



Omaweloksolon (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha

Uzupełnienie analiz HTA względem
minimalnych wymagań

Warszawa, 2025

Autorzy

[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 wykonane na zlecenie i finansowane przez Biogen Poland Sp. z o.o.

Zamawiający

Biogen Poland Sp. z o.o.
ul. Prosta 18
00-850 Warszawa

Spis treści

1	Aktualność przedstawionej dokumentacji	3
1.1.	Uwaga nr 1.....	3
2	Uwagi do analizy klinicznej (SR)	4
2.1.	Uwaga nr 2.....	4
3	Uwagi do analizy ekonomicznej (AE).....	11
3.1.	Komentarz do analizy ekonomicznej.....	11
3.2.	Uwaga nr 3.....	12
3.3.	Uwaga nr 4.....	13
3.4.	Uwaga nr 5.....	28
3.5.	Uwaga nr 6.....	29
4	Uwagi do analizy wpływu na budżet (BIA).....	30
4.1.	Uwaga nr 7.....	30
4.2.	Uwaga nr 8.....	30
5	Wskazanie źródeł danych.....	32
5.1.	Uwaga nr 1.....	32
6	Inne	34
6.1.	Uwaga nr 1.....	34
6.2.	Uwaga nr 2.....	35
	Spis rysunków	38
	Spis tabel	39
	Bibliografia	40

1 Aktualność przedstawionej dokumentacji

1.1. Uwaga nr 1

„Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Analizy należy zaktualizować w następującym zakresie: w analizie problemu decyzyjnego (APD) nie uwzględniono rekomendacji refundacyjnych G-BA/IQWiG 2024¹ i HAS 2024².

Odpowiedź:

W poniższej tabeli przedstawiono uzupełnienie brakujących rekomendacji refundacyjnych.

Tab. 1. Rekomendacje refundacyjne dla omaweloksolonu w analizowanym wskazaniu - uzupełnienie.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2024	Leczenie ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 16 roku życia.	Pozytywna decyzja refundacyjna. HAS rekomenduje wpisanie leku Skyclarys na listę leków refundowanych. Jednocześnie Komisja rekomenduje utworzenie krajowego rejestru pacjentów z ataksją Friedreicha prowadzonego w ścisłej współpracy z ośrodkami referencyjnymi. Pełna refundacja zarówno na rynku szpitalnym, jak i detalicznym.
G-BA 2024	Leczenie ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 16 roku życia.	Pozytywna decyzja refundacyjna. G-BA rekomenduje wpisanie leku Skyclarys na listę leków refundowanych. G-BA potwierdził istotność statystyczną zmiany wyniku mFARS.

¹ <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1067/#dossier>

² https://www.has-sante.fr/jcms/p_3474040/fr/skyclarys-omaveloxolone

2 Uwagi do analizy klinicznej (SR)

2.1. Uwaga nr 2

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu nie uwzględnia wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Dla każdego z uwzględnionych punktów końcowych należy wskazać, jaka różnica w zakresie ich zmiany jest zmianą istotną klinicznie. Proszę też o uzupełnienie informacji o liczebności pacjentów dla wszystkich subpopulacji pacjentów, populacji ARP (Tabela 23) oraz liczebności pacjentów w Tabeli 35. Proszę też o doprecyzowanie, które z omawianych podgrup badania MOXIE były zdefiniowane w protokole i informację, względem których z nich przeprowadzono stratyfikację.

Odpowiedź:

Precyzyjne wyznaczenie klinicznie istotnej różnicy dotyczącej zmiany uwzględnionych w analizie punktów końcowych tj. pierwszorzędowego punktu końcowego - oceny mFARS oraz drugorzędowych punktów końcowych - zmiany PGIC, CGIC, FA-ADL, wyniku testu 9-dotkowego (9-HPT), wyniku testu chodu na dystans 25 stóp (T25-FW), częstości upadków czy zmiany pracy maksymalnej w teście wysiłkowym jest ograniczone. Wynika to ze wyjątkowo zróżnicowanego charakteru choroby, który wpływa na wiele aspektów funkcjonowania. Bazując jednak na konstrukcji kwestionariusza skali mFARS, a dokładniej poszczególnych jego domenach, można założyć, że już 1 punktowa zmiana jest odczuwalna dla pacjentów i stanowi zmianę istotną klinicznie. 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 kończyn 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, FARA 2023).

7-punktowe skale PGIC i CGIC obejmują zmianę stanu zdrowia, ocenianą odpowiednio przez pacjenta i klinicystę. Poprawę/pogorszenie swojego stanu zdrowia oceniane jest jako: „bardzo duża poprawa” (1), „duża poprawa” (2), „minimalna poprawa” (3), „bez zmian” (4), „minimalne pogorszenie” (5), „duże pogorszenie”(6), „bardzo duże pogorszenie” (7)

(Ferguson 2009, REATA 2021), stąd w tym przypadku można sądzić, że klinicznie istotna poprawa to zmiana oceny wg kwestionariuszy PGIC i CGIC o 1 pkt.

W przypadku testów 9-HPT i T25-FW nie określono wielkości klinicznie istotnej zmiany w populacji chorych z ataksją Friedreicha. Na podstawie badań przeprowadzonych w populacji chorych ze stwardnieniem rozsianym można szacować, że klinicznie istotna zmiana w zakresie parametru 9-HPT wynosi $\geq 20\%$ (Feys 2017, Koch 2023). W przypadku parametru T25-FW, w innym badaniu dotyczącym stwardnienia rozsianego autorzy wskazują, że klinicznie istotną poprawę/pogorszenie pacjenci odczuwali przy zmianie tego parametru w zakresie od 15% do 69% w zależności od stanu zdrowia chorego (Helmlinger 2024). Na tej podstawie można wnioskować, że wielkość zmiany omawianego parametru nie jest stała, a zależna od choroby i stanu klinicznego pacjenta.

Sytuacja wygląda podobnie w przypadku zmiany częstości upadków. Na podstawie dostępnych informacji, pochodzących z kliniki w Cleveland można jednak szacować, że w przypadku chorób nerwowo-mięśniowych, zmiana częstości upadków o ≥ 4 w odniesieniu do poprzedniego miesiąca jest zmianą klinicznie istotną w przypadku osób, u których wyjściowa częstość upadków była na poziomie ≥ 4 (Cleveland 2023). Z kolei w dużym badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród 780 klinicystów, ekspertów w zakresie choroby Parkinsona ustalono, że 25% redukcja częstości upadków jest zmianą istotną klinicznie (Henderson 2018). W odniesieniu do pracy maksymalnej w teście wysiłkowym, w ramach przeglądu literatury nie odnaleziono doniesień pozwalających na oszacowanie przybliżonej klinicznie istotnej różnicy w zakresie ocenianego parametru w populacji zbliżonej do populacji chorych z ataksją Friedreicha.

W zakresie zmiany oceny wg kwestionariusza FA-ADL, w badaniu MOXle zdefiniowano, że 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.

Na tej podstawie założono, że zmiana wyniku FA-ADL o $\pm 0,4$ pkt jest zmianą istotną klinicznie.

W badaniu MOXle zdefiniowano następujące populacje:

- populację ITT (ang. *intent-to-treat*) - wszyscy pacjenci poddani randomizacji (inaczej nazywana populacją ARP - tj. ang. *all randomized patients*);
- populacja *pes cavus* - pacjenci poddani randomizacji oraz posiadający stopę wydrążoną;
- populację 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.

Stratyfikacja została przeprowadzona względem populacji *pes cavus*.

Brakujące liczebności pacjentów z tabeli 23 i 35 (patrz AK Skyclarys) przedstawiono poniżej na niebiesko.

Tab. 2. 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	-	51	-	52	-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	-	33	-	29	-1,60 [-3,78; 0,58], p=ns	62
Płeć żeńska	średnia, pkt	-	24	-	14	-1,60 [-4,62; 1,42], p=ns	38
Płeć męska	średnia, pkt	-	16	-	28	-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

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 nieporuszający się samodzielnie	średnia, pkt	-	3	-	3	-4,57 [-11,42; 2,27], p=ns	6
Chorzy poruszający się samodzielnie	średnia, pkt	-	37	-	39	-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 obejmującej 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*); 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 $\geq 1,9$; ^c źródło: CSR.

Tab. 3. Ocena równoważności dla zmiany wyniku testu mFARS, przeprowadzona w badaniu OLE.

	MOXIe = 48 tyg. (Δ_1)	72. tydzień OLE (Δ_2)
Populacja FAS	N=40 vs N=42	N=34 vs N=39
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	N=51 vs N=52	N=40 vs N=42
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*).

- W opisie skali FA-ADL brakuje szczegółowych informacji, jakie domeny uwzględniła skala.

