatkowych dowodów naukowych).

Włączone, w ramach oceny efektywności klinicznej omaweloksolonu w porównaniu z placebo, badanie MOXle (a dokładniej drugie badanie z cyklu MOXle) było wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniem klinicznym fazy II. Skupiała się ono na ocenie skuteczności i bezpieczeństwa omaweloksolonu przyjmowanego w dawce 150 mg/d. w porównaniu z placebo w populacji chorych w wieku od 16. do 40. roku życia z ataksją Friedreicha. Pacjentów rekrutowano od 20 października 2017 r. do 5 listopada 2018 r. Kryteria włączenia spełniało 103 chorych, których poddano randomizacji do odpowiednich grup (51 do grupy omaweloksolonu i 52 do grupy placebo). 82 chorych zostało uwzględnionych w ramach oceny w populacji FAS (ang. *full analysis set*) - 40 chorych zostało zakwalifikowanych do grupy omaweloksolonu, a 42 do grupy placebo. Po zakończeniu procesu randomizacji chorzy przyjmowali przypisany im lek przez 48 tygodni. Analizę skuteczności przeprowadzono głównie w populacji FAS (ang. *full analysis set*), obejmującej chorych poddanych randomizacji oraz bez stopy wydrążonej (łac. *pes cavus*), u których dostępna była co najmniej 1 ocena następująca po badaniu przesiewowym. Bezpieczeństwo oceniano z kolei u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (ang. *all randomized patients*, ARP). Z uwagi na fakt, iż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Skyclarys), omaweloksolon należy stosować w dawce 150 mg/d., wyniki skuteczności i bezpieczeństwa omaweloksolonu w populacji dorosłych i młodzieży od 16 roku życia z ataksją Friedreicha oparto na drugim badaniu z cyklu MOXle.

W przebiegu badania MOXle **wykazano istotną statystycznie przewagę omaweloksolonu nad placebo** w leczeniu chorych z ataksją Friedreicha m.in. w zakresie następujących parametrów dotyczących analizy skuteczności:

- pierwszorzędnego punktu końcowego - zmiany (między 48. tygodniem leczenia a stanem wyjściowym) wyniku mFARS w populacji FAS (pełna populacja, chorzy bez stopy wydrążonej):
 - zaobserwowano **istotnie statystycznie większą poprawę wyniku mFARS w grupie omaweloksolonu vs placebo** (-1,55 pkt vs 0,85 pkt): MD=-2,40 pkt (SEM=0,96) [95%CI: - 4,31; -0,5], p=0,014⁹;
 - **u istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych w grupie omaweloksolonu wystąpiła postępująca progresja choroby według oceny mFARS** (21% vs 44%): OR=0,33 [95%CI: 0,12; 0,93], p=0,04; RD=-0,23 [95%CI: - 0,44; -0,03], p=0,02; NNT_{48. tyg.}=5 [95%CI: 3; 35];

⁹ Wykazano na podstawie analizy MMRM.

- drugorzędowych i dodatkowych punktów końcowych ocenianych w populacji FAS:
 - u chorych przyjmujących omaweloksolon odnotowano istotnie statystycznie większą poprawę wyniku FA-ADL [-0,17 pkt (SEM=0,450) vs 1,14 pkt (SEM=0,42)]: MD=-1,30 pkt (SEM=0,629), p=0,042.

W przypadku analizy bezpieczeństwa w badaniu MOXle, w większości przypadków zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w obydwu grupach (m.in. migotanie przedsionków, anemia, złamanie w obrębie stawu skokowego, uraz czaszkowo-mózgowy, schorzenia pęcherzyka żółciowego, zapalenie krtani, niesercowy ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, tachykardia zatokowa, częstoskurcz komorowy czy wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych). Z porównywalną częstością w grupach omaweloksolonu i placebo występowały również:

- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (8% vs 4%): OR=2,13 [95%CI: 0,37; 12,16], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,05; 0,13], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
- poważne zdarzenia niepożądane (10% vs 6%): OR=1,78 [0,40; 7,85], p=ns; RD=0,04 [-0,06; 0,14], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na.

Z istotnie statystycznie większą częstością w grupie omaweloksolonu odnotowano występowanie m.in. następujących zdarzeń niepożądanych:

- podwyższonego poziomu AST (22% vs 2%): OR=14,03 [95%CI: 1,74; 113,23], p=0,01; RD=0,20 [95%CI: 0,08; 0,32], p=0,001; NNH_{52 tyg.}=5 [95%CI: 3; 12];
- podwyższonego poziomu ALT (37% vs 2%): OR=30,28 [95%CI: 3,86; 237,32], p=0,001; RD=0,35 [95%CI: 0,22; 0,49], p<0,00001; NNH_{52 tyg.}=2 [95%CI: 2; 4];
- podwyższonego poziomu ALT≥3 x ULN (29% vs 0%): OR=44,59 [95%CI: 2,59; 769,04], p=0,009; RD=0,29 [95%CI: 0,17; 0,42], NNH_{52 tyg.}=3 [95%CI: 2; 5].

Wzrost poziomów ALT i AST u pacjentów przyjmujących omaweloksolon był maksymalny w pierwszych 12. tygodniach leczenia. W miarę kontynuacji terapii poziom ALT powrócił do normy, a poziom AST wykazywał trend spadkowy. Żaden z pacjentów przyjmujących omaweloksolon nie spełniał kryteriów prawa Hy'a, ani nie wykazywał klinicznych objawów uszkodzenia wątroby.

Dodatkowo w grupie omaweloksolonu odnotowano wzrost poziomu eGFR, a w grupie placebo (w terapii dodanej do leczenia standardowego) jego spadek w 48. tygodniu terapii w porównaniu do stanu wyjściowego: MD=11,40 ml/min/1,73 m² [95%CI: 7,21; 15,59], p<0,00001.

W badaniu MOXle - wykazano, że omaweloksolon istotnie statystycznie skuteczniej poprawiał funkcje neurologiczne w porównaniu z placebo po 48 tygodniach leczenia. W przeciwieństwie do chorych przyjmujących placebo, których wyniki mFARS uległy pogorszeniu w przebiegu badania, u chorych leczonych omaweloksolonem zaobserwowano poprawę wyniku mFARS (zgodnie z przyjętą w badaniu definicją - stabilizację stanu neurologicznego¹⁰). Potwierdziły to również analizy *post hoc*, uwzględniające dodatkowe zmienne. Poprawa wyniku mFARS w grupie omaweloksolonu i placebo była zbliżona do 12.

¹⁰ W badaniu MOXle zmiana wyniku mFARS ≤-1,9 pkt w odniesieniu do stanu wyjściowego oznaczała spowolnienie progresji choroby, zmiana wyniku pomiędzy -1,9 a 1,9 oznaczała stabilizację choroby, a ≥1,9 pkt oznaczała postępującą progresję choroby.

tygodnia terapii. Od 12. tygodnia w grupie placebo zaobserwowano wzrost wyniku mFARS, porównywalny do tego, który wystąpił w badaniu dotyczącym naturalnego przebiegu ataksji Friedreicha (badanie FACOMS). Wyniki badania MOXle part 2 są spójne z wynikami MOXle part 1 w zakresie wielkości poprawy obserwowanej u chorych leczonych omaweloksolonem. Wyniki przedłużonej obserwacji pacjentów z badania MOXle (badanie OLE) potwierdziły, że różnica w zmianach wyników mFARS pomiędzy grupami oraz w odniesieniu do stanu początkowego, została zachowana do 72. tygodnia badania OLE (LSM=-2,91 pkt (SE=1,437), p=0,0433). Ponadto chorzy wcześniej (tj. w badaniu MOXle) przyporządkowani do grupy omaweloksolonu w 72. tygodniu badania OLE dalej nie wykazywali oznak postępującej progresji choroby według wyniku mFARS w przeciwieństwie do chorych, pierwotnie przyjmujących placebo, u których odnotowano pogorszenie się wyniku mFARS. Porównując z kolei wyniki badania OLE z wynikami badania dotyczącego naturalnego przebiegu ataksji Friedreicha wykazano, że omaweloksolon zapewniał chorym trwale (czas obserwacji ok. 3 lat) korzyści terapeutyczne w porównaniu z ich brakiem w przypadku chorych nieleczonych (badanie FACOMS). W każdym roku, we wszystkich populacjach objętych analizą pacjenci w badaniu OLE vs w badaniu FACOMS przede wszystkim doświadczyli **istotnie statystycznie mniejszego wzrostu wyniku mFARS** - przykładowo w perspektywie 3-letniej (3 pkt vs 6,61 pkt): MD=- 3,61 pkt (SE=0,93), p=0,0001. **Wyniki te sugerują, że omaweloksolon znacząco spowalnia progresję ataksji Friedreicha tj. progresja choroby, u pacjentów stosujących omaweloksolon została istotnie statystycznie spowolniona o 55% w porównaniu do pacjentów nieleczonych.** W przypadku analizy przeprowadzonej dla poszczególnych grup z badania OLE (OMAW-OMAW i PLA-OMAW) oraz odpowiednio im dopasowanych grup chorych z badania FACOMS, różnice pomiędzy grupami również wskazywały na **istotnie statystycznie większą skuteczność omaweloksolonu - progresja choroby została istotnie statystycznie zredukowana o >50% w odniesieniu do chorych nieleczonych.**

Względna odpowiedź na leczenie omaweloksolonem, oceniana za pomocą poszczególnych domen skali mFARS oraz raportowana dla poszczególnych subpopulacji chorych z ataksją Friedreicha, raportowana w badaniu MOXle, również wskazuje na potencjalne, systemowe korzyści wynikające z terapii omaweloksolonem. Chorzy leczeni omaweloksolonem doświadczyli poprawy stanu zdrowia (tj. stabilizacji lub spowolnienia progresji choroby) w zakresie każdej z ocenianych domen skali mFARS (tj. w zakresie oceny funkcji opuszkowych, koordynacji kończyn górnych i dolnych, zdolności zachowania równowagi) w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, w której doszło do pogorszenia wyników mFARS. Największe korzyści wynikające z leczenia omaweloksolonem odnotowano w ramach domeny dotyczącej koordynacji kończyn górnych i dotyczącej zachowania równowagi w pozycji pionowej (FACOMS). Może to wynikać z preferencyjnego oddziaływania interwencji na te elementy, jak również z większego maksymalnego wyniku możliwego do uzyskania w tych domenach. Ponadto lepszą odpowiedź na leczenie omaweloksolonem zaobserwowano u młodszych uczestników badania oraz u chorych z dłuższymi powtórzeniami sekwencji GAA.

