



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku
Skyclarys (omaweloksolon)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych na ataksję Friedreicha (ICD-10: G11.1)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.65.2024

Data ukończenia: 31.01.2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Biogen Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Biogen Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Biogen Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

9-HPT	Test 9-dółkowy
ADL	Activities of Daily Living
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa
ARP	Wszyscy randomizowani chorzy niezależnie od obecności stopy wydrążonej
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
AWTTC	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CGIC	Ogólna ocena zmiany w opinii klinicysty
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (confidence interval)
CMG	Guidelines Writing Group
CUA	Analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	Cena zbytu netto
DDD	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D-5L	Kwestionariusz oceny jakości życia, zawiera pytania dotyczące możliwości chodzenia, samoobsługi, codziennej aktywności, bólu i dyskomfortu, lęku i depresji.
ERN-RND	European Reference Network for Rare Neurological Diseases
FA	Ataksja Friedreicha
FA-ADL	Ocena wykonywania czynności życia codziennego - test zwalidowany dla ataksji Friedreicha
FAS	Pełna populacja, chorzy bez stopy wydrążonej
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GDG	Guidelines Development Group
GFR	Parametr pozwalający ocenić wydolność funkcjonowania nerek
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Iloraz ryzyka (hazard ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IS	Istotny statystycznie
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
MD	Różnica średnich (mean difference)
mFARS	Zmodyfikowana skala oceny ataksji Friedreicha
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Populacja ogólna
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	Liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy
OLE	Przedłużona obserwacja przeprowadzona w badaniu MOXIe (ang. open-label extension)
OMAW	Omaweloksolon
OR	Iloraz szans (odds ratio)
p	Prawdopodobieństwo testowe (p-value)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PGIC	Ogólna ocena zmiany w opinii pacjenta
PKB	Produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	Poziom odpłatności
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	Różnica ryzyk (risk difference)
RDI	Względna intensywność dawki
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RECIST	Zbiór zasad określających odpowiedź na zastosowane leczenie u pacjenta z chorobą nowotworową
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2023 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345)
RR	Ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWE	Dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej
SAE	Poważne zdarzenie niepożądane (serious adverse event)

SARA	Skala oceny ataksji Friedreicha (ang. Scale for the Assessment and Rating of Ataxia)
SD	Odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	Błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SoC	Leczenie standardowe
T25-FW	Test chodu na dystans 25 stóp
TEAE	Zdarzenie niepożądane z leczeniem (treatment-emergent adverse event)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TTD	Czas do przerwania leczenia (time to treatment discontinuation)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	30
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	31
4. Ocena analizy klinicznej	32
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	32
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	33
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	38
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	40
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	40
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	40
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	46
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	48
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	48

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	49
4.3.	Komentarz Agencji	49
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	52
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	52
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	52
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	57
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	57
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	57
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	59
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	60
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	61
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	62
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	62
5.4.	Komentarz Agencji	63
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	64
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	64
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	64
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	68
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	69
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	70
6.4.	Komentarz Agencji	70
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	71
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	77
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	79
10.	Kluczowe informacje i wnioski	80
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	87
12.	Źródła.....	88
13.	Załączniki.....	89

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 22.10.2024 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2248.2024.16.JWI

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Skyclarys, omaveloxolonum, kapsułki twarde 50 mg, 90 kaps., kod GTIN: 00373179500443
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ataksję Friedreicha (ICD-10: G11.1)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- - kapsułki twarde 50 mg, 90 kaps, 1 but.
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Holandia

Wnioskodawca

Biogen Poland Sp. z o.o.

ul. Prosta 18

00-850 Warszawa

Polska

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Skyclarys, kapsułki twarde 50 mg, 90 kaps., kod GTIN: 00373179500443
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: jeszcze nie przydzielona, kod ATC: jeszcze nie przydzielony
Substancja czynna	Omaveloxolonum
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ataksję Friedreicha (ICD-10: G11.1)”
Dawkowanie	<i>Leczenie omaweloksolonem powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu pacjentów chorujących na ataksję Friedreicha.</i> <i>Dawkowanie</i> <i>Zalecana dawka to 150 mg omaweloksolonu (3 kapsułki twarde po 50 mg) raz na dobę. W razie wymiotów nie należy uzupełniać zwróconego leku poprzez przyjęcie dodatkowej dawki.</i> <i>W razie pominięcia dawki, kolejną dawkę należy przyjąć tak jak zwykle następnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.</i>
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<i>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.</i>

Źródło: ChPL Skyclarys

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/23/1786/001 EU/1/23/1786/002 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 lutego 2024 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Skyclarys jest wskazany w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia.
Status leku sierocego	Od 27.06.2018 r.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania Plan zarządzania ryzykiem
Informacje dodatkowe	Lek oznaczony symbolem czarnego trójkąta (▼)