Odpowiedź:

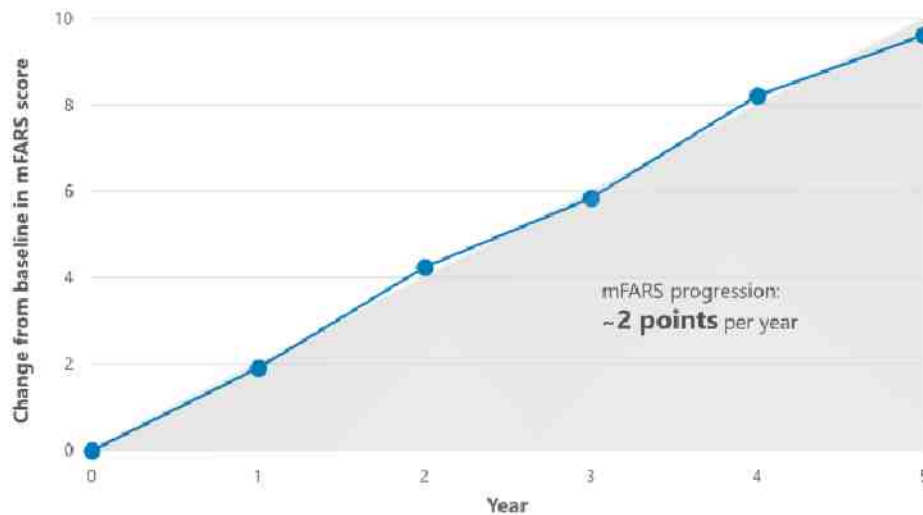
Zwracamy uwagę, że szczegółowy opis skali FA-ADL przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego w rozdz. 7.1.7. Zgodnie z zawartymi informacjami, ocena według zwalidowanego dla FA kwestionariusza oceny aktywności życia codziennego (ang. *Friedreich Activities of Daily Living*, FA-ADL) obejmuje 9 domen i umożliwia oszacowanie wpływu objawów choroby na codzienne funkcjonowanie w ocenie pacjenta. Oceniane domeny obejmują (1) mowę, (2) potykanie, (3) krojenie jedzenia i umiejętność obchodzenia się z przyborami kuchennymi, (4) ubieranie się, (5) higienę osobistą, (6) upadki, (7) chodzenie, (8) poprawność pozycji siedzącej i (9) funkcjonowanie pęcherza moczowego. Im wyższy wynik FA-ADL, tym cięższy jest przebieg choroby (FARA 2018, REATA 2021).

- Przedstawione przez Wnioskodawcę dane w APD (Ryc. 1 i Ryc. 2) prezentują dane w sposób niekompletny - brak szczegółowej legendy utrudnia właściwą interpretację wyników dotyczących skuteczności leku.

Odpowiedź:

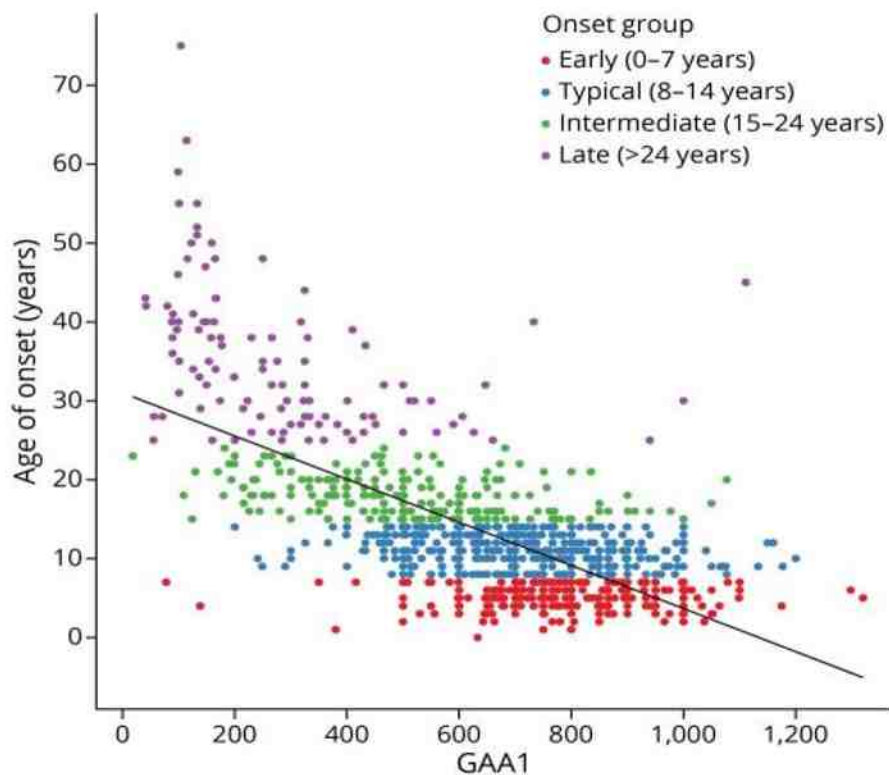
Poniżej uzupełniono o szczegółowe legendy opisy Ryc. 1 i Ryc. 2 z APD.

Ryc. 1. Zmiana wyniku mFARS w odniesieniu do stanu wyjściowego w czasie, oszacowana na podstawie badania dotyczącego naturalnego przebiegu choroby (N=812) (Patel 2016).



mFARS - zmodyfikowana skala oceny ataksji Friedreicha (ang. *modified Friedreich's Ataxia Rating Scale*).
ang. *mFARS progression: ~2 points per year* - uśredniona roczna progresja choroby, oszacowana na podstawie badania FA-COMS wynosiła ok. 2 punktów na rok.

Ryc. 2. Korelacja pomiędzy wiekiem ujawnienia się choroby a długością powtórzeń GAA w pierwszym intronie genu *FXN* (Rummey 2022a).



GAA1 - liczba powtórzeń nukleotydów: guanina-adenina-adenina (GAA) w pierwszym intronie genu kodującego frataksynę (ang. *frataxin, FXN*);

- ang. *Age of onset (years)* - wiek w chwili wystąpienia choroby tj. ataksji Friedreicha (lata);
- ang. *Onset group* - grupy wyodrębnione ze względu na wiek w chwili wystąpienia choroby;

- ang. *early* - wczesny wiek zachorowania; chorzy, u których ataksji Friedreicha (FA) wystąpiła w wieku 0-7 lat;
 - ang. *typical* - typowy wiek zachorowania; chorzy, u których FA wystąpiła w wieku 8-14 lat;
 - ang. *intermediate* - pośredni wiek zachorowania; chorzy, u których FA wystąpiła w wieku 15-24 lat;
 - ang. *late* - późny wiek zachorowania; chorzy, u których FA wystąpiła w wieku powyżej 24. roku życia.
- Proszę też o podanie wyników w tabelach dla punktów końcowych: zmiana poziomu ALT/AST, zmiana poziomu bilirubiny i ferrytyny w czasie.

Odpowiedź:

Poniżej przedstawiono w sposób tabelaryczny wyniki (odczytane z odpowiednich wykresów - patrz Ryc. 38 i Ryc. 39 AKL Skyclarys) poszczególnych punktów końcowych tj.: zmianę poziomu ALT/AST, zmianę poziomu bilirubiny i ferrytyny w czasie.

Tab. 4. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXIe: OMAW vs PLA.

Parametr	OMAW		PLA		Średnia różnica pomiędzy grupami (SEM)	
	Wynik	N	Wynik	N		
ALT ^b	średnia zmiana w 12. tyg., U/L	32	51	-2	52	-
	średnia zmiana w 24. tyg., U/L	24	51	-1	52	-
	średnia zmiana w 36. tyg., U/L	14	51	-0	52	-
	średnia zmiana w 48. tyg., U/L	13	51	-1	52	-
	średnia zmiana w 52. tyg., U/L	3	51	-0,5	52	-
AST ^b	średnia zmiana w 12. tyg., U/L	9,5	51	-0,5	52	-
	średnia zmiana w 24. tyg., U/L	7,5	51	-1	52	-
	średnia zmiana w 36. tyg., U/L	2	51	-0	52	-
	średnia zmiana w 48. tyg., U/L	3	51	-2	52	-
	średnia zmiana w 52. tyg., U/L	6,5	51	-1,5	52	-
Bilirubina całkowita ^b	średnia zmiana w 12. tyg., mg/dl	-0,13	51	-0,03	52	-
	średnia zmiana w 24. tyg., mg/dl	-0,15	51	-0,04	52	-
	średnia zmiana w 36. tyg., mg/dl	-0,14	51	-0,07	52	-
	średnia zmiana w 48. tyg., mg/dl	-0,15	51	-0,08	52	-
	średnia zmiana w 52. tyg., mg/dl	-0,02	51	-0,09	52	-
Ferrytyna ^b	średnia zmiana w 2 tyg., µg/l	35	51	0,5	52	-
	średnia zmiana w 4. tyg., µg/l	29	51	1	52	-
	średnia zmiana w 12. tyg., µg/l	28	51	-6	52	-
	średnia zmiana w 18. tyg., µg/l	20	51	-4,5	52	-
	średnia zmiana w 24. tyg., µg/l	21	51	-1	52	-
	średnia zmiana w 36. tyg., µg/l	18	51	-0,5	52	-
	średnia zmiana w 48 tyg., µg/l	17	51	1	52	-

^a Populacja pediatryczna; ^b odczytano z wykresu.