Omaweloksolon **wpływał na poprawę jakości życia chorych według oceny PGIC i CGIC** w 48 tygodniu badania w odniesieniu do stanu wyjściowego. Nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami omaweloksolonu i placebo w zakresie drugorzędowych i dodatkowych punktów końcowych. Wykazano jednak, że wyniki PGIC i CGIC były istotnie statystycznie pozytywnie skorelowane z wynikiem według oceny mFARS, które przemawiały za istotnie statystycznie większą skutecznością omaweloksolonu. Należy podkreślić, że skala mFARS została uznana przez FDA jako odpowiedni, pierwszorzędowy

punkt końcowy, stosowany w badaniach klinicznych z udziałem chorych na ataksję Friedreicha (Reata 2017). Oceniane drugorzędowe punkty końcowe są mniej wrażliwe na szybkie zmiany, jak wykazano w badaniu dotyczącym naturalnego przebiegu ataksji Friedreicha, uzyskanie istotnych statystycznie zmian w zakresie tych parametrów bez zastosowania żadnej interwencji wymaga kilku lat (FACOMS). Stąd ze względu na niewielką dynamikę zmian i małą liczebność populacji, badanie nie pozwalało na zidentyfikowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi grupami w zakresie zmiany większości z ocenianych drugorzędowych i dodatkowych punktów końcowych. Uzyskanie istotnych statystycznie zmian w zakresie różnych ocenianych parametrów oraz uzyskanie istotnych statystycznie korelacji pomiędzy wybranymi parametrami sugeruje jednak, że poprawa funkcji neurologicznych u chorych leczonych omaweloksolonem przekłada się również na poprawę samopoczucia pacjentów według oceny PGIC i CGIC. W przypadku oceny FA-ADL - pacjenci przyporządkowani do grupy omaweloksolonu w 48. tygodniu terapii uzyskali **istotną statystycznie większą poprawę wyników FA-ADL w porównaniu do chorych przyjmujących placebo**. Zgodnie z przyjętą przez autorów badania MOXle definicją, chorzy z grupy omaweloksolonu charakteryzowali się stabilną jakością życia, a chorzy z grupy placebo jego pogorszeniem¹¹. Również i w tym przypadku zidentyfikowano istotną statystycznie korelację pomiędzy wynikiem mFARS i FA-ADL. Ponadto **brak pogorszenia stanu zdrowia w zakresie oceny według skali mFARS, FA-ADL i PGIC występował u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie omaweloksolonu w porównaniu z placebo (38% vs 17%)**.

W badaniu MOXle omaweloksolon był generalnie dobrze tolerowany, z nielicznymi przypadkami przerwania leczenia czy wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych. Co ważne, pomimo obecności kardiomiopatii w ataksji Friedreicha, stosowanie omaweloksolonu nie wpływało negatywnie na ciśnienie krwi, elektrokardiogram lub parametry echokardiograficzne, w tym na tętno, odstęp QT, grubość ścian serca czy frakcję wyrzutową. Leczenie omaweloksolonem wiązało się z asymptomatycznymi, przejściowymi i odwracalnymi wzrostami aktywności aminotransferaz bez uszkodzenia wątroby. Takie zmiany mogą być skutkiem reaktywacji funkcji wątroby u chorych z ataksją Friedreicha (Lynch 2020). U pacjentów z ataksją Friedreicha obserwowane jest subkliniczne zmniejszenie ilości różnych syntezowanych w wątrobie białek, takich jak Apo-A1 i ferrytyna. Wyłączenie ekspresji genu frataksyny jest więc toksyczne dla wątroby, co wykazano w mysim modelu tej choroby (Stuwe 2011, Martelli 2012, Wang 2018). W niektórych przypadkach aktywacja Nrf2 indukuje ekspresję genów aminotransferaz i powoduje wzrost aktywności ALT i AST w surowicy. Ekspozycja komórek wątrobowych na omaweloksolon lub jego analog, bardoksolon metylu, prowadzi do zależnego od stężenia leku wzrostu poziomów mRNA kodujących ALT i AST (Miller 2001). Omaweloksolon zwiększa również aktywność ALT i AST w liniach komórkowych pochodzących z tkanek pozawątrobowych, takich jak jelito, mięśnie szkieletowe i nerka, co wskazuje, że reguluje on transkrypcję genów, kodujących ALT i AST w wielu narządach (Miller 2001, Lynch 2020). ALT i AST katalizują z kolei odwracalne przeniesienie grup aminowych między alaniną lub asparaginianem a α -ketoglutaranem w celu utworzenia pirogronianu lub szczawiooctanu i glutaminianu (McGill 2016) Stąd enzymy te odgrywają kluczową rolę w procesach metabolicznych, w tym w cyklu kwasu

¹¹ W badaniu MOXle: zmiana wyniku FA-ADL w stosunku do wartości wyjściowej: $\leq -0,4$ - oznaczała poprawę jakości życia; $> -0,4$ i $< 0,4$ - oznaczała stabilną jakość życia; $\geq 0,4$ - oznaczała pogorszenie jakości życia.

cytrynowego, a ponadto wpływają na równowagę reakcji redox i metabolizm mitochondrialny poprzez syntezę glutationu, a ponadto regulują stosunek NAD⁺/NADH za pośrednictwem cyklu ornitynowego (McGill 2016). W związku z powyższym zmiany w poziomach aminotransferaz mogą odzwierciedlać fizjologiczne mechanizmy adaptacyjne mające na celu normalizację poziomów Nrf2 w ataksji Friedreicha (Sookoian 2015). Jak nadmienią autorzy badania MOXle, u pacjentów leczonych omaweloksolonem obserwowano wzrost aktywności w surowicy: γ -glutamylotranspeptydazy (GGT) - białka zaangażowanego w syntezę glutationu i również kontrolowanego przez Nrf2. Generalnie zmiany w poziomach GGT, ALT, AST i bilirubiny obserwowane w trakcie terapii omaweloksolonem wydają się nie być związane z uszkodzeniem wątroby, ale raczej ze wzrostem aktywności enzymów zależnych od Nrf2 oraz biorących udział w syntezie glutationu i przemianach energetycznych zachodzących w mitochondrium, a tym samym z adekwatną odpowiedzią fizjologiczną na aktywację Nrf2 (Lynch 2020).

Zmiany poziomów markerów funkcji nerek i wątroby, które wystąpiły w trakcie leczenia omaweloksolonem odzwierciedlają aktywację czynnika Nrf2 w wielu narządach. W przypadku parametrów dotyczących funkcji nerek, zarówno poziom eGFR, jak i bilirubiny całkowitej poprawił się u pacjentów otrzymujących omaweloksolon. Ta reakcja stanowi istotny biomarker aktywności omaweloksolonu w niezajętych przez chorobę tkankach, podkreślając jego globalny wpływ na obraz kliniczny ataksji Friedreicha.

Skupiając się na analizie profilu bezpieczeństwa, w badaniu MOXle niektóre zdarzenia niepożądane - głównie podwyższenie poziomu ALT i AST - pojawiały się częściej w grupie omaweloksolonu, jednakże zaobserwowano, że zazwyczaj występowały one w ciągu pierwszych 12 tygodni od rozpoczęcia terapii, podczas gdy korzyści wynikające z leczenia omaweloksolonem były zauważalne w całym okresie trwania badania, szczególnie w 48. tygodniu leczenia w porównaniu do placebo. W przedłużonej obserwacji pacjentów - badanie OLE - wykazano, że profil bezpieczeństwa omaweloksolonu był spójny z tym odnotowanym w badaniu MOXle

Podsumowując powyżej omówione wyniki, dotyczące porównania stosowania omaweloksolonu z placebo (rozumianym jako naturalny przebieg choroby i stosowanie dotychczasowego leczenia standardowego) w populacji chorych w wieku od 16. roku życia z ataksją Friedreicha, wykazano **istotnie statystycznie większą skuteczność omaweloksolonu nad placebo w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego**, tj. poprawy wyniku mFARS, zarówno w populacji ogólnej jak i poszczególnych subpopulacji przy jednoczesnym zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa interwencji. **U istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych w grupie omaweloksolonu w porównaniu z placebo wystąpił mniejszy wzrost wyniku mFARS (21% vs 44%).** W zakresie zmiany jakości życia według ocen PGIC, CGIC i FA-ADL omaweloksolon również przyczynił się do jego poprawy (bądź stabilizacji w przypadku FA-ADL), w przeciwieństwie do placebo, którego stosowanie wiązało się z pogorszeniem jakości życia pacjentów. Korzyści wynikające ze stosowania omaweloksolonu potwierdzono ponadto w ramach badania dotyczącego przedłużonej obserwacji chorych z badania MOXle. Porównanie wyników wspomnianego badania z wynikami badania, dotyczącego naturalnego przebiegu ataksji Friedreicha także dowiodło istotnie statystycznie większej skuteczności leczenia omaweloksolonem w porównaniu z aktualnie stosowaną strategią terapeutyczną m.in. w zakresie **istotnie statystycznie mniejszego wzrostu wyniku mFARS**, co sugeruje, że omaweloksolon skutecznie spowalnia progresję choroby.

13 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo omaweloksolonu w porównaniu z placebo dodanym do terapii standardowej w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia.

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia 3 czerwca 2024 r. przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień.

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo omaweloksolonu w porównaniu z placebo dodanym do terapii standardowej zidentyfikowano oraz włączono do niniejszego przeglądu: 1 badanie RCT (MOXle), porównujące stosowanie analizowanej interwencji z placebo w leczeniu chorych w wieku od 16. do 40. roku życia z ataksją Friedreicha, 1 badanie o charakterze otwartym, w którym raportowano wyniki badania MOXle dla przedłużonego okresu obserwacji (badanie OLE) oraz w ramach dodatkowych dowodów naukowych 1 badanie, w którym autorzy zestawili wyniki uzyskane w grupie omaweloksolonu w badaniu OLE z wynikami badania, dotyczącego naturalnego przebiegu choroby u pacjentów z ataksją Friedreicha (badanie Lynch 2024).

Do analizy klinicznej włączono również 1 opracowanie wtórne (Jain 2022), w którym uwzględniono wyniki badania MOXle.

Analiza skuteczności, porównująca zmiany poszczególnych parametrów w 48. tygodniu terapii w odniesieniu do stanu wyjściowego oraz uwzględniająca porównanie stosowania omaweloksolonu w dawce 150 mg/d vs placebo w populacji chorych z ataksją Friedreicha wykazała:

- w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego tj. zmiany wyniku mFARS:
 - w populacji FAS (pełna populacja, chorzy bez stopy wydrążonej): **istotnie statystycznie większą zmianę wyniku mFARS w grupie omaweloksolonu vs placebo - przy czym w grupie omaweloksolonu odnotowano poprawę wyniku mFARS, a w grupie placebo jego pogorszenie:**
 - analiza MMRM (-1,55 pkt vs 0,85 pkt): MD=-2,40 pkt (SEM=0,96) [95%CI: - 4,31; -0,5], p=0,014;
 - analiza ANCOVA (-1,66 pkt vs 1,17 pkt): MD=-2,83 pkt, p=0,0068;
 - w populacji ARP (wszyscy randomizowani chorzy, niezależnie stopy wydrążonej): **istotnie statystycznie większą poprawę wyniku mFARS w grupie omaweloksolonu:** MD=-1,93 pkt (SEM=0,90) [95%CI: - 3,7; -0,15], p=0,034;
 - w poszczególnych subpopulacjach populacji FAS obejmujących:
 - chorych w wieku < 18. r. ż. (-1,63 pkt vs 2,52 pkt): porównywalną zmianę w obydwu grupach: MD=-4,16 pkt (SEM=2,15) [95%CI: -8,43; 0,12], p=ns;

- chorych w wieku ≥ 18 . r. ż.: zbliżoną zmianę w obydwu grupach: MD=- 1,60 pkt [95%CI: -3,78; 0,58], p=ns;
- chorych płci żeńskiej: brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami: MD=-1,60 pkt [95%CI: -4,62;1,42], p=ns;
- chorych płci męskiej: **istotnie statystycznie większą poprawę wyniku mFARS w grupie omweloksolonu**: MD=-3,17 pkt [95%CI: -5,90; -0,44], p=0,02;
- chorych z dostępnymi danymi na temat długości powtórzeń GAA1 w genie FXN:
 - w zakresie analizy MMRM: **odnotowano istotnie statystycznie większą poprawę w grupie omweloksolonu** (-1,95 pkt vs 1,41 pkt): MD=-3,36 pkt, p=0,0017;
 - chorych z długością powtórzeń ≥ 675 : **istotnie statystycznie większą poprawę wyniku mFARS w grupie omweloksolonu**: MD=-4,27 pkt [95%CI: -6,96; -1,57], p \leq 0,01;
 - chorych z długością powtórzeń < 675 : zbliżoną zmianę wyniku mFARS w obydwu analizowanych grupach: MD=- 1,94 pkt [95%CI: -5,19; 1,31], p=ns;
 - w zakresie analizy ANCOVA: również **odnotowano istotnie statystycznie większą poprawę w grupie omweloksolonu w porównaniu z placebo** (-1,98 pkt vs 1,9 pkt): MD=-3,88 pkt, p=0,0004;
- chorych z kardiomiopatią w wywiadzie oraz dostępnymi danymi na temat długości powtórzeń GAA1 odnotowano **istotnie statystycznie większą skuteczność omweloksolonu w zakresie obydwu analiz**:
 - MMRM (-2,02 pkt vs 1,46 pkt): MD=-3,48 pkt, p=0,0012;
 - ANCOVA (-1,96 pkt vs 2,15 pkt): MD=-4,11 pkt, p=0,0002;
- chorych nie poruszających się samodzielnie: porównywalną zmianę wyniku mFARS: MD=-4,57 pkt [95%CI: -11,42; 2,27], p=ns;
- chorych poruszających się samodzielnie: **istotnie statystycznie większą poprawę wyniku mFARS w grupie omweloksolonu w odniesieniu do grupy placebo**: MD=-2,19 pkt [95%CI: -4,22; -0,17], p=0,03;
- chorych z kardiomiopatią w wywiadzie: **istotnie statystycznie większą poprawę wyniku mFARS u chorych przyjmujących omweloksolon w zakresie obydwu analiz**:
 - MMRM (-1,68 pkt vs 0,97 pkt): MD=-2,65 pkt, p=0,0064;
 - ANCOVA (-1,51 pkt vs 0,97 pkt): MD=-3,14 pkt, p=0,0024;
- zbliżony odsetek chorych w obydwu grupach (z zauważalną tendencją na korzyść omweloksolonu) doświadczył poprawy stanu zdrowia wg oceny

mFARS (47% vs 27%): OR=2,42 [95%CI: 0,92; 6,36], p=ns; RD=0,20 [95%CI: -0,01; 0,42], p=ns; NNH_{48. tyg.}=na;

- u istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych w grupie omaweloksolonu wystąpił wzrost wyniku mFARS, który zgodnie z przyjętą przez autorów badania definicją sugerowałby pogorszenie stanu zdrowia chorych (21% vs 44%): OR=0,33 [95%CI: 0,12; 0,93], p=0,04; RD=-0,23 [95%CI: -0,44; -0,03], p=0,02; NNT_{48. tyg.}=5 [95%CI: 3; 35].
- w zakresie drugorzędowych i dodatkowych punktów końcowych ocenianych w populacji FAS:
 - oceny PGIC:
 - nieistotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami omaweloksolonu i placebo (3,90 pkt zgodnie z przyjętą definicją¹² poprawa stanu zdrowia vs 4,33 pkt - pogorszenie stanu zdrowia): MD=-0,43, p=ns;
 - wynik PGIC w 48. tygodniu terapii był istotnie statystycznie pozytywnie skorelowany z wynikiem mFARS: współczynnik korelacji Pearsona r=0,47, p<0,0001;
 - zbliżony odsetek chorych w obydwu grupach, u którego wystąpiła poprawa stanu zdrowia (44% vs 27%): OR=2,18 [95%CI: 0,84; 5,66], p=ns; RD=0,18 [95%CI: -0,04; 0,39], p=ns; NNT_{48 tyg.}=na;
 - porównywalny odsetek chorych w obydwu grupach, u którego wystąpiło pogorszenie stanu zdrowia (31% vs 42%): OR=0,62 [95%CI: 0,24; 1,59], p=ns; RD=-0,11 [95%CI: -0,32; 0,10], p=ns; NNT_{48 tyg.}=na.
 - oceny CGIC:
 - średni wynik CGIC był porównywalny w grupie omaweloksolonu i placebo (3,93 pkt oznaczające poprawę stanu zdrowia vs 4,06 pkt utożsamiane z pogorszeniem stanu zdrowia)¹²: MD=-0,13 pkt, p=ns;
 - wynik CGIC w 48. tygodniu terapii był istotnie statystycznie pozytywnie skorelowany z wynikiem mFARS (współczynnik korelacji Pearsona r=0,44, p<0,0001);
 - w oparciu o testy GST wykazano, że istnieje istotna statystycznie korelacja pomiędzy wynikami mFARS, PGIC i CGIC (p=0,0124);
 - zmiany wyniku testu 9-HPT:
 - porównywalną średnią zmianę pomiędzy obydwoiema grupami [-0,0014 1/s (SEM=0,0007) vs -0,0001 1/s (SEM=0,0006)]: MD=-0,0013 1/s (SEM=0,0009) , p=ns;
 - zmiany wyniku testu T25-FW:

¹² W badaniu MOXIe wynik PGIC/CGIC <4 świadczył o poprawie stanu zdrowia, w przypadku wyniku PGIC/CGIC równego 4 uznawano stan zdrowia za stabilny, a kiedy wynik PGIC/CGIC był >4 mówiono o pogorszeniu stanu zdrowia.

- zbliżoną średnią zmianę pomiędzy grupami [-0,0169 1/s (SEM=0,0056) vs 0,0226 1/s (SEM=0,0053)]: MD=0,0058 1/s (SEM=0,0078), p=ns;
- zmiany częstości upadków:
 - porównywalną średnią zmianę w grupie omaweloksolonu i placebo ([med.=3,0 (min, max = 1, 89) vs med.=8,5 (min, max = 0, 131)]: średnia różnica mediany=0,30 (min, max = 0, 292), p=ns;
- zmiany pracy maksymalnej, ocenianej w teście wysiłkowym:
 - zbliżoną średnią zmianę w grupie omaweloksolonu i placebo [0,03 W/kg (SEM=0,035) vs 0,090 W/kg (SEM=0,033)]: MD=-0,06 W/kg (SEM=0,049), p=ns;
- zmiany wyniku testu FA-ADL:
 - odnotowano istotnie statystycznie większą skuteczność omaweloksolonu w zakresie oceny FA-ADL [-0,17 pkt (SEM=0,450) vs 1,14 pkt (SEM=0,42)]: MD=-1,30 pkt (SEM=0,629), p=0,042;
 - u zbliżonego odsetka chorych w grupie omaweloksolonu i placebo zaobserwowano poprawę oraz pogorszenie się stanu zdrowia:
 - poprawa wyniku FA-ADL (36% vs 20%): OR=2,33 [95%CI: 0,83; 6,53], p=ns; RD=0,17 [95%CI: -0,03; 0,36], p=ns; NNT_{48 tyg.}=na;
 - pogorszenie wyniku FA-ADL (47% vs 66%): OR=0,46 [95%CI: 0,19; 1,16], p=ns; RD=-0,19 [95%CI: -0,40; 0,03], p=ns; NNT_{48 tyg.}=na.
 - na podstawie nieparametrycznych testów rang GST wykazano, że istnieje istotna statystycznie korelacja pomiędzy wynikiem mFARS i FA-ADL (p=0,0041).
- jednoczesnej zmiany wyników mFARS, FA-ADL i PGIC:
 - u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach zaobserwowano poprawę wyników w zakresie wymienionych 3 parametrów, z wyraźną tendencją na korzyść omaweloksolonu (15% vs 2%): OR=6,90 [95%CI: 0,76; 62,22], p=na; RD=0,12 [95%CI: -0,01; 0,25], p=ns; NNT_{48 tyg.}=ns;
 - brak pogorszenia wyników w zakresie wymienionych 3 parametrów występował u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie omaweloksolonu (38% vs 17%): OR=3,01 [95%CI: 1,03; 8,75], p=0,04; RD=0,21 [95%CI: 0,01; 0,41], p=0,04; NNT_{48 tyg.}=5 [95%CI: 3; 86].