3 Uwagi do analizy ekonomicznej (AE)

3.1. Komentarz do analizy ekonomicznej

Mając na uwadze trwającą dyskusję na temat specyfiki oceny chorób rzadkich i planowane uwzględnienie specyficznej ścieżki oceny leków sierocych w ramach nowelizacji ustawy refundacyjnej należy wskazać, że jednym z kluczowych wyzwań w tym obszarze jest ocena ekonomiczna.

Aktualny system zunifikowanego progu opłacalności nie odpowiada na specyfikę chorób rzadkich i stanowi formalne ograniczenie w dostępie do skutecznych technologii. Szereg rozwiązań międzynarodowych polega na rezygnacji z analizy ekonomicznej, wprowadzeniu elastycznych progów, bądź wykorzystaniu innych narzędzi, w tym analizy wielokryterialnej (ang. *multiple-criteria decision analysis*, MCDA) do kompleksowej oceny wartości leku.

Dostosowywanie narzędzi oceny chorób rzadkich wynika z pytania o opłacalność terapii w kontekście pojedynczych pacjentów i w wielu przypadkach porównania z brakiem jakichkolwiek możliwości terapeutycznych, a przez to minimalnych kosztów ze strony płatnika (tak jak w przypadku ataksji Friedreicha). Z drugiej strony wynika to z bardzo dużej wrażliwości wyników analizy modelowej, w związku z małymi liczebnościami populacji ocenianych w badaniach klinicznych czy brakiem wieloletnich obserwacji, które znacznie opóźniałyby dostęp do skutecznych terapii.

Elastyczne progi WTP (ang. *willingness to pay*) zostały wprowadzone między innymi w Anglii (do 300 tys. GBP; NICE 2023) i na Węgrzech (x10 PKB per capita; Kozlonyok 2021). Inną formułą jest odejście od WPT i ocena leków sierocych z wykorzystaniem analizy wielokryterialnej (MCDA).

Wspieranie decyzji z wykorzystaniem MCDA pozwala ocenić terapie z różnych perspektyw, uwzględniając takie kryteria jak skuteczność, opłacalność, jakość życia czy wpływ społeczny. Taka ocena została formalnie wprowadzona w Czechach od 2021 r. Obejmuje ona analizę kliniczną, ekonomiczną oraz opisową ocenę w ustalonych domenach. Decyzje refundacyjne podejmuje panel doradczy, w skład którego wchodzi przedstawiciele pacjentów, ekspertów klinicznych, płatnika i ministerstwa zdrowia (Decker 2023). Stąd w ramach analizy ekonomicznej (również ze strony Ministerstwa Zdrowia) podobnie jak na przykładzie systemu czeskiego, dyskutowane jest odejście od definiowania opłacalności kosztowej w odniesieniu do progu opłacalności i wprowadzenie kompleksowej i jakościowej oceny MCDA.

Kompleksowa ocena leków sierocych w Czechach polega na deliberacyjnej ocenie terapii uwzględniając w równym stopniu:

- aspekt ciężkości choroby,
- dostęp do alternatywnych opcji terapeutycznych,
- wiarygodności dowodów naukowych,
- aspekt społeczny oraz
- wpływ na funkcjonowanie codzienne czy jakość życia.

W ramach czeskiej analizy wielokryterialnej uwzględniana jest domena dotycząca **ciężkości choroby**, zgodni z którą priorytetyzowane jest traktowanie leków w chorobach, które bez leczenia znacznie skracają oczekiwaną długość życia i/lub jakość życia. **Omawiane kryterium spełnia ataksja Friedreicha, z którą chorzy przeżywają średnio 40-50 lat** (Lynch 2024a).

Kolejnym ważnym aspektem jest priorytetowe traktowanie leków stosowanych w leczeniu chorób rzadkich, dla których **nie ma alternatywnego sposobu leczenia**. Omaweloksolon jest **jedynym zatwierdzonym przez FDA i EMA lekiem dedykowanym leczeniu ataksji Friedreicha**, który po raz pierwszy umożliwia leczenie modyfikujące przebieg tej ciężkiej choroby, poprzez bezpośrednie wpływanie na mechanizmy leżące u podstaw jej progresji.

Przekłada się to również na **spełnienie kolejnego kryterium** uwzględnionego w czeskiej analizie wielokryterialnej, rekomendującego **priorytetowe traktowanie leków z wiarygodnymi dowodami najlepiej zmierzonymi w badaniach klinicznych**. Ponadto badania kliniczne wskazują na **istotną statystycznie poprawę jakości życia** wg dedykowanej ataksji Friedreicha skali FA-ADL u chorych przyjmujących omaweloksolon lub zahamowania pogorszenia jakości życia w mFARS, FA-ADL i PGIC (AK Skyclarys).

W kontekście analizy wielokryterialnej nie sposób jest pominąć domeny dotyczącej wpływu na społeczeństwo, która według omawianej analizy wielokryterialnej rekomenduje traktować priorytetowo leki redukujące koszty z perspektywy społecznej, w tym koszty pośrednie oraz leki zmniejszające obciążenie dla rodziny/opiekunów/społeczeństwa. **Omaweloksolon poprzez spowolnienie progresji choroby prowadzi do ograniczenia zarówno finansowych jak i psychicznych kosztów z perspektywy społecznej**. Pacjenci z ataksją Friedreicha stają przed perspektywą stopniowej utraty zdolności do chodzenia, mówienia i kontrolowania pęcherza, co prowadzi do utraty autonomii, przy jednoczesnym utrzymaniu funkcji poznawczych (Xiong 2019, Porterhouse Insights 2022).

Obciążenie psychiczne i emocjonalne dla pacjentów z FA, ich rodzin i opiekunów jest ogromne (Porterhouse Insights 2022). Osoby z FA zgłaszają również uczucie smutku, bezwartościowości i złości, a także frustrację związaną z utratą zdolności do socjalizacji i komunikacji (FARA 2017). Dzięki zastosowaniu omaweloksolonu, u chorych później dochodzi do występowania poszczególnych zaburzeń oraz postępują one zdecydowanie wolniej, co przekłada się na zmniejszenia obciążenia psychicznego i emocjonalnego dla pacjentów. Ponadto większy poziom sprawności pacjentów (niż w przypadku niestosowania omaweloksolonu) pozwala uniknąć dodatkowych kosztów finansowych ponoszonych na opiekę nad chorym np. poprzez ograniczanie dodatkowych leków objawowych czy odsunięcie w czasie koniecznych sprzętów rehabilitacyjny.

Przyjmując przykład czeski za wzór dedykowanej oceny leku stosowanego w chorobie rzadkiej, należy uznać omaweloksolon w leczeniu ataksji Friedreicha, jako lek spełniający kryteria priorytetowego traktowania.

3.2. Uwaga nr 3

AE nie zawiera prawidłowo przeprowadzonej analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Przyjęty dożywni horyzont czasowy w analizie podstawowej (100 lat) budzi poważne wątpliwości, biorąc pod uwagę oczekiwane przeżycie. Krótszego horyzontu czasowego nie testowano również w ramach analizy wrażliwości tłumacząc, [REDAKTOWANE] horyzont czasowy nie stanowił przedmiotu analizy wrażliwości.” Właściwszym podejściem jest przyjęcie oczekiwanej długości życia w tej grupie pacjentów. Zgodnie z APD Wnioskodawcy: „Wielu z pacjentów z ataksją Friedreicha umiera przed osiągnięciem 30. roku życia. Średnia przewidywana długość życia w tej chorobie rzadkiej wynosi 40-50 lat.” Proszę o przyjęcie krótszego horyzontu czasowego w analizie podstawowej lub przedstawienie danych źródłowych potwierdzających przyjęte założenia. Niezbędne jest także uwzględnienie krótszych wariantów horyzontu czasowego w analizie wrażliwości.

Odpowiedź:

Zgodnie z wynikami badania MOXle, średni wiek zachorowania pacjentów na ataksję Friedreicha wynosił ok. 15 lat. Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, omaweloksolon należy stosować od 16. roku życia. Jak nadmieniono powyżej „średnia przewidywana długość życia w tej chorobie rzadkiej wynosi 40-50 lat” (Lynch 2024a), jednakże dostępne są również doniesienia o chorych z ataksją Friedreicha osiągających powyżej 70 lat (Cook 2019, Quan 2006), stąd zasadne jest przyjęcie dożywni horyzontu czasowego.