Analiza bezpieczeństwa omaweloksolonu w dawce 150 mg/d w porównaniu z placebo w populacji chorych z ataksją Friedreicha wykazała, że dla okresu obserwacji równego 52 tygodnie:

- poważne zdarzenia niepożądane pojawiły się u porównywalnego odsetka chorych w grupie omaweloksolonu i placebo (10% vs 6%) w populacji ARP (wszyscy chorzy randomizowani niezależnie od obecności *pes cavus*): OR=1,78 [0,40; 7,85], p=ns; RD=0,04 [-0,06; 0,14], p=ns; NNH_{52 tyg.}=ns, z czego również wszystkie odnotowane

poszczególne, poważne zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w obydwu grupach tj.:

- migotanie przedsionków (2% vs 2%): OR=1,02 [95%CI: 0,06; 16,76], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,05; 0,05], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
- anemia (2% vs 0%): OR=3,12 [95%CI: 0,12; 78,36], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,03; 0,07], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
- złamanie w obrębie stawu skokowego (0% vs 2%): OR=0,33 [95%CI: 0,01; 8,37], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,03], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
- uraz czaszkowo-mózgowy (2% vs 0%): OR=3,12 [95%CI: 0,12; 78,36], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,03; 0,07], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
- schorzenia pęcherzyka żółciowego (0% vs 2%): OR=0,33 [95%CI: 0,01; 8,37], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,03], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
- zapalenie krtani (2% vs 0%): OR=3,12 [95%CI: 0,12; 78,36], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,03]
- niesercowy ból w klatce piersiowej (2% vs 0%): OR=3,12 [95%CI: 0,12; 78,36], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,03], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
- kołatanie serca (2% vs 0%): OR=3,12 [95%CI: 0,12; 78,36], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,03], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
- tachykardia zatokowa (2% vs 0%): OR=3,12 [95%CI: 0,12; 78,36], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,03], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
- częstoskurcz komorowy (2% vs 0%): OR=3,12 [95%CI: 0,12; 78,36], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,03], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
- wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (2% vs 0%): OR=3,12 [95%CI: 0,12; 78,36], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,03], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerywania leczenia występowały ze zbliżoną częstością w grupie omaweloksolonu i placebo (8% vs 4%) w populacji ARP: OR=2,13 [95%CI: 0,37; 12,16], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,05; 0,13], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
- zdarzenia niepożądane odnotowano u wszystkich chorych tj. występowały ze zbliżoną częstością w obydwu grupach populacji ARP: OR=ne; RD=0,00 [95%CI: -0,04; 0,04], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na, w tym następujące zdarzenia niepożądane:
 - występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach:
 - kontuzja (33% vs 37%): OR=0,87 [95%CI: 0,39; 1,95], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,22; 0,15], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
 - ból głowy (37% vs 25%): OR=1,78 [95%CI: 0,76; 4,15], p=ns; RD=0,12 [95%CI: -0,05; 0,30], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
 - infekcje górnych dróg oddechowych (28% vs 29%): OR=0,93 [95%CI: 0,40; 2,20], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,19; 0,16], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
 - przeczosity (26% vs 23%): OR=1,14 [95%CI: 0,46; 2,81], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,14; 0,19], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;

- wymioty (22% vs 14%): OR=1,77 [95%CI: 0,63; 5,00], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,07; 0,23], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
- biegunka (20% vs 10%): OR=2,29 [95%CI: 0,72; 7,26], p=ns; RD=0,10 [95%CI: -0,04; 0,24], p=ns; NNH_{52 tyg.}=na;
- występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie omaweloksolonu:
 - nudności (33% vs 14%): OR=3,21 [95%CI: 1,20; 8,62], p=0,02; RD=0,20 [95%CI: 0,04; 0,36], p=0,01; NNH_{52 tyg.}=5 [95%CI: 2; 25];
 - ból brzucha (22% vs 6%): OR=4,49 [95%CI: 1,17; 17,21], p=0,03; RD=0,16 [95%CI: 0,03; 0,29], p=0,02; NNH_{52 tyg.}=6 [95%CI: 3; 12];
 - podwyższony poziom AST (22% vs 2%): OR=14,03 [95%CI: 1,74; 113,23], p=0,01; RD=0,20 [95%CI: 0,08; 0,32], p=0,001; NNH_{52 tyg.}=5 [95%CI: 3; 12];
 - podwyższony poziom ALT (37% vs 2%): OR=30,28 [95%CI: 3,86; 237,32], p=0,001; RD=0,35 [95%CI: 0,22; 0,49], p<0,00001; NNH_{52 tyg.}=2 [95%CI: 2; 4];
 - podwyższony poziom ALT \geq 3 x ULN (29% vs 0%): OR=44,59 [95%CI: 2,59; 769,04], p=0,009; RD=0,29 [95%CI: 0,17; 0,42], NNH_{52 tyg.}=3 [95%CI: 2; 5].
- w grupie omaweloksolonu odnotowano istotny statystycznie wzrost poziomu eGFR, a w grupie placebo jego spadek:
 - w populacji ARP:
 - w 48. tygodniu terapii w porównaniu do stanu wyjściowego: MD=11,40 ml/min/1,73 m² [95%CI: 7,21; 15,59], p<0,00001;
 - w 52. tygodni terapii w porównaniu do stanu wyjściowego: MD=5,10 ml/min/1,73 m² [95%CI: 0,91; 9,29], p=0,02;
 - w populacji pediatrycznej:
 - w 48. tygodni terapii w porównaniu do stanu wyjściowego: MD=16,80 ml/min/1,73 m² [95%CI: 4,88; 28,72], p=0,006.

Wyniki przedłużonej obserwacji w badaniu MOXle (OLE)

W badaniu OLE oceniano chorych którzy ukończyli badanie MOXle part1 lub MOXle part 2, obejmujące 48-tygodniowy okres leczenia oraz dodatkowy 4-tygodniowy okres obserwacji. W badaniu OLE wszyscy pacjenci przyjmowali omaweloksolon w dawce 150 mg/dzień. Chorzy przyjmujący omaweloksolon w badaniu MOXle, w badaniu OLE byli opisywani jako grupa OMAW-OMAW, a ci którzy w badaniu MOXle przyjmowali placebo, zostali przydzieleni do grupy PLA-OMAW.

W ramach oceny skuteczności wykazano, że dla populacji FAS¹³, różnica zmiany wyniku mFARS (LSM=-2,17 pkt (SE=1,089), p=0,0471) pomiędzy grupami omaweloksolonu i placebo

¹³ Wszyscy pacjenci poddani randomizacji w drugim badaniu z cyklu MOXle oraz bez stopy wydrążonej (łac. *pes cavus*).

w 48 tygodniu leczenia w odniesieniu do stanu wyjściowego została zachowana na końcu 72. tygodnia badania OLE (LSM=-2,91 (SE=1,437), p=0,0433). Górna granica 90% CI dla testu równoważności ($\Delta_2 -0,5 \times \Delta_1$) była mniejsza od 0 (-0,090), co stanowi istotny dowód równoważności. Podobne tendencje zaobserwowano w analizie dla populacji ARP¹⁴: różnica między grupami pod koniec badania MOXle wynosiła -1,81 pkt (SE=1,057), p=0,0878, a w 72. tygodniu badania OLE -2,17 pkt (SE=1,382), p=0,1172, jednakże kryteria równoważności nie zostały spełnione (wynik testu równoważności: 1,264 (SE=1,2637), górna granica 90% CI dla testu równoważności ($\Delta_2 -0,5 \times \Delta_1$) była większa od 0 (0,357).

Roczny wzrost wyników mFARS w przebiegu badania OLE (tj. do 144 tyg.) wynosił 0,45 pkt (SE=0,63) [95%CI: 0,82; 1,71] w grupie OMAW-OMAW oraz 0,76 pkt (SE=0,76) [95%CI: 0,21; 1,31] w grupie PLA-OMAW. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie i wynosiła -0,31 pkt (SE=0,71) [95%CI: -1,72; 1,10], p=ns.

Opracowania wtórne

W ramach opracowania wtórnego Jain 2022 zidentyfikowano publikacje, dotyczące badania MOXle, w tym 2 badania z cyklu MOXle, włączonego do głównej analizy niniejszego raportu. W przeglądzie systematycznym oceniano m.in. pierwszorzędowy punkt końcowy - zmianę oceny mFARS w poszczególnych punktach czasowych badania w odniesieniu do stanu początkowego w porównaniu z placebo. Spójnie z danymi raportowanymi w ramach oceny skuteczności niniejszego raportu: w 48. tygodniu terapii średnia zmiana wyniku mFARS w grupie omaweloksolonu w badaniu MOXle (Lynch 2021) wynosiła -1,55 pkt [95%CI: -2,93; -0,18], co oznacza poprawę wyniku mFARS, a w grupie placebo 0,85 pkt [95%CI: -0,43; 2,13], co oznacza pogorszenie wyniku mFARS. W przypadku zmiany wyniku FA-ADL, w badaniu MOXIE (Lynch 2021) w grupie omaweloksolonu odnotowano poprawę stanu zdrowia chorych wynoszącą średnio -0,17 pkt (SE=0,45), a w grupie placebo jego pogorszenie tj. średni wynik FA-ADL wynosił wzrost o 1,14 pkt (SE=0,42).

Dodatkowe dowody naukowe

Badanie Lynch 2024 obejmowało przeprowadzenie odpowiednio dopasowanego porównania wyników badania MOXle (OLE), w którym chorzy przyjmowali omaweloksolon w dawce 150 mg, z wynikami badania dotyczącego naturalnego przebiegu ataksji Friedreicha (FACOMS).

W ramach analizy PMC wykazano, że w przebiegu badania FACOMS wynik mFARS wzrósł o 6,61 pkt, podczas gdy w badaniu MOXle o 3,0 pkt. **Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść stosowania omaweloksolonu (badania MOXle) i wynosiła -3,61 pkt (SE=0,93), p=0,0001.**

Istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupami (OLE vs dopasowana kohorta z badania FACOMS) odnotowano w zakresie zmiany wyniku mFARS od wartości wyjściowych do 1. i 2. roku terapii:

- zmiana mFARS w 1. roku: LSM=-2,10 pkt (SE=0,81), p=0,0101;
- zmiana mFARS w 2. roku: LSM=-3,41 pkt (0,84), p<0,0001.

W przypadku analizy przeprowadzonej dla poszczególnych grup z badania OLE (OMAW-OMAW i PLA-OMAW) oraz odpowiednio im dopasowanych grup chorych z badania FACOMS, **różnice pomiędzy grupami również wskazywały na istotnie statystycznie większą skuteczność**

¹⁴ Wszyscy chorzy poddani randomizacji zarówno w badaniu MOXle part 1 i MOXle part 2.

omaweloksolonu - progresja choroby została istotnie statystycznie zredukowana o powyżej 50% w odniesieniu do chorych nieleczonych.

W przypadku odpowiednio dopasowanej grupy OMAW-OMAW zmiana wyniku mFARS również **była istotna statystycznie na korzyść badania OLE, a więc na korzyść wcześniejszego stosowania omaweloksolonu:**

- w 1. roku terapii: LSM=-2,75 pkt (SE=0,94), p=0,0035;
- w 2. roku terapii: LSM=3,06 pkt (SE=0,97), p=0,0017.

Dla odpowiednio dopasowanej grupy PLA-OMAW z badania OLE uzyskane wyniki, dotyczące zmiany wyniku mFARS były zbliżone w badaniach OLE i FACOMS:

- w 1. roku terapii: LSM=-1,43 pkt (SE=1,56), p=ns;
- w 2. roku terapii: LSM=-2,47 pkt (SE=1,60), p=ns.

14 Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania omaweloksolonu (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia.

Ataksja Friedreicha to choroba dziedziczna, która powoduje szereg objawów nasilających się z biegiem czasu, w tym m.in. trudności w chodzeniu, problemy z koordynacją ruchów, osłabienie mięśni, zaburzenia mowy, uszkodzenie mięśnia sercowego czy cukrzycę. Chorzy z ataksją Friedreicha nie mają wystarczającej ilości frataksyny, białka regulującego wchłanianie żelaza w mitochondriach. W rezultacie komórka gromadzi żelazo, które z kolei powoduje wytwarzanie toksycznych form tlenu, uszkadzających komórki mózgu, rdzenia kręgowego, serca czy trzustki. Jest to wyniszczająca choroba, która ze względu na nasilenie objawów zazwyczaj kończy się śmiercią we wczesnej dorosłości (EMA 2018).

Omaweloksolon (Skyclarys®) działa jako aktywator Nrf2, hamując proces ubikwitynacji tego czynnika, umożliwiając tym samym skuteczną aktywację genów antyoksydacyjnych i jednocześnie zmniejszając ekspresję cytokin zapalnych takich jak TNF- α i IL-6 (Lynch 2018, Kania 2023).

Dnia 9 lutego 2024 r. Komisja Europejska wydała pozwolenie na wprowadzenie do obrotu sierocego produktu leczniczego stosowanego u ludzi "Skyclarys - omaweloksolon" na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady (KE 2023). Dnia 28 lutego 2023 r. omaweloksolon został zatwierdzony przez FDA jako pierwszy i dotychczas jedyny lek dedykowany dorosłym i młodzieży od 16 roku życia z ataksją Friedreicha (lek otrzymał uprzednio tzw. status oceny według szybkiej ścieżki (ang. *fast track designation*) (FDA 2023).

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa omaweloksolonu w porównaniu z placebo, rozumianym jako naturalny przebieg choroby i stosowanie leczenia objawowego, w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia, przeprowadzono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego MOXle oraz badania dotyczącego przedłużonej obserwacji chorych uczestniczących w tym badaniu (badanie OLE), 1 przeglądu systematycznego i badania dotyczącego porównania wyników uzyskanych w badaniu OLE z wynikami badania, skupiającego się na naturalnym przebiegu ataksji Friedreicha (badanie FACOMS).

Na podstawie przeprowadzonej analizy, omaweloksolon okazał się być **istotnie statystycznie skuteczniejszy w porównaniu do placebo dodanego do terapii standardowej w zakresie zmiany pierwszorzędowego punktu końcowego tj. oceny progresji choroby według skali mFARS**. Stosowanie omaweloksolonu wiązało się ze średnią 1,55 pkt poprawą wyniku mFARS, podczas gdy przyjmowanie placebo z jego pogorszeniem o średnio 0,85 pkt - różnica między grupami wynosiła -2,17 pkt (w 48. tygodniu leczenia w porównaniu do stanu wyjściowego). Omaweloksolon okazał się również skuteczniejszy w zakresie zmiany wyniku mFARS w odniesieniu do większości poszczególnych subpopulacji, obejmujących m.in. chorych płci męskiej (MD=-3,17 pkt) czy chorych z kardiomiopatią w wywiadzie (MD=-2,65 pkt). Dodatkowo istotnie statystycznie **mniej chorych w grupie omaweloksolonu doświadczyło postępującej progresji choroby według oceny mFARS (21% vs 44%)**. Niniejsze rezultaty utrzymywały się ponadto po 72. tygodniach leczenia (oszacowana różnica zmiany wyniku mFARS pomiędzy grupami wynosiła -2,91 pkt). Uzyskane dzięki stosowaniu omaweloksolonu

wyniki w zakresie zmiany wyniku mFARS są odczuwalne dla pacjenta. Przykładowo pogorszenie wyniku mFARS tylko o 1 punkt przyczynia się do tego, że u chorego z umiarkowaną ataksją chodu (bezpieczny chód, brak wsparcia) dochodzi do progresji ataksji i pacjent wymaga okresowego wsparcia podczas chodu, co w efekcie prowadzi do upośledzonych funkcji poruszania się i zwiększonego ryzyka upadku. W zakresie koordynacji kończy dolnych, przykładowo chory, u którego odnotowano brak dotknięcia piszczeli 3-5 razy podczas próby pięta-kolano (ang. *heel-to-shin taps*), pogarsza swój wynik do braku dotknięcia piszczeli >5 razy, a zatem wzrost wyniku mFARS o 1 punkt powoduje wzmożoną spastyczność bądź obniżenie siły mięśniowej, co w następnie przyczynia się do upośledzenia poruszania. Ponadto ocena objawów opuszkowych wskazująca pierwotnie na wypowiedanie przez chorego w większości przypadków słów zrozumiałych, pogarsza się do sytuacji, w której większość wypowiedzianych przez chorego słów jest niezrozumiałych, a zatem pogorszeni wyniku mFARS o jedynie 1 punkt może prowadzić do zauważalnego upośledzenia funkcji komunikowania się. Dodatkowo wspomniane pogorszenie wyniku mFARS może prowadzić do upośledzenia funkcji pisania - chory w teście tappingu (ocena koordynacji kończyn górnych) wykazuje brak dotknięcia 4-9 razy, gdzie pierwotny wynik mieścił się w granicy 1-3 razy (Subramony 2005, Patel 2016).

W zakresie zmiany jakości życia według ocen PGIC, CGIC i FA-ADL omaweloksolon również przyczynił się do jego poprawy (bądź braku pogorszenia), w przeciwieństwie do placebo, którego stosowanie wraz z terapią standardową wiązało się z pogorszeniem jakości życia pacjentów. W przypadku zmiany wyniku testu FA-ADL **omaweloksolon istotnie statystycznie bardziej poprawiał funkcjonowanie pacjentów** (MD=-1,30 pkt (SEM=0,629), p=0,042). Zmiana wyników ocen CGIC i PGIC również przemawiała za większą korzyścią wynikającą ze stosowania omaweloksolonu, jednakże różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej. Brak uzyskania istotności statystycznej w części wyników może być związany z niewielką liczebnością populacji. Wykazano jednak, że **wyniki ocen CGIC, PGIC i FA-ADL są istotnie statystycznie skorelowane z wynikiem oceny mFARS**, a ponadto jak nadmieniają autorzy badania MOXle, oceniane drugorzędowe punkty końcowe są w niewielkim stopniu wrażliwe na zmiany - zaobserwowane odpowiednich różnic w ataksji Friedreicha wymagają wieloletnich obserwacji. Na tej podstawie można więc mówić o tendencjach, przemawiających za pozytywnym działaniem omaweloksolonu w zakresie omawianych punktów końcowych. Porównanie typu *propensity-matched* wyników wspomnianego badania z wynikami badania, dotyczącego naturalnego przebiegu ataksji Friedreicha wykazało **istotne statystyczne spowolnienie progresji choroby w okresie 3 lat uzyskiwane dzięki leczeniu omaweloksolonem (mniejszy wzrost wyniku mFARS)**. We wspomnianym badaniu oszacowano, że **progresja choroby, u pacjentów stosujących omaweloksolon została istotnie statystycznie spowolniona o 55% w porównaniu do pacjentów nieleczonych**. W przypadku analizy przeprowadzonej dla poszczególnych grup z badania OLE (OMAW-OMAW i PLA-OMAW) oraz odpowiednio im dopasowanych grup chorych z badania FACOMS, różnice pomiędzy grupami również wskazywały na **istotnie statystycznie większą skuteczność omaweloksolonu**.

Na podstawie przeprowadzonych analiz można stwierdzić, że **omaweloksolon jest istotnie statystycznie skuteczniejszy w porównaniu do aktualnie stosowanej w leczeniu ataksji Friedreicha strategii terapeutycznej, przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa**.

Omaweloksolon jest jedynym zatwierdzonym przez FDA i EMA lekiem dedykowanym leczeniu ataksji Friedreicha. Analizowana choroba jest postępująca i niezwykle obciążająca dla chorego, pogarsza zarówno jego jakość jak i istotnie skraca jego długość. Według zidentyfikowanych wytycznych aktualnie w Polsce w ataksji Friedreicha stosowane jest jedynie leczenie objawowe i podtrzymujące. Na podstawie omówionych w niniejszej analizie dowodów można wnioskować, że omaweloksolon jest w stanie znacząco spowolnić progresję ataksji Friedreicha w porównaniu do leczenia standardowego. Wdrożenie finansowania ze środków publicznych preparatu Skyclarys® da chorym dostęp do najnowocześniejszej i innowacyjnej terapii, która znacząco poprawi ich jakość życia oraz po raz pierwszy umożliwi im leczenie dedykowane bezpośrednio mechanizmom leżącym u podstaw progresji ataksji Friedreicha.

15 Aneks

15.1 Metodyka badania MOXle part 1

Do udziału w pierwszym badaniu z cyklu MOXle (MOXle part 1) chorzy (w wieku od 16. do 40. roku życia) byli rekrutowani od stycznia 2015 r. do lutego 2017 r. Randomizacji poddano łącznie 69 pacjentów w stosunku 3:1 - odpowiednio 52 chorych do grupy omaweloksolonu oraz 17 do grupy placebo. W grupie omaweloksolonu chorzy przyjmowali różne dawki ocenianej substancji czynnej - od 2,5 do 300 mg na dzień.

Wielkość populacji ocenianej w pierwszym badaniu z cyklu MOXle była oparta o schemat zwiększania dawki, celem oceny początkowego bezpieczeństwa, farmakokinetycznej i farmakodynamicznej aktywności omaweloksolonu w analizowanej populacji chorych z ataksją Friedreicha. Z uwagi na niewielką liczebność grup przyjmujących poszczególne dawki omaweloksolonu nie oczekiwano, że otrzymane wyniki będą w pełni charakteryzowały bezpieczeństwo lub farmakodynamikę, a jedynie dostarczą informacji DSMB (ang. *Data Safety Monitoring Board*) i Sponsorowi badania o odpowiednich dawkach omaweloksolonu, które zostaną następnie zastosowane w drugim badaniu z cyklu MOXle.

W MOXle part 1 oceniano m.in. funkcje mięśniowe i neurologiczne takie jak wysiłek maksymalny podczas próby wysiłkowej - główny punkt końcowy oceniany na początku badania i po 12. tygodniach, funkcje neurologiczne (za pomocą kwestionariusza mFARS) - kluczowy drugorzędowy punkt końcowy oceniany na początku i po 12. tygodniach badania oraz inne pomiary oceniane na początku badania i po 12. tygodniach leczenia obejmujące m.in. ocenę widzenia, test chodu na dystans 25 stóp (ang. *25-foot walk test*, T25-FW) oraz test 9 dołkowy (ang. *9-hole peg test*, 9-HPT) czy ocenę jakości życia według kwestionariusza SF-36.