Podobnie w dużym rejestrze chorych z ataksją Friedreicha (n=631). 10-letni skumulowany wskaźnik przeżycia w całej kohorcie wyniósł 87%. Zakres wieku, w którym nastąpił zgon wyniósł 13-73 lata, co wskazuje, że pojedynczy pacjenci mogą dożywać starości (Indelicato 2024). W celu zminimalizowania błędu wynikającego z przyjętego horyzontu czasowego, zgodnie z uwagą, w ramach analizy wrażliwości (SA 19) przyjęto [REDAKTOWANE] horyzont czasowy, który pokrywa założenie o dożywni horyzoncie czasowym.

Tab. 5. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ.

Scenariusz	OMAW + SoC		SoC		OMAW + SoC vs SoC		
	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY
BC	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	5 574 645
...							
SA 19	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

3.3. Uwaga nr 4

Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął założenia, które nie zostały w sposób wystarczający uzasadnione:

[Redacted text block]

Odpowiedź:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Ataksja Friedreicha jest rzadką chorobą wieloukładową, rozwijającą się wskutek procesów zwyrodnieniowych w obrębie układu nerwowego, mięśnia sercowego i trzustki (Mazurczak 2009). Charakteryzuje się heterogennością objawów klinicznych i różnym wiekiem wystąpienia objawów, co przekłada się na znaczne trudności w jej diagnozowaniu. Uwzględniając ponadto fakt, że do niedawna nie było na rynku żadnego leku spowalniającego progresję ataksji Friedreicha, doprowadzenie do postawienia ostatecznej diagnozy nie było priorytetem, co bezpośrednio przekłada się na trudności w zidentyfikowaniu pacjentów z tą chorobą oraz ich monitorowania. [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Odpowiedz:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Odpowiedz:

[Redacted text block]

Tab. 8. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tab. 9. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ.

Scenariusz	OMAW + SoC		SoC		OMAW + SoC vs SoC		
	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY
BC	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	5 574 645
...							
SA 20	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
SA 21	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

Odpowiedź:

[Redacted]

[Redacted text block]

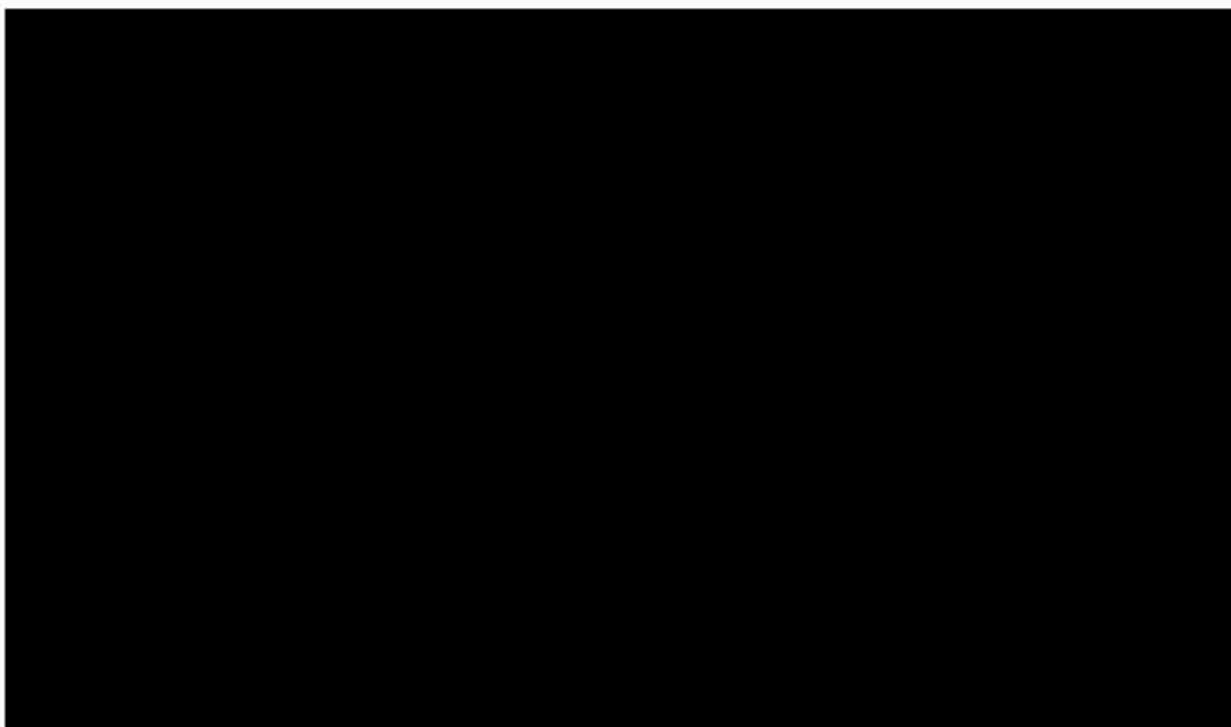
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

Ryc. 4.



[Redacted text block]

Odpowiedź:

[Redacted text block]

Wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 10. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ.

Scenariusz	OMAW + SoC		SoC		OMAW + SoC vs SoC		
	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY
BC	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	5 574 645
...							
SA 22	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Scenariusz	OMAW + SoC		SoC		OMAW + SoC vs SoC		
	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY
SA 23							

[Redacted text block]

Odpowiedz:

[Redacted response text block]

[Redacted response text block]

[Redacted response text block]

[Redacted response text block]

[Redacted text block]

Odpowiedz:

[Redacted response text block]

Tab. 11.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tab. 12. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ.

Scenariusz	OMAW + SoC		SoC		OMAW + SoC vs SoC		
	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY
BC							5 574 645
...							
SA 9							
SA 10							
SA 11							
SA 12							
SA 13							
SA 14							
...							

Odpowiedz:

Tab. 13. Wyniki deterministycznej analizy wzraliwosci z perspektywy NFZ.

Scenariusz	OMAW + SoC		SoC		OMAW + SoC vs SoC		
	Koszty calkowite, PLN	QALY	Koszty calkowite, PLN	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY
BC							5 574 645
...							
SA 24							
SA 25							

Odpowiedz:

- nie przedstawiono charakterystyki kwestionariusza EQ-5D, przy pomocy ktorego oceniono jakosc zycia pacjentow w badaniu FA-COMS. Nie przedstawiono takze charakterystyki badania FACOMS i opisu rejestru EFACTS;

Odpowiedz:

Jakosc zycia pacjentow w badaniu FA-COMS oceniano wedlug kwestionariusza SF-36, ktorego wyniki, na potrzeby zastosowanego modelu, zostaly przetransformowane na wyniki EQ-5D za pomoca opublikowanego algorytmu mapowania [model uogólnionych najmniejszych kwadratow] (Rowen 2009). Nastepnie analize regresji przeprowadzono z wykorzystaniem

przetransformowanych wyników EQ-5D oraz wyników mFARS dla tych samych wizyt w celu odpowiedniego przyporządkowania wyników EQ-5D w oparciu o wynik mFARS i przewidywania użyteczności pacjenta na podstawie wyniku mFARS.

W badaniu FA-COMS posłużono się generycznym kwestionariuszem SF-36, obejmującym standardowo następujące pytania (RAND 2024, Tylka 2009):

1. Generalnie możesz powiedzieć, że stan twojego zdrowia jest:
 - a. Doskonały
 - b. Bardzo dobry
 - c. Dobry
 - d. Zadowolający
 - e. Niezadowolający
2. Jak oceniasz stan swojego zdrowia w porównaniu z analogicznym okresem ubiegłego roku?
 - a. Dużo lepiej niż rok temu
 - b. Trochę lepiej teraz niż rok temu
 - c. Bardzo podobnie jak rok temu
 - d. Trochę gorzej niż rok temu
 - e. Dużo gorzej niż rok temu
3. Poniżej wymieniono w punktach czynności wykonywane zazwyczaj w ciągu dnia. Czy aktualnie Twoje zdrowie ogranicza Twoje możliwości ich wykonania? Jeżeli tak, to jak bardzo?

Czynności	Bardzo ogranicza	Trochę ogranicza	Nie ogranicza
czynności wymagające energii, takie jak: bieganie, podnoszenie ciężarów, uczestniczenie w sportach wymagających dużego zaangażowania			
czynności o umiarkowanej trudności, takie jak: przesuwanie stołu, odkurzanie, gra w kręgle lub golfa			
podnoszenie lub dźwiganie zakupów			
pokonywanie kilku pięter schodów			
pokonywanie jednego piętra schodów			
schylanie się lub przyklęknięcie			
spacer dłuższy niż 1 km			
spacer ok. 500 m			
spacer ok. 100 m			
kąpiel lub ubieranie się			

4. Czy w ostatnim miesiącu miałeś(-aś) problemy z pracą lub codzienną aktywnością, które wynikały ze stanu zdrowia i powodowały:

	Tak	Nie
konieczność skrócenia czasu pracy lub innych czynności		
gorsze samopoczucie niż oczekiwałeś(-aś)		
ograniczenie w rodzaju pracy lub innych czynności		
wystąpienie utrudnień w wykonywanej pracy lub innych czynności		

5. Czy w ciągu ostatniego miesiąca miałeś(-aś) problemy związane z wykonywaną pracą lub codziennymi czynnościami wynikające z problemów emocjonalnych (np. poczucie depresji, zdenerwowanie)?

	Tak	Nie
skrócenie czasu wykonywanej pracy lub innej aktywności		
osiągnięcia (rezultaty) mniejsze, niż oczekiwałbyś(-abyś)		
niemożność wykonywania pracy lub innej czynności tak starannie jak zwykle		

6. Czy w ciągu ostatniego miesiąca twoje problemy zdrowotne lub emocjonalne miały wpływ na zwyczajne czynności, kontakty z rodziną, przyjaciółmi, sąsiadami lub innymi grupami?

- a. Nie, wcale
- b. Rzadko
- c. Czasami
- d. Nawet bardzo
- e. Bardzo duży

7. Ile razy odczuwałeś(-aś) ból w ciągu ostatniego miesiąca?

- a. Nigdy
- b. Bardzo rzadko
- c. Rzadko
- d. Wyjątkowo
- e. Często
- f. Bardzo często

8. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca ból zakłócał Twoją normalną pracę (zawodową i domową)?

- a. Wcale

- b. Troche
- c. Średnio
- d. Nawet bardzo
- e. Bardzo

9. Poniższe pytania dotyczą Twojego samopoczucia w ciągu ostatniego miesiąca. Na każde pytanie proszę udzielić jednej odpowiedzi najbardziej zbliżonej do stanu faktycznego. Ile razy wystąpił dany objaw w ciągu ostatniego miesiąca?

	Cały czas	Dużo czasu	Mało czasu	Większość czasu	Jakiś czas	Wcale
a) byłeś(-aś) pełen(-na) animuszu						
b) byłeś(-aś) bardzo zdenerwowany						
c) czuleś(-aś) się nic nie wart(-a) i nic nie było w stanie cię pocieszyć						
d) byłeś(-aś) wyciszony(-a) i spokojny(-a)						
e) byłeś(-aś) pełen(-na) energii						
f) byłeś(-aś) załamany(-a) i smutny(-a)						
g) czuleś(-aś) się zmarnowany(-a)						
h) byłeś(-aś) szczęśliwy(-a)						
i) byłeś(-aś) zmęczony(-a)						

10. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca Twoje zdrowie fizyczne lub stan emocjonalny wpływały na kontakty towarzyskie (spotkania z rodziną i przyjaciółmi)?

- a. Cały czas
- b. Większość czasu
- c. Część czasu
- d. Mało czasu
- e. Wcale

11. Jak bardzo prawdziwe lub fałszywe są według Ciebie poniższe stwierdzenia?

	Szczególnie prawdziwe	Czasami prawdziwe	Nie wiem	Czasami fałszywa	Szczególnie fałszywe
a) uważam, że stan mojego zdrowia jest lepszy niż innych osób, które znam					
b) jestem zdrowszy od innych osób, które znam					

c) przypuszczam, że stan mojego zdrowia ulegnie pogorszeniu					
d) stan mojego zdrowia jest doskonały					

Badanie FA-COMS to wielośrodkowe badanie dotyczące naturalnego przebiegu ataksji Friedreicha, mające na celu rozszerzenie sieci ośrodków badań klinicznych zajmujących się ataksją Friedreicha (FA) oraz stworzenie ram ułatwiających interwencje terapeutyczne. Ponadto badanie to doprowadzi do opracowania wiarygodnych, a zarazem czułych narzędzi klinicznych, które są kluczowe dla oceny wyników u pacjentów z ataksją Friedreicha. Badanie to wesprze również badania nad modyfikatorami genetycznymi, biomarkerami oraz oceną poziomu białka frataksyny poprzez stworzenie repozytorium próbek (NCT03090789). Badanie FA-COMS prowadzone jest od 2003 r. i obejmuje ponad 1250 osób, leczonych w 14 miastach. Analizowane badanie doprowadziło do opracowania i zatwierdzenia skali, dotyczącej oceny ataksji Friedreicha (FARS), opartą na badaniu neurologicznym (Lynch 2024).

Tab. 14. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniu FA-COMS (NCT03090789).

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
FA-COMS	<ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni lub kobiety w wieku od 4 do 80 lat; • genetycznie potwierdzona diagnoza ataksji Friedreicha (FA) (dla próbek wymazu z policzka i krwi od nosicieli/kontrolnych nie jest to wymagane); • klinicznie potwierdzona diagnoza FA, oczekująca na potwierdzenie genetyczne w laboratorium komercyjnym lub badawczym (dla próbek wymazu z policzka i krwi od nosicieli/kontrolnych nie jest to wymagane); • zgoda rodziców/opiekunów prawnych (świadoma zgoda) oraz, jeśli to stosowne, zgoda dziecka. 	<ul style="list-style-type: none"> • objawy ciężkiej kardiomiopatii (takie jak zastoinowa niewydolność serca).

Tab. 15. Zestawienie punktów końcowych w badaniu FA-COMS (NCT03090789, Patel 2016).

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Pozostałe punkty końcowe
FA-COMS	<ul style="list-style-type: none"> • roczna zmiana wyniku FARS i mFARS. 	<ul style="list-style-type: none"> • test chodu na dystans 25 stóp (ang. <i>25-foot walk test</i>, 9- HPT) (raz do roku); • test 9 dołkowy (ang. <i>9-hole peg test</i>, 9-HPT), T25-FW (ang. <i>timed 25-foot walk test</i>) (raz do roku); • ocena ostrości wzroku testowana u pacjentów z ataksją Friedreicha (FA), którzy są w stanie wykonać to badanie; dopuszczano używanie okularów lub soczewek kontaktowych; • ocena jakości życia za pomocą różnych kwestionariuszy m.in. SF-36, ADL;

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Pozostałe punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> ocena różnych biomarkerów m.in. poziomu fratakstyny.

Projekt EFACTS (ang. *European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies*) gromadzi zespół ekspertów w celu przyjęcia strategii badań translacyjnych dotyczących rzadkiej autosomalnej recesywnej choroby neurologicznej - ataksji Friedreicha (EFACTS 2022).

FRDA (ataksja Friedreicha) to ciężko wyniszczająca choroba, która prowadzi do utraty zdolności chodzenia oraz uzależnienia od pomocy w codziennych czynnościach. U niektórych pacjentów występuje kardiomiopatia mogąca powodować przedwczesną śmierć, a także utrata wzroku i słuchu, kifoskolioza, stopa końsko-szpotaowa oraz cukrzyca. Choroba zwykle ujawnia się w dzieciństwie, choć jej początek może przypadać na okres od niemowlęctwa do dorosłości. FRDA obejmuje aspekty zdrowia dzieci oraz starzenia się. Osoby dotknięte FRDA oraz specjaliści kliniczni są rozproszeni, co utrudnia pacjentom dostęp do potrzebnej opieki, a klinicytom i badaczom osiągnięcie postępów w pracy naukowej (EFACTS 2022).

EFACTS zostało powołane, aby przezwyciężyć te ograniczenia. Konsorcjum głęboko wierzy, że 12 lat po odkryciu genu FA - frataksyny - przez europejskich badaczy oraz w czasie, gdy opracowywane są nowe terapie, nadszedł właściwy moment, by w skoordynowany sposób zainwestować w badania nad FA w całej Europie (EFACTS 2022).

EFACTS gromadzi kluczowych badaczy i klinicystów, by w pełni wykorzystać bazę pacjentów, narzędzia badawcze i wiedzę w celu dokonania postępów. Realizacja projektu jest wspierana przez technologie informacyjne, które odgrywają kluczową rolę w umożliwianiu współpracy, zbieraniu danych pacjentów i materiałów badawczych oraz udostępnianiu ich wiodącym badaczom do zaawansowanych analiz, badań naukowych i rozwoju leków (EFACTS 2022).

Cele naukowe i technologiczne projektu obejmują (EFACTS 2022):

- Kompleksowe stworzenie europejskiej bazy danych dotyczącej FA, powiązanej z biobankiem;
- Opracowanie zestawu narzędzi do oceny klinicznej;
- Poszerzenie bazy wiedzy o strukturze i funkcji frataksyny;
- Rozwinięcie wiedzy o kaskadzie patogennej FA;
- Poszerzenie bazy wiedzy o mechanizmach epigenetycznych wyciszania frataksyny;
- Opracowanie nowych modeli komórkowych i zwierzęcych do badań nad FA;
- Identyfikacja biomarkerów FA;
- Identyfikacja modyfikatorów genetycznych FA;
- Opracowanie terapii dla FA.