15.2 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 41. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • plan meta-analzy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyłeń od protokołu.
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania,

Ocena jakości badań wtórnych
<ul style="list-style-type: none"> • uzasadnić ograniczenia (np. język). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania
<p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.
<p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub • dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>
<p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), • opisać warunki badania, • zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

Ocena jakości badań wtórnych
<p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> nieukrytej alokacji, oraz braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> czynników zakłócających, oraz błędu selekcji. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
<p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz badali przyczyny heterogeniczności. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p>

Ocena jakości badań wtórnych

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:

- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz

osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.

12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub
- jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na summaryczne oszacowanie wyniku.

13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub
- jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach lub
- jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Ocena jakości badań wtórnych

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)
- Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)
- Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)
- Ryzyko błędów poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)
- Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)
- Uwzględnienie ryzyka błędów podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)
- Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędów publikacji (pozycja 15)

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 15.12.2022 r.]

15.3 Arkusz oceny wg skali Jadad

Tab. 42. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996).

Kryterium		Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja		Tak/Nie	1 lub 0	
	Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby		Tak/Nie	1 lub 0	
	Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu		Tak/Nie	1 lub 0	
		Suma (max 5)		

15.4 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - badanie opisane jako niez zaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,

- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

15.5 Spis badań włączonych

Tab. 43. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	MOXle	<p><u>Publikacje pełnotekstowe:</u></p> <p>Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB, Subramony SH, Corti M, Hoyle JC, Boesch S, Nachbauer W, Mariotti C, Mathews KD, Giunti P, Wilmot G, Zesiewicz T, Perlman S, Goldsberry A, O'Grady M, Meyer CJ. Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXle Study). <i>Ann Neurol.</i> 2021 Feb;89(2):212-225. doi: 10.1002/ana.25934. Epub 2020 Nov 5. Erratum in: <i>Ann Neurol.</i> 2023 Dec;94(6):1190. PMID: 33068037; PMCID: PMC7894504.</p> <p>Lynch D. Correction to Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXle Study). <i>Ann Neurol.</i> 2023 Dec;94(6):1190. doi: 10.1002/ana.26808. Epub 2023 Oct 5. Erratum for: <i>Ann Neurol.</i> 2021 Feb;89(2):212-225. PMID: 37795909.</p> <p>Lynch DR, Chin MP, Boesch S, Delatycki MB, Giunti P, Goldsberry A, Hoyle JC, Mariotti C, Mathews KD, Nachbauer W, O'Grady M, Perlman S, Subramony SH, Wilmot G, Zesiewicz T, Meyer CJ. Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's Ataxia: Delayed-Start Analysis of the MOXle Extension. <i>Mov Disord.</i> 2023 Feb;38(2):313-320. doi: 10.1002/mds.29286. Epub 2022 Nov 29. PMID: 36444905.</p> <p>Lynch DR, Farmer J, Hauser L, Blair IA, Wang QQ, Mesaros C, Snyder N, Boesch S, Chin M, Delatycki MB, Giunti P, Goldsberry A, Hoyle C, McBride MG, Nachbauer W, O'Grady M, Perlman S, Subramony SH, Wilmot GR, Zesiewicz T, Meyer C. Safety, pharmacodynamics, and potential benefit of omaveloxolone in Friedreich ataxia. <i>Ann Clin Transl Neurol.</i> 2018 Nov 10;6(1):15-26. doi: 10.1002/acn3.660. PMID: 30656180; PMCID: PMC6331199.</p> <p><u>Abstrakty:</u></p> <p>Hendrix, S., et al. (2023). "Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's Ataxia: Post-Hoc Analysis Using Global Statistics Test to Strengthen Secondary Endpoint Analyses." <i>Neurology</i> 100(17).</p> <p>Zaoui, P., et al. (2020). "Kidney effects in the moxie trial: a study of omaveloxolone in patients with friedrich's ataxia." <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> 35(SUPPL 3): iii526.</p>
Opracowania wtórne		
1	Jain 2022	<p>Jain P, Badgujar L, Spoorendonk J, Buesch K. Clinical evidence of interventions assessed in Friedreich ataxia: a systematic review. <i>Ther Adv Rare Dis.</i> 2022 Nov 29;3:26330040221139872. doi: 10.1177/26330040221139872. PMID: 37180421; PMCID: PMC10032438.</p> <p>Jain, P., et al. (2022). "Clinical Efficacy and Safety of Therapeutic Interventions Used in Friedreich Ataxia: A Systematic Review." <i>Value in Health</i> 25(7): S312-S313.</p>
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
-	-	-
Dodatkowe dowody naukowe		
1	Lynch 2024	Lynch DR, Goldsberry A, Rummey C, Farmer J, Boesch S, Delatycki MB, Giunti P, Hoyle JC, Mariotti C, Mathews KD, Nachbauer W, Perlman S, Subramony SH, Wilmot G, Zesiewicz T, Weissfeld L, Meyer C. Propensity matched comparison of omaveloxolone treatment to Friedreich ataxia natural history data. <i>Ann Clin</i>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Transl Neurol. 2023 Sep 10. doi: 10.1002/acn3.51897. Epub ahead of print. PMID: 37691319.

15.6 Spis badań wykluczonych

Tab. 44. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
-	-	
Opracowania wtórne		
1	Gavriilaki M, Chatzikiyriakou E, Moschou M, Arnaoutoglou M, Sakellari I, Kimiskidis VK. Therapeutic Biomarkers in Friedreich's Ataxia: a Systematic Review and Meta-analysis. <i>Cerebellum</i> . 2024 Jun;23(3):1184-1203. doi: 10.1007/s12311-023-01621-6. Epub 2023 Oct 27. PMID: 37889470; PMCID: PMC11102393.	Przegląd systematyczny i metaanaliza dotyczące wyników miar laboratoryjnych.
2	Lynch DR, Perlman S, Schadt K. Omaveloxolone for the treatment of Friedreich ataxia: clinical trial results and practical considerations. <i>Expert Rev Neurother</i> . 2024 Mar;24(3):251-258. doi: 10.1080/14737175.2024.2310617. Epub 2024 Jan 30. PMID: 38269532.	Brak cech przeglądu systematycznego.
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
-	-	

15.7 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

Tab. 45. Krytyczna ocena badania RCT włączonego do głównej części analizy.

MOXie					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe (PK)	Ocena jakości badania
wiełosrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne fazy II z grupą kontrolną w postaci placebo	11 instytucji w USA, Europie i Australii	Chorzy w wieku 16-40 lat z ataksją Friedreicha: 52 tyg. (48 tyg. leczenia + 4 tyg. obserwacji)	OMAW, N=51 PLA, N=52	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: Zmiana mFARS w 48. tygodniu terapii w odniesieniu do stanu wyjściowego</p> <p>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ogólna ocena zmiany w opinii pacjenta (ang. <i>Patient Global Impression of Change</i>, PGIC); ogólna ocena zmiany w opinii klinicysty (ang. <i>Clinician Global Impression of Change</i>, CGIC); test chodu na dystans 25 stóp (ang. <i>25-foot walk test</i>, 9- HPT); test 9 dołkowy (ang. <i>9-hole peg test</i>, 9-HPT), T25-FW (ang. <i>timed 25-foot walk test</i>); częstość upadków; praca maksymalna w teście wysiłkowym; ocena wykonywania czynności życia codziennego - test zwalidowany dla ataksji Friedreicha (ang. <i>Friedreich's Ataxia - validated Activities of Daily Living</i>, FA-ADL). <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> objawy ogólne; elektrokardiogramy; ocena bezpieczeństwa w tym ocena częstości i ciężkości zdarzeń niepożądanych. 	5 pkt wg skali Jadad; Niskie ryzyko błędu syst. wg skali Cochrane
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> Wyrażenie pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu; chorzy w wieku 16-40 lat z genetycznie potwierdzoną ataksją Friedreicha; wyjściowy wynik mFARS=20-80; osoby, które ukończyły test maksymalnego wysiłku na rowerze stacjonarnym. 			<ul style="list-style-type: none"> Niewystarczająco kontrolowana cukrzyca; klinicznie istotna choroba serca; aktywna infekcja; istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych; inne schorzenia zakłócające wyniki badania. 		

MOXIe

mFARS - zmodyfikowana skala oceny ataksji Friedreicha (ang. *modified Friedreich's Ataxia Rating Scale*).

15.8 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 46. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	Tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	4.2	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	Tak
	metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt 4a i 4b?	4.1	Tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi,	5, 6	Tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt 6,	15.5	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.2	Tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	Tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	Tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	4.2.1	Tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	Tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	10	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	5, 6	Analiza kliniczna zawiera porównanie z technologią opcjonalną.
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Ryc. 1. Zmiana wyniku mFARS w poszczególnych publikacjach dotyczących badania MOXle, uwzględnionego w ramach przeglądu systematycznego Jain 2022.	28
Ryc. 2. Zmiana wyniku FA-ADL w poszczególnych publikacjach dotyczących badania MOXle, uwzględnionego w ramach przeglądu systematycznego Jain 2022.	28
Ryc. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla omaweloksolonu w analizowanym wskazaniu (diagram QUOROM/PRISMA). ..	31
Ryc. 4. Schemat przebiegu badania MOXle.	32
Ryc. 5. Chorzy, którzy przegrali udział w badaniu MOXle - dane dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie (OR).	39
Ryc. 6. Chorzy, którzy przegrali udział w badaniu MOXle - dane dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie (RD).	39
Ryc. 7. Chorzy, którzy przegrali leczenie w badaniu MOXle - dane dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie (OR).	39
Ryc. 8. Chorzy, którzy przegrali udział w badaniu MOXle- dane dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie (RD).	40
Ryc. 9. Zmiana wyniku A) mFARS dla wszystkich domen; B) dla domeny dotyczącej koordynacji kończyn górnych w ocenie mFARS w zależności od czasu trwania leczenia dla porównania OMAW vs PLA w badaniu MOXle.	46
Ryc. 10. Wykres prezentujący różnicę pomiędzy grupami OMAW vs PLA w 48. tygodniu leczenia w odniesieniu do stanu wyjściowego w zakresie zmiany wyniku mFARS w badaniu MOXle.	47
Ryc. 11. Zmiany wyników mFARS w 48. tygodniu w odniesieniu do stanu wyjściowego w populacji chorych z ataksją Friedreicha przyjmujących OMAW (N=40) vs PLA (N=42) w badaniu MOXle, uzyskane po zastosowaniu A) modelu MMRM; B) modelu ANCOVA.	48
Ryc. 12. Analiza skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiła poprawa wyniku mFARS w 48. tygodniu badania (OR).	49
Ryc. 13. Analiza skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiła poprawa wyniku mFARS w 48. tygodniu badania (RD).	49
Ryc. 14. Analiza skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiło pogorszenie wyniku mFARS w 48. tygodniu badania (OR).	49
Ryc. 15. Analiza skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiło pogorszenie wyniku mFARS w 48. tygodniu badania (RD).	49
Ryc. 16. Analiza skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiła poprawa stanu zdrowia wg oceny PGIC w 48. tygodniu badania (OR).	50
Ryc. 17. Analiza skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiła poprawa stanu zdrowia wg oceny PGIC w 48. tygodniu badania (RD).	50
Ryc. 18. Analiza skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiło pogorszenie stanu zdrowia wg oceny PGIC w 48. tygodniu badania (OR).	51
Ryc. 19. Analiza skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiło pogorszenie stanu zdrowia wg oceny PGIC w 48. tygodniu badania (RD).	51
Ryc. 20. Analiza skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiła poprawa wyniku FA-ADL (OR).	53