Rejestr EFACTS to prospektywne badanie kohortowe, które zbiera dane kliniczne od pacjentów z genetycznie potwierdzoną ataksją Friedreicha (FA) w rocznych odstępach.

Rejestr zostal rozpoczety w 11 ośrodkach w siedmiu krajach europejskich. Na potrzeby przyjetego modelu uwzględniono dane pochodzące od pierwszych 631 pacjentów, rekrutowanych kolejno w tych ośrodkach od września 2010 roku do marca 2017 roku. Dane długookresowe z 2-letniej i 4-letniej obserwacji kohorty EFACTS umożliwiły określenie wskaźników progresji specyficznych dla podtypów, które zostały wcześniej opublikowane (Reetz 2016, Reetz 2021, Indelicato 2024).

- *proszę także o określenie w ramach analizy PSA prawdopodobieństwa opłacalności kosztowej dla leku Skyclarys;*

Odpowiedź:

Prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej dla leku Skyclarys <1%.

- *nie wyjaśniono też, czy poprawiono błędy w modelu, które zidentyfikowano w ramach jego walidacji.*

Na etapie tworzenia modelu przeszedł on niezależne procesy kontroli jakości i walidacji technicznej, które obejmowały sprawdzenie wszystkich obliczeń modelu, w tym samodzielnych wzorów, równań i makr Excel zaprogramowanych w VBA. Dokonano także przeglądu poprawności funkcjonowania analiz wrażliwości i scenariuszy.

Przy procesie dostosowywania modelu do warunków polskich przeprowadzono kompleksową kontrolę jakości, w tym walidację logicznej struktury modelu, wzorów matematycznych, sekwencji obliczeń oraz wartości liczb dostarczanych jako dane wejściowe modelu. Podczas tego przeglądu zidentyfikowano nieoczekiwane zachowanie modelu, implementację i błędy typograficzne. Wszystkie z nich zostały poprawione i skorygowane gwarantując tym samym pełną poprawność modelu.

3.4. Uwaga nr 5

Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: w przekazanym modelu nie ma możliwości modyfikacji długości horyzontu czasowego AE.

Odpowiedź:

W załączonym dokumencie elektronicznym, dotyczącym modelu dodano możliwość modyfikacji długości horyzontu czasowego - patrz rozdz. 3.2. [REDACTED]

3.5. Uwaga nr 6

Analiza ekonomiczna nie zawiera wyjaśnienia, czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (§ 5. ust. 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie przedstawiono uzasadnienia odnośnie do okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Odpowiedź:

Art. 13 ust. 3 ustawy (§ 5. ust. 6 Rozporządzenia):

„Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”

Analiza kliniczna dla preparatu Skyclarys zawiera randomizowane badanie kliniczne (MOXIe), dowodzące wyższości leku nad wybranym komparatorem tj. placebo w terapii dodanej do leczenia standardowego (SoC) m.in. w zakresie następujących punktów końcowych: **istotnej statystycznie zmiany pierwszorzędowego punktu końcowego tj. oceny progresji choroby według skali mFARS czy drugorzędowego punktu końcowego: istotnie statystycznie większej poprawy jakości życia chorego według oceny FA-ADL, którego zmiana, zgodnie ze zdefiniowaną w badaniu definicją, świadczyła o klinicznie istotnej poprawie jakości życia pacjentów przyjmujących omaweloksolon w porównaniu do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia, odnotowanego w grupie komparatora.**

Ponadto w porównaniu typu *propensity-matched* wyników badania OLE z wynikami badania, dotyczącego naturalnego przebiegu ataksji Friedreicha wykazano **istotne statystyczne spowolnienie progresji choroby w okresie 3 lat uzyskiwane dzięki leczeniu omaweloksolonem** (mniejszy wzrost wyniku mFARS). We wspomnianym badaniu oszacowano również, że **progresja choroby, u pacjentów stosujących omaweloksolon została istotnie statystycznie spowolniona o 55% w porównaniu do pacjentów nieleczonych** (Lynch 2024).

Na podstawie wymienionych powyżej argumentów można stwierdzić, że art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie znajduje w tym przypadku zastosowania.

4 Uwagi do analizy wpływu na budżet (BIA)

4.1. Uwaga nr 7

Analiza wpływu na budżet nie zawiera informacji o liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. c Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca wskazał, że omaweloksolon nie jest aktualnie stosowany w Polsce. Niemniej, lek Skyclarys był do tej pory finansowany w ramach procedury RDTL. Proszę o korektę oszacowań.

Odpowiedź:

Aktualnie leczonych w ramach RDLT jest [REDACTED].

4.2. Uwaga nr 8

AWB nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Założenia dotyczące rozpowszechnienia terapii omaweloksolonem w kolejnych latach analizy przyjęto na poziomie [REDACTED] w pierwszym roku refundacji oraz [REDACTED] w drugim roku, opierając się m.in. [REDACTED]. Proszę o uzasadnienie przyjętych założeń. Ponadto biorąc pod uwagę, że lek Skyclarys będzie pierwszą terapią dedykowaną pacjentom z ataksją Friedreicha, zasadnym jest przetestowanie alternatywnych scenariuszy rozpowszechnienia leku.

[REDACTED]

Odpowiedź:

Przeprowadzono dodatkową analizę wrażliwości, przyjmując alternatywne wartości rozpowszechnienia terapii omaweloksolonem w kolejnych latach analizy:

- SA 15: I rok - [REDACTED]; II rok - [REDACTED].

Tab. 16. Prognozowane dodatkowe obciazenia budzetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wzraliwosci.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	41 123 045	-	85 449 397	-
...				
SA 17				

[Redacted content]

5 Wskazanie źródeł danych

5.1. Uwaga nr 1

Przedložone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczególowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: w przedložonych analizach brakuje odwołań do źródeł, które umożliwiają weryfikację, stanowiących materiał dostarczony przez Wnioskodawcę:

- danych dot. liczebności (AKL: Tab. 3, AWB: Tab. 3, 4, 6). Proszę także o przekazanie protokołu badania klinicznego MOXIE.

Odpowiedź:

Wymienione tabele wraz z uzupelnieniem odwołań przedstawiono ponizej. Protokół badania klinicznego przekazano w ramach odrębnego załącznika ([REDACTED]).

Tab. 17. Oszacowanie średniego rozpowszechnienie ataksji Friedreicha (Buesch 2022).

Kraj	Region	Rozpowszechnienie na 100 tys.	Liczebność populacji	N osób z FA
Finlandia	Cały kraj	0,10 ^a	5 563 970 ^b	6
Włochy	Padwa	0,59 ^a	845 203 ^{*d}	5
Norwegia	Płd.-Wsch.	0,15 ^a	2 974 400 ^f	4
Norwegia	Cały kraj	0,53 ^a	5 408 000 ^e	29
Grecja	Cały kraj	0,87 ^a	10 394 055 ^b	90
Portugalia	Cały kraj	1,00 ^a	10 467 366 ^b	105
Brazylia	Płd.-Wsch.	0,2 ^a	29 644 948 ^c	59
Średnia bez Brazylii i Norwegii Płd.-Wsch.		0,62		
Średnia bez Brazylii, Norwegii Płd.-Wsch., Włoch		0,62		

^a Buesch 2022; ^b EUROSTAT; ^c OBSERVADR; ^d Zortea 2004; ^e Kubicki 2023; ^f obliczono jako 55% populacji ogólnej Norwegii zgonie z danymi pochodzącymi z publikacji Erichsen 2009; *poprawiono liczebność populacji wzgledem wartości uwzględnionej w raporcie, jednakże nie miało to wpływu na ostateczne oszacowanie liczebności populacji.

Tab. 18. Oszacowanie średniej częstości występowania haplotypu R1b (Buesch 2022, EUPEDIA).

Kraj	Region	% R1b	Liczebność populacji	N osób z R1b
Finlandia	Cały kraj	3,5	5 563 970 ^a	194 739
Włochy	Padwa	49,5 [^]	845 203 ^{*b}	418 375
Norwegia	Cały kraj	32,0	5 408 000 ^c	1 730 560
Grecja	Cały kraj	15,5	10 394 055 ^a	1 611 079
Portugalia	Cały kraj	56,0	10 467 366 ^a	5 861 725
Średnia		31,3		
Średnia bez Włoch		26,8		

^a EUROSTAT; ^b Zortea 2004; ^c Kubicki 2023; ^d EUPEDIA; *poprawiono liczebność populacji wzgledem wartosci uwzglednionej w raporcie, jednakze nie miało to wpływu na ostateczne oszacowanie liczebności populacji; ^ z uwagi na to, że Padwa znajduje się w północnej części Włoch, przyjęty % R1b odpowiada wartosci raportowanej dla tej części kraju.

Tab. 19. Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (Buesch 2022, Grochowalski 2020).

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

^a Patrz Tab. 18; ^b patrz Tab. 17; ^c obliczono na podstawie uśrednionego rozpowszechnienia na 100 tys. z poszczególnych krajów (w zależności od wariantu analizy) oraz odpowiadających im % R1b; ^d GUS 2023.

6 Inne

6.1. Uwaga nr 1

Ponadto zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Glównego Urzędu Statystycznego z dnia 30.10.2024 r. wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020-2022 w Polsce określona została na kwotę 72 547 PLN. Tym samym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 217 641 PLN/QALY, z uwagi na powyższe proszę o zaktualizowanie analizy ekonomicznej wzgledem nowego progu opłacalności.

Odpowiedź:

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie omaweloksolonu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 217 641 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

[Redacted content]

Tab. 20. Omaweloksolon +opieka standardowa vs opieka standardowa: wyniki analizy progowej.

Porównanie	Cena progowa opak. 1 butelka 90 kaps. 50 mg
BC	[Redacted]
SA 1	[Redacted]
SA 2	[Redacted]
SA 3	[Redacted]
SA 4	[Redacted]
SA 5	[Redacted]
SA 6	[Redacted]
SA 7	[Redacted]
SA 8	[Redacted]
SA 9	[Redacted]
SA 10	[Redacted]
SA 11	[Redacted]
SA 12	[Redacted]
SA 13	[Redacted]
SA 14	[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwzględniając powyższe informacje jak i fakt, że omaweloksolon jest jedyną zarejestrowaną i dedykowaną leczeniu FA terapią, zasadne jest objęcie refundacją wszystkich pacjentów zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Skyclarys.

Dodatkowo chcieliśmy zwrócić uwagę na definicję nieskuteczności terapii w programie lekowym:

„brak skuteczności terapii definiowany jako pogorszenie o więcej niż 2 punkty średnio rocznie w skali mFARS potwierdzone w dwóch kolejnych ocenach rocznych”.

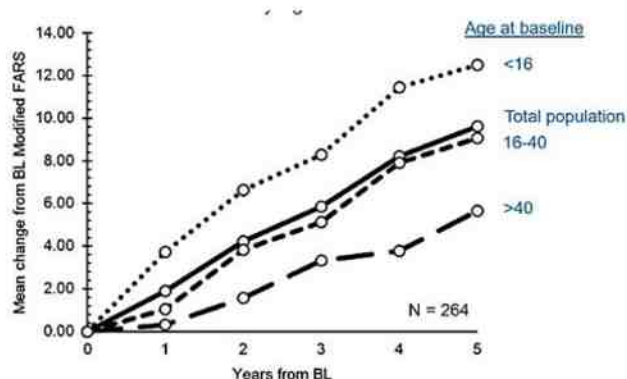
[REDACTED], pragniemy zwrócić uwagę, że wskazana wartość 2 punktów nie jest właściwa dla każdego pacjenta i może być wręcz krzywdząca, bo lek będzie działał a pacjent nie będzie mógł kontynuować leczenia w programie lekowym.

Zasadne jest dodanie w programie lekowym grupy o wczesnym początku choroby, która progresuje szybciej i nie była uwzględniona w badaniu MOXIe. Proponujemy dla tej grupy pacjentów zmienić wartość graniczną punktacji na np. powyżej 4 punkty jako ocena braku

skuteczności terapii. Ewentualnie sugerujemy rozważyć w programie lekowym zapis: **brak skuteczności leczenia definiowany jako znaczna progresja choroby pomimo podjętego leczenia względem naturalnego przebiegu choroby odpowiednio zdefiniowana przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia chorych na ataksję Friedreicha.**

Ataksja Friedreicha jest bardzo heterogeniczną chorobą i pacjenci bez leczenia mogą progresować czasem nawet w ciągu roku o 8 punktów w skali mFARS i każda poprawa takiego wyniku będzie korzyścią z leczenia. Wskaźniki progresji choroby mogą się znacznie różnić między różnymi kohortami wiekowymi. Z obserwacji naturalnego przebiegu choroby, wiemy, że **młodszy wiek wystąpienia pierwszych objawów choroby jest predyktorem szybszej progresji.** W 2. roku średnia zmiana w mFARS u pacjentów z wyjściowym wiekiem < 16 lat w badaniu FA-COMS wynosiła $8,19 \pm 9,60$, podczas gdy w kohorcie z wyjściowym wiekiem > 40 lat średnia zmiana wynosiła $2,02 \pm 7,09$ punktu. Stanowi to podkreślenie, że **młodszy pacjenci progresują nawet 2-3 krotnie szybciej** (Patel 2016).

Ryc. 5. Średnia zmiana wyniku mFARS w czasie w zależności od wieku w chwili rozpoczęcie leczenia w badaniu FA-COMS.



Measure	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Modified FARS	2.10 ± 6.23	4.19 ± 6.52	5.85 ± 6.97	7.80 ± 8.04	9.62 ± 8.30

Dla chorych o wcześniejszym początku choroby, czyli u których ataksja Friedreicha została stwierdzona przed 16 rokiem życia, choroba może postępować szybciej. Dlatego wykluczenie ich z programu byłoby dla nich bardzo krzywdzące, bo pogorszenie o więcej niż 2 punkty, czyli np. o 3 lub 4 punkty, jest dla nich w praktyce efektem korzystnym, spowalniających naturalną progresję choroby. Pomimo, że do programu lekowego będą kwalifikowani chorzy od 16 roku życia to jednak mogą to być pacjenci zdiagnozowani wcześniej i mogą należeć do grupy charakteryzujących się bardzo szybką progresją choroby. Zasadne jest, aby również tej grupie zapewnić leczenie jak najdłużej.

Spis rysunków

Ryc. 1. Zmiana wyniku mFARS w odniesieniu do stanu wyjściowego w czasie, oszacowana na podstawie badania dotyczącego naturalnego przebiegu choroby (N=812) (Patel 2016).....	9
Ryc. 2. Korelacja pomiędzy wiekiem ujawnienia się choroby a długością powtórzeń GAA w pierwszym intronie genu <i>FXN</i> (Rummey 2022a).	9
[REDACTED]	18
Ryc. 4. [REDACTED]	19
Ryc. 5. Średnia zmiana wyniku mFARS w czasie w zależności od wieku w chwili rozpoczęcie leczenia w badaniu FA-COMS.	37

Spis tabel

Tab. 1. Rekomendacje refundacyjne dla omaweloksolonu w analizowanym wskazaniu - uzupelnienie.	3
Tab. 2. Wyniki analizy skuteczności w badaniu MOXle: OMAW vs PLA. Pierwszorzędowy punkt końcowy.	6
Tab. 3. Ocena równoważności dla zmiany wyniku testu mFARS, przeprowadzona w badaniu OLE.	8
Tab. 4. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MOXle: OMAW vs PLA.	10
Tab. 5. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ.	13
.....	14
.....	15
Tab. 8.	17
Tab. 9. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ.	17
Tab. 10. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ.	19
Tab. 11.	21
Tab. 12. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ.	21
Tab. 13. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ.	22
Tab. 14. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniu FA-COMS (NCT03090789).	26
Tab. 15. Zestawienie punktów końcowych w badaniu FA-COMS (NCT03090789, Patel 2016).	26
Tab. 16. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości.	31
Tab. 17. Oszacowanie średniego rozpowszechnienie ataksji Friedreicha (Buesch 2022). ...	32
Tab. 18. Oszacowanie średniej częstości występowania haplotypu R1b (Buesch 2022, EUPEDIA).	32
Tab. 19. Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (Buesch 2022, Grochowalski 2020).	33
Tab. 20. Omaweloksolon +opieka standardowa vs opieka standardowa: wyniki analizy progowej.	34