Ryc. 21. Analiza skuteczności w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiła poprawa wyniku FA-ADL (RD).	53
Ryc. 22. Analiza skuteczności w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiło pogorszenie wyniku FA-ADL (OR).	54
Ryc. 23. Analiza skuteczności w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiło pogorszenie wyniku FA-ADL (RD).	54
Ryc. 24. Analiza skuteczności w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiła poprawa wyników mFARS, FA-ADL, PGIC (OR).	55
Ryc. 25. Analiza skuteczności w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiła poprawa wyników mFARS, FA-ADL, PGIC (RD).	55
Ryc. 26. Analiza skuteczności w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których nie wystąpiło pogorszenie wyników mFARS, FA-ADL, PGIC (OR).	55
Ryc. 27. Analiza skuteczności w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których nie wystąpiło pogorszenie wyników mFARS, FA-ADL, PGIC (RD).	55
Ryc. 28. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane (sAEs) (OR).	59
Ryc. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane (sAEs) (RD).	60
Ryc. 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR).	61
Ryc. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (RD).	61
Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Zdarzenia niepożądane (AEs). Cz. 1. (OR).	63
Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Zdarzenia niepożądane (AEs). Cz. 2. (OR).	64
Ryc. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Zdarzenia niepożądane (AEs). Cz. 1. (RD).	65
Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Zdarzenia niepożądane (AEs). Cz. 2. (RD).	66
Ryc. 36. Zmiana eGFR w grupach OMAW vs PLA w przebiegu badania MOXIe.	67
Ryc. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Zmiana eGFR (MD).	67
Ryc. 38. Średnia zmiana \pm SE poziomu A) ALT; B) AST; C) bilirubiny całkowitej u wszystkich chorych poddanych randomizacji w badaniu MOXIe w czasie całego okresu obserwacji (48 tyg. terapii + 4 tyg. obserwacji). D) Wykres eDISH - pionowe linie odpowiadają 3xULN dla ALT, linie poziome odpowiadają 2xULN dla bilirubiny całkowitej.	69
Ryc. 39. Średnie \pm SEM zmiany stężenia ferrytyny w osoczu (μ g/l) w czasie, obserwowane u chorych przyjmujących omaweloksolon vs placebo w badaniu MOXIe.	70
Ryc. 40. Chorzy włączeni do udziału w badaniu OLE (Lynch 2024).	72
Ryc. 41. Zmiany średnich wyników mFARS w odniesieniu do wartości wyjściowych w populacji FAS dla grup OMAW-OMAW (N=40) i PLA-OMAW (N=42) oszacowane za pomocą metody: A) MMRM; B) LS.	74
Ryc. 42. Porównanie zmian wyników mFARS w czasie w całej ocenianej populacji chorych.	81

Ryc. 43. Porównanie zmian wyników mFARS w czasie dla populacji PLA-OMAW (badanie OLE) i odpowiadającej jej populacji z badania FACOMS.	81
Ryc. 44. Porównanie zmian wyników mFARS w czasie dla populacji OMAW-OMAW (badanie OLE) i odpowiadającej jej populacji z badania FACOMS.	82

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	14
Tab. 2. Rozpowszechnienie ataksji Friedreicha w oparciu o poszczególne badania epidemiologiczne (Buesch 2022).	15
Tab. 3. Oszacowanie średniego rozpowszechnienie ataksji Friedreicha (Buesch 2022).	17
Tab. 4. Oszacowanie średniej częstości występowania haplotypu R1b.	17
Tab. 5. Oszacowanie odsetka chorych z haplotypem R1b oraz ataksją Friedreicha.....	18
Tab. 6. Oszacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.	18
Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa omaweloksolonu w leczeniu ataksji Friedreicha w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 03.06.2024 r.	22
Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa omaweloksolonu w leczeniu ataksji Friedreicha w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 03.06.2024 r.	22
Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa omaweloksolonu w ataksji Friedreicha w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 03.06.2024 r.	23
Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa omaweloksolonu w leczeniu ataksji Friedreicha w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> , dane na dzień 03.06.2024 r.	23
Tab. 11. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	29
Tab. 12. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1.	34
Tab. 13. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz. 2.	34
Tab. 14. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).	35
Tab. 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).	35
Tab. 16. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	36
Tab. 17. Charakterystyka pacjentów w badaniu MOXle.	37
Tab. 18. Zestawienie punktów końcowych w badaniu MOXle włączonym do analizy.	38
Tab. 19. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania MOXle - dane dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodni.	39
Tab. 20. Chorzy, którzy przerwali badanie/leczenie w badaniu MOXle - dane dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie.	39
Tab. 21. Wyniki przeglądu badań dostępnych na <i>ClinicalTrials.gov</i> - data ostatniego przeszukania: 03.06.2023 r.	40
Tab. 22. Wyniki przeglądu badań dostępnych na <i>ClinicalTrialsRegister.eu</i> - data ostatniego przeszukania: 03.06.2023 r.	40
Tab. 23. Wyniki analizy skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Pierwszorzędowy punkt końcowy.	42

Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Drugorzędowe punkty końcowe.....	43
Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiła poprawa/pogorszenie wyniku mFARS w 48. tygodniu badania.	48
Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiła poprawa/pogorszenie stanu zdrowia wg oceny PGIC w 48. tygodniu badania.	50
Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiła poprawa/pogorszenie wyniku FA-ADL.	53
Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Odsetki chorych, u których wystąpiła poprawa/pogorszenie wyników mFARS, FA-ADL, PGIC.	54
Tab. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA cz.1.	56
Tab. 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA cz.2.	57
Tab. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane (sAEs).	58
Tab. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.	61
Tab. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Zdarzenia niepożądane (AEs).	62
Tab. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA. Zmiana eGFR.	66
Tab. 35. Ocena równoważności dla zmiany wyniku testu mFARS, przeprowadzona w badaniu OLE.....	73
Tab. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXIe: OMAW-OMAW, PLA-OMAW.	75
Tab. 37. Analiza dotycząca pierwszorzędowego punktu końcowego - badanie Lynch 2024.	79
Tab. 38. Analiza dotycząca pierwszorzędowego punktu końcowego w różnych punktach czasowych - badanie Lynch 2024.	80
Tab. 39. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących omaweloksolon.....	83
Tab. 40. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących omaweloksolon.....	84
Tab. 41. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	106
Tab. 42. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996).	111
Tab. 43. Spis badań włączonych do przeglądu.....	114
Tab. 44. Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	115
Tab. 45. Krytyczna ocena badania RCT włączonego do głównej części analizy.	116
Tab. 46. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ). .	118

Bibliografia

- Albin 2003** Albin RL. Dominant ataxias and Friedreich ataxia: an update. *Curr Opin Neurol* 2003, 16, 507-514.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- APD Skyclarys** ██████████ Omaweloksolon (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2024.
- Aranca 2016** Aranca TV, Jones TM, Shaw JD, Staffetti JS, Ashizawa T, Kuo SH, Fogel BL, Wilmot GR, Perlman SL, Onyike CU, Ying SH, Zesiewicz TA. Emerging therapies in Friedreich's ataxia. *Neurodegener Dis Manag.* 2016;6(1):49-65.
- Buesch 2022** Buesch K, Zhang R. A systematic review of disease prevalence, health-related quality of life, and economic outcomes associated with Friedreich's Ataxia. *Curr Med Res Opin.* 2022 Oct;38(10):1739-1749. doi: 10.1080/03007995.2022.2112870. Epub 2022 Aug 23. PMID: 35983717.
- ChPL Skyclarys** European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Skyclarys. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/skyclarys-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 12.04.2024 r.]
- CMG 2022** Corben LA, Collins V, Milne S, Farmer J, Musheno A, Lynch D, Subramony S, Pandolfo M, Schulz JB, Lin K, Delatycki MB; Clinical Management Guidelines Writing Group. Clinical management guidelines for Friedreich ataxia: best practice in rare diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Nov 12;17(1):415. doi: 10.1186/s13023-022-02568-3. PMID: 36371255; PMCID: PMC9652828.
- Cossée 1997** Cossée M, Schmitt M, Campuzano V, et al. Evolution of the Friedreich's ataxia trinucleotide repeat expansion: founder eVect and premutation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94: 7452-7.
- Coutinho 2013** Coutinho P, Ruano L, Loureiro JL, et al. Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: a population-based prevalence study [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *JAMA Neurol.* 2013; 70(6):746-755
- Delatycki 2000** Delatycki MB, Williamson R, Forrest SM. Friedreich ataxia: an overview. *J Med Genet.* 2000 Jan;37(1):1-8. doi: 10.1136/jmg.37.1.1. PMID: 10633128; PMCID: PMC1734457.
- EMA 2018** European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2037-public-summary-opinion-orphan-designation-omaveloxolone-treatment-friedreichs-ataxia_en.pdf [dostęp: 20.06.2024 r.]
- Epplen 1997** Epplen C, Epplen J, Frank G, Mitterski B, Santos E, Schols L. DiVerential stability of the (GAA)_n tract in the Friedreich ataxia (STM7) gene. *Hum Genet* 1997;99:834-6.
- ERN-RND 2019** Corben LA, Lynch D, Pandolfo M, Schulz JB, Delatycki MB; Clinical Management Guidelines Writing Group. Consensus clinical management guidelines for Friedreich ataxia. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Nov 30;9:184. doi: 10.1186/s13023-014-0184-7. PMID: 25928624; PMCID: PMC4280001.
- EUPEDIA** Eupedia. Frequencies of European Y-DNA haplogroups. https://www.eupedia.com/europe/european_y-dna_haplogroups.shtml [dostęp: 25.06.2024 r.]
- FACOMS** Patel M, Isaacs CJ, Seyer L, et al. Progression of Friedreich ataxia: quantitative characterization over 5 years. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3(9):684-694
- FARA 2018** Friedreich's Ataxia Research Alliance (FARA). Biomarkers and Endpoints for Friedreich's Ataxia.