Bibliografia

- AK Skyclarys** ██████████ Omaweloksolon (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha. Analiza kliniczna. Warszawa 2024.
- 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.
- Cleveland 2023** Cleveland Clinic. Neurological Institute Outcomes. Reducing Falls in Patients With Neuromuscular Disease <https://my.clevelandclinic.org/departments/neurological/outcomes/543-reducing-falls-in-patients-with-neuromuscular-disease> [dostęp: 16.12.2024 r.]
- Cook 2019** Cook A, Boesch S, Heck S, Brunt E, Klockgether T, Schöls L, Schulz A, Giunti P. Patient-reported outcomes in Friedreich's ataxia after withdrawal from idebenone. *Acta Neurol Scand.* 2019 Jun;139(6):533-539. doi: 10.1111/ane.13088. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30887496.
- Decker 2023** Decker B, Mlcoch T, Pustovalova A, Dolezal T. Novel approach to decision making for orphan drugs. *Int J Technol Assess Health Care.* 2023;39(1):e10. Published 2023 Feb 7. doi:10.1017/S0266462323000053
- Delatycki 2019** Delatycki MB. Evaluating the progression of Friedreich ataxia and its treatment. *J Neurol.* 2009;256 Suppl 1:36-41. doi:10.1007/s00415-009-1007-y
- EFACTS 2022** European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies. http://www.e-facts.eu/html/studies/home?clps3718_n1635066013=1 [dostęp: 16.12.2024 r.]
- Erichsen 2009** Eupedia. Frequencies of European Y-DNA haplogroups. https://www.eupedia.com/europe/european_y-dna_haplogroups.shtml [dostęp: 07.03.2024 r.]
- EUROSTAT** European Union Statistics. Dane dla roku 2023. <https://ec.europa.eu/eurostat>
- FARA 2017** Friedreich's Ataxia Research Alliance (FARA), Muscular Dystrophy Association (MDA), National Ataxia Foundation (NAF), Cure FA Foundation. The Voice of the Patient. Friedreich's Ataxia (FA). Externally Led Public Meeting: June 2, 2017. Report Date: August 20, 2017. 2017. Available from: <http://curefa.org/pdf/news/FA-Voice-of-the-Patient.pdf>. [dostęp: 08.12.2024 r.]
- 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 2022** Friedreich's Ataxia Integrated Clinical Database (FA-ICD) - Clinical Outcome Measures in Friedreich's Ataxia (FACOMS) study. Friedreich's Ataxia Research Alliance (FARA); <https://www.curefa.org/research/research-resources> [dostęp: 22.05.2024 r.]
- FARA 2023** Friedreich's Ataxia Research Alliance. Friedreich's Ataxia Rating Scale (FARS) and Modified FARS (mFARS). <https://www.curefa.org/wp-content/uploads/2024/03/FARS-mFARS-Administration-Instructions.pdf> [dostęp: 08.01.2024 r.]
- Feys 2017** Feys P, Lamers I, Francis G, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R; Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple

- sclerosis. *Mult Scler.* 2017 Apr;23(5):711-720. doi: 10.1177/1352458517690824. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28206826; PMCID: PMC5405844.
- 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-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stand-w-dniu-31-grudnia,6,34.html> [dostęp: 20.06.2023 r.]
- Helmlinger 2024** Helmlinger B, Pinter D, Hechenberger S, Bachmaier G, Khalil M, Heschl B, Damulina A, Pichler A, Enzinger C. Evaluation of the T25FW in minimally disabled people with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2024 Jul 15;462:123073. doi: 10.1016/j.jns.2024.123073. Epub 2024 Jun 4. PMID: 38852261.
- Henderson 2018** Henderson EJ, Morgan GS, Amin J, Gaunt DM, Ben-Shlomo Y. The minimum clinically important difference (MCID) for a falls intervention in Parkinson's: A delphi study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019 Apr;61:106-110. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.11.008. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30455158.
- Indelicato 2024** Indelicato E, Reetz K, Maier S, Nachbauer W, Amprosi M, Giunti P, Mariotti C, Durr A, de Rivera Garrido FJR, Klopstock T, Schöls L, Klockgether T, Bürk K, Pandolfo M, Didszun C, Grobe-Einsler M, Nanetti L, Nenning L, Kiechl S, Dichtl W, Ulmer H, Schulz JB, Boesch S; European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS). Predictors of Survival in Friedreich's Ataxia: A Prospective Cohort Study. *Mov Disord.* 2024 Mar;39(3):510-518. doi: 10.1002/mds.29687. Epub 2023 Dec 23. PMID: 38140802.
- Koch 2023** Koch MW, Repovic P, Mostert J, Bowen JD, Comtois J, Strijbis E, Uitdehaag B, Cutter G. Threshold definitions for significant change on the timed 25-foot walk and nine-hole peg test in primary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2023 Sep;30(9):2761-2768. doi: 10.1111/ene.15920. Epub 2023 Jun 20. PMID: 37306560.
- Kozlonyok 2021** Kozlonyok 2021. <https://www.kozlonyok.hu/kozlonyok/Kozlonyok/6/PDF/2021/21.pdf> [dostęp: 16.12.2024 r.]
- Kubicki 2023** Bankier.pl. Norwegowie jeszcze bogatsi. Megafundusz "zarobil" dla nich więcej, niż wynoszą roczne dochody budżetu Polski. <https://www.bankier.pl/wiadomosc/Norwegowie-jeszcze-bogatsi-Megafundusz-zarobil-dla-nich-wiecej-niz-wynosza-roczne-dochody-budzetu-Polski-8596110.html> [dostęp: 16.12.2024 r.]
- Lynch 2021** Lynch DR, Schadt K, Kichula E, McCormack S, Lin KY. Friedreich Ataxia: Multidisciplinary Clinical Care. *Journal of multidisciplinary healthcare.* 2021;14:1645-58.
- Lynch 2024** Lynch DR, Goldsberry A, Rummey C, et al. Propensity matched comparison of omaveloxolone treatment to Friedreich ataxia natural history data. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024;11(1):4-16. doi:10.1002/acn3.51897
- Lynch 2024a** Lynch D. Friedreich's ataxia prognosis. *Friedreich ataxia news* Nov. 6, 2024. <https://friedreichsataxianews.com/friedreichs-ataxia-prognosis/> [dostęp: 16.12.2024 r.]
- NCT03090789** Clinical trials. badanie kliniczne FA-COMS. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03090789> [dostęp: 16.12.2024 r.]

- NICE 2023** NICE health technology evaluations: the manual NICE process and methods [PMG36] Last updated: 31 October 2023. <https://www.nice.org.uk/process/pmg36>
- OBSERVADR** Observatório do Desenvolvimento Regional - dane dla roku 2017. <https://observadr.org.br/wp-content/uploads/2021/10/Popula%C3%A7%C3%A3o-residente-no-Brasil-Grandes-Regi%C3%B5es-e-Unidades-da-Federa%C3%A7%C3%A3o-de-2001-a-2020.xlsx>
- 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.
- Porterhouse Insights 2022** Porterhouse Insights. Friedreich's Ataxia Patient Journey Study. Final Report. Ref 7048. August 2022.
- Quan 2006** Quan D, Kleinschmidt-DeMasters BK. A 71-year-old male with 4 decades of symptoms referable to both central and peripheral nervous system. *Brain Pathol*. 2005 Oct;15(4):369-70, 373. doi: 10.1111/j.1750-3639.2005.tb00123.x. PMID: 16389949; PMCID: PMC8095741.
- RAND 2024** RAND Health Care. 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36). https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/survey-instrument.html [dostęp: 16.12.2024 r.]
- REATA 2021** Reata Pharmaceuticals Inc. MOXIe OLE Interim CSR: RTA 408 (Omaveloxolone) 408-C-1402 Extension. A Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia. Interim Clinical Study Report. 2021.
- Reetz 2016** Reetz K, Dogan I, Hilgers RD, Giunti P, Mariotti C, Durr A, et al. Progression characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS): a 2 year cohort study. *Lancet Neurol* 2016;15(13):1346-1354.
- Reetz 2021** Reetz K, Dogan I, Hilgers RD, Giunti P, Parkinson MH, Mariotti C, et al. Progression characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS): a 4-year cohort study. *Lancet Neurol* 2021;20(5):362-372.
- Rowen 2009** Rowen D, Brazier J, Roberts J. Mapping SF-36 onto the EQ 5D index: how reliable is the relationship? *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:27. doi:10.1186/1477-7525-7-27
- Rummey 2022a** Rummey C, Corben LA, Delatycki M, et al. Natural history of Friedreich's ataxia: heterogeneity of neurological progression and consequences for clinical trial design. *Neurology*. 2022;99:e1499-e1510. doi:10.1212/WNL.0000000000200913
- Tylka 2009** Tylka J, Piotrowicz R. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 - wersja polska. *Rehabilitacja kardiologiczna/Cardiac rehabilitation*. *Kardiologia Polska* 2009; 67: 10.
- Xiong 2019** Xiong E, Lynch AE, Corben LA, Delatycki MB, Subramony SH, Bushara K, Gomez CM, Hoyle JC, Yoon G, Ravina B, Mathews KD, Wilmot G, Zesiewicz T, Susan Perlman M, Farmer JM, Rummey C, Lynch DR. Health related quality of life in Friedreich Ataxia in a large heterogeneous cohort. *J Neurol Sci*. 2020 Mar 15;410:116642. doi: 10.1016/j.jns.2019.116642. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31901720.
- Zortea 2004** Zortea M, Armani M, Pastorello E, Nunez GF, Lombardi S, Tonello S, Rigoni MT, Zuliani L, Mostacciolo ML, Gellera C, Di Donato S, Trevisan CP. Prevalence of inherited ataxias in the province of Padua, Italy. *Neuroepidemiology*. 2004 Nov-Dec;23(6):275-80. doi: 10.1159/000080092. Epub 2004 Aug 5. PMID: 15297793.