- <https://www.curefa.org/pdf/research/BiomarkersEndpointsForFA.pdf>
[dostęp: 08.12.2023 r.]
- FARA 2023** Friedreich's Ataxia Research Alliance (FARA). What is FA? <https://www.curefa.org/what-is-friedreichs-ataxia> [dostęp: 24.06.2024 r.]
- FDA 2023** Reata Pharmaceuticals Announces FDA Approval of SKYCLARYS™ (Omavaloxolone), the First and Only Drug Indicated for Patients with Friedreich's Ataxia. Reata Pharmaceuticals. News release. February 28, 2023. <https://www.businesswire.com/news/home/20230228006450/en/Reata-Pharmaceuticals-Announces-FDA-Approval-of-SKYCLARYS%E2%84%A2-Omavaloxolone-the-First-and-Only-Drug-Indicated-for-Patients-with-Friedreich%E2%80%99s-Ataxia> [dostęp: 20.06.2024 r.]
- Ferguson 2009** Ferguson L, Scheman J. Patient global impression of change scores within the context of a chronic pain rehabilitation program. *The Journal of Pain* 2009, Volume 10, Issue 4, S73
- Francez 2012** Francez P, Ramoz L, Ferreira Palha T, Batista dos Santos S Haplotype diversity of 17 Y-str loci in an admixed population from the Brazilian Amazon Human and Medical Genetics • *Genet. Mol. Biol.* 35 (1) 2012
- Grochowalski 2020** Grochowalski Ł, Jarczak J, Urbanowicz M, Słomka M, Szargut M, Borówka P, Sobalska-Kwapis M, Marciniak B, Ossowski A, Lorkiewicz W and Strapagiel D (2020) Y-Chromosome Genetic Analysis of Modern Polish Population. *Front. Genet.* 11:567309. doi: 10.3389/fgene.2020.567309
- GUS 2023** Główny Urząd Statystyczny (GUS). Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 31 grudnia. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-ludnosc-i-orkuch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stand-w-dniu-31-grudnia,6,34.html> [dostęp: 20.06.2023 r.]
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
- Houshmand 2006** Houshmand M, Panahi MS, Nafisi S, Soltanzadeh A, Alkandari FM. Identification and sizing of GAA trinucleotide repeat expansion, investigation for D-loop variations and mitochondrial deletions in Iranian patients with Friedreich's ataxia. *Mitochondrion.* 2006 Apr;6(2):82-8.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12.
- Juvonen 2002** Juvonen V, Kulmala SM, Ignatius J, et al. Dissecting the epidemiology of a trinucleotide repeat disease - example of FRDA in Finland. *Hum Genet.* 2002;110(1):36-40
- Kania 2023** Kania K, Kania J, Niekurzak K, Jędrak M, Józefiak M, Sobkiewicz P. FDA Approves Omaveloxolone based on Successful Moxie Trial Results for Friedreich's Ataxia - Review. *Journal of Education, Health and Sport.* Online. 8 August 2023. Vol. 40, no. 1, pp. 111-126. [Accessed 11 January 2024]. DOI 10.12775/JEHS.2023.40.01.010.
- KE 2023** Komisja Europejska. Union Register of medicinal products for human use. Product information. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1786.htm> [dostęp: 20.06.2024 r.]
- Klimasz 2016** Klimasz, K., i P. J. Tomasik. „Kamienie milowe w chemii klinicznej”. *Wiadomości Chemiczne*, t. 70, nr 1-2, Polskie Towarzystwo Chemiczne, 2016, s. 81-94.
- Klockgether 2000** Klockgether T. Recent advances in degenerative ataxias. *Curr Opin Neurol* 2000, 13, 451-455.
- Knapik 2022** Knapik, A., Szeffler-Derela, J., Wasiuk-Zowada, D., & Kowalczyk, A. (2022). Diagnostyka funkcjonalna pacjentów z uszkodzonym ośrodkowym układem

- nerwowym. W Fizjoterapia i leczenie w wybranych jednostkach chorobowych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego: rozważania teoretyczne i zalecenia praktyczne. Podręcznik dla studentów kierunków medycznych, w tym fizjoterapii i lekarskiego (s. 75-82). Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.
- Kosakowski 2017** Kosakowski M. Neuropsychologia 2017. Skąd wiemy czy leczenie działa? Miary skuteczności terapii w stwardnieniu rozsianym <http://neuropsychologia.org/sk%C4%85d-wiemy-czy-leczenie-dzia%C5%82a-miary-skuteczno%C5%9Bci-terapii-w-stwardnieniu-rozsianym> [dostęp: 24.06.2024 r.]
- Lynch 2018** Lynch DR, Farmer J, Hauser L, Blair IA, Wang QQ, Mesaros C, Snyder N, Boesch S, Chin M, Delatycki MB, Giunti P, Goldsberry A, Hoyle C, McBride MG, Nachbauer W, O'Grady M, Perlman S, Subramony SH, Wilmot GR, Zesiewicz T, Meyer C. Safety, pharmacodynamics, and potential benefit of omaveloxolone in Friedreich ataxia. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018 Nov 10;6(1):15-26. doi: 10.1002/acn3.660. PMID: 30656180; PMCID: PMC6331199.
- Martelli 2012** Martelli A, Friedman LS, Reutenauer L, et al. Clinical data and characterization of the liver conditional mouse model exclude neoplasia as a non-neurological manifestation associated with Friedreich's ataxia. *Dis Model Mech* 2012;5:860-869.
- Martinez 2017** Martinez AR, Moro A, Abrahao A, et al. Nonneurological involvement in late-onset Friedreich ataxia (LOFA): exploring the pheno types. *Cerebellum* 2017;16:253-256.
- Mazurczak 2009** Tomasz Mazurczak, Dorota Hoffman-Zacharska. Ataksja Friedreicha - algorytm diagnostyki klinicznej i molekularnej. *Pediatrics Polska*, Volume 84, Issue 1, 2009, Pages 13-19,
- McGill 2016** McGill MR. The past and present of serum aminotransferases and the future of liver injury biomarkers. *EXCLI J* 2016;15:817-828
- Miller 2001** Miller GA, Bumeister R, Laidlaw J, et al. Bardoxolone methyl transcriptionally regulates transaminase levels and increases glutathione levels. Poster presented at: American Society of Nephrology 44th Annual Meeting; November 8-13, 2001; Philadelphia, PA.
- Obwieszczenie MZ** Projekt obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, który wejdzie w życie 1 lipca 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/projekt-obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktory-wejdzie-w-zycie-1-lipca-2024-r> [dostęp 17.06.2024 r.].
- ORPHA FA** Orphanet. Choroby rzadkie. Ataksja Friedreicha. <https://www.orpha.net/pl/disease/detail/95?name=ataksja%20friedreicha&mode=name> [dostęp: 24.06.2024 r.]
- Pańczyszyn-Trzewik 2020** Pańczyszyn-trzewik, patrycja & surowiec, agata & wnorowski, jeremi & zavatskyi, ruslan. (2020). Rola czynnika Nrf2 i jego aktywatorów w patogenezie wybranych chorób związanych z dysfunkcją układu nerwowego. *Postępy biologii komorki.* 47. 101-118.
- Patel 2016** Patel M, Isaacs CJ, Seyer L, Brigatti K, Gelbard S, Strawser C, et al. Progression of Friedreich ataxia: quantitative characterization over 5 years. *Annals of clinical and translational neurology.* 2016;3(9):684-94.
- Reata 2017** Reata Pharmaceuticals. FDA Confirms That Use of mFARS as Primary Endpoint in Part 2 of the MOXle Trial Can Support Approval of Omaveloxolone in Friedreich's Ataxia. - <https://www.reuters.com/article/brief-fda-confirms-use-of-mfars-as-main/brief-fda-confirms-use-of-mfars-as-main-goal-in-moxie-trial-can-support-omaveloxolone-approval-in-friedreichs-ataxia-idUSASB0BFIL/> [dostęp: 24.06.2024 r.]

Reetz 2018	Reetz K, Dogan I, Hohenfeld C, et al. Nonataxia symptoms in Friedreich ataxia: report from the registry of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS). <i>Neurology</i> 2018;91:e917-e930
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345 [dostęp: 20.06.2024 r.]
Rummey 2019	Rummey C, Corben LA, Delatycki MB, Subramony SH, Bushara K, Gomez CM, Hoyle JC, Yoon G, Ravina B, Mathews KD, Wilmot G, Zesiewicz T, Perlman S, Farmer JM, Lynch DR. Psychometric properties of the Friedreich Ataxia Rating Scale. <i>Neurol Genet.</i> 2019 Oct 29;5(6):371. doi: 10.1212/NXG.000000000000371. PMID: 32042904; PMCID: PMC6927357.
Sookoian 2015	Sookoian S, Pirola CJ. Liver enzymes, metabolomics and genome-wide association studies: from systems biology to the personalized medicine. <i>World J Gastroenterol</i> 2015;21:711-725.
Stuwe 2011	Stuwe SH, Goetze O, Arning L, et al. Hepatic mitochondrial dysfunction in Friedreich ataxia. <i>BMC Neurol</i> 2011;11:145.
Subramony 2005	Subramony SH, May W, Lynch D, et al. Measuring Friedreich ataxia: interrater reliability of a neurologic rating scale. <i>Neurology</i> 2005;64:1261-1262.
Tai 2021	Tai G, Corben LA, Woodcock IR, Yiu EM, Delatycki MB. Determining the Validity of Conducting Rating Scales in Friedreich Ataxia through Video. <i>Mov Disord Clin Pract.</i> 2021 Apr 6;8(5):688-693. doi: 10.1002/mdc3.13204. PMID: 34307740; PMCID: PMC8287168.
Vankan 2013	Vankan P. Prevalence gradients of Friedreich's ataxia and R1b haplotype in Europe co-localize, suggesting a common Palaeolithic origin in the Franco-Cantabrian ice age refuge. <i>J Neurochem.</i> 2013 Aug;126 Suppl 1:11-20. doi: 10.1111/jnc.12215. PMID: 23859338.
Wang 2018	Wang Q, Guo L, Strawser CJ, et al. Low apolipoprotein A-I levels in Friedreich's ataxia and in frataxin-deficient cells: implications for therapy. <i>PLoS One</i> 2018;13:e0192779