Źródło: ChPL Skyclarys

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Skyclarys nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	████████ zł – 1 but. kapsułki twarde 50 mg, 90 kaps., kod GTIN: 00373179500443
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ataksję Friedreicha (ICD-10: G11.1)”
Kryteria kwalifikacji	<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii oraz ocenę skuteczności leczenia dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia chorych na ataksję Friedreicha, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do leczenia omaweloksolonem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek: 16 lat i powyżej; rozpoznanie ataksji Friedreicha potwierdzone badaniem genetycznym; adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL. brak istotnych chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; wykluczenie ciąży lub karmienia piersią. <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni dotychczas w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia omaweloksolonem spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<p>Leczenie trwa do momentu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia w pkt.3.</p> <p>Z powodu potwierdzonej ciąży oraz w okresie karmienia piersią, możliwe jest czasowe zawieszenie leczenia z możliwością powrotu do stosowanej terapii.</p> <p>Po ukończeniu 18 r.ż. nie ma konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do programu po przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych.</p> <p>Pacjent będący w trakcie terapii, który ukończył 18 rok życia może kontynuować terapię w pediatrycznym ośrodku realizującym program lekowy do ukończenia 20 roku życia, po uzyskaniu indywidualnej zgody dyrektora wojewódzkiego oddziału NFZ.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> brak skuteczności terapii definiowany jako pogorszenie o więcej niż 2 punkty średnio rocznie w skali mFARS potwierdzone w dwóch kolejnych ocenach rocznych; pojawienie się przeciwwskazań do leczenia wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego; wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego uniemożliwiają kontynuację leczenia; wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego uniemożliwiają kontynuację leczenia; wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;

	7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów w szczególności dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.
Dawkowanie leku w programie	Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną. Maksymalna dawka to 150 mg omaweloksolonu raz na dobę.
Badania przy kwalifikacji	1) oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej; 2) oznaczenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi; 4) oznaczenie stężenia glukozy i HbA1c we krwi; 5) lipidogram – oznaczenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i HDL, triglicerydów; 6) badanie stężenia peptydu natriuretycznego typu B (BNP lub NT-pro-BNP); 7) elektrokardiografia (EKG); 8) echokardiografia (ECHO); 9) konsultacja kardiologiczna; 10) pomiar masy ciała; 11) test ciążyowy (oświadczenie o stosowaniu skutecznej antykoncepcji w trakcie trwania terapii - u kobiet w wieku reprodukcyjnym); 12) konsultacja neurologiczna z oceną stopnia ciężkości choroby w skali mFARS wraz z określeniem wartości przy rozpoczynaniu leczenia. Warunkiem kwalifikacji do programu jest posiadanie dokumentacji medycznej wraz z badaniem genetycznym na podstawie której postawiono rozpoznanie ataksji Friedreicha;
Monitorowanie leczenia	Raz w miesiącu, przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie okresowo, zależnie od wskazań klinicznych należy wykonać: 1) oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej; 2) oznaczenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi. Co 6 miesięcy, w 1. roku leczenia i raz na 12 miesięcy od 2. roku leczenia należy wykonać: 1) lipidogram – oznaczenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i HDL, triglicerydów; 2) badanie stężenia peptydu natriuretycznego typu B (BNP lub NT-pro-BNP); 3) pomiar masy ciała. Raz na 12 miesięcy należy wykonać: 1) elektrokardiografia (EKG); 2) echokardiografia (ECHO); 3) konsultacja kardiologiczna. Ocenę skuteczności na podstawie redukcji stopnia ciężkości choroby w skali mFARS wykonuje się co 6 miesięcy. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia chorych na ataksję Friedreicha określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym: - zmiana wyniku w skali mFARS w ciągu 12 miesięcy leczenia. Dane gromadzone są w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych i analizowane przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia chorych na ataksję Friedreicha, który podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.
Monitorowanie programu	1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników efektywności: a) wynik w skali mFARS przy rozpoczynaniu leczenia, b) wynik w skali mFARS podczas oceny skuteczności; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Skróty: ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; mFARS – zmodyfikowana skala oceny ataksji Friedreicha (ang. modified Friedreich's Ataxia Rating Scale); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zarejestrowane produktu leczniczego Skyclarys obejmuje leczenie ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia. Wskazanie wnioskowane jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym i zostało dodatkowo zawężone poprzez kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu lekowego, które zostały opisane szerzej w Tabeli 4.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Skyclarys będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach nowego programu lekowego „Leczenie chorych na ataksję Friedreicha (ICD-10: G11.1)”.

Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem, technologia lekowa Skyclarys ma być refundowana w ramach nowej grupy limitowej.

Instrument dzielenia ryzyka

Brak.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: G11.1 Bezład mózdzkowy o wczesnym początku. Uwaga: początek zwykle przed 20 r.ż.

Bezład mózdzkowy o wczesnym początku z: - drżeniem samoistnym; - drgawkami klonicznym mięśni [bezład Hunta]; - utrzymanymi odruchami ścięgnistymi

Bezład Friedreicha (autosomalny recesywny)

Bezład rdzeniowo-mózdzkowy, recesywny, związany z chromosomem X

Ataksja Friedreicha (FA) jest zaburzeniem wieloukładowym dziedziczonym w sposób autosomalnie recesywny. (...) U niemal wszystkich pacjentów z FA (96–98%) występują ekspansje powtórzeń guanina-adenina-adenina (GAA) w pierwszym intronie obu alleli genu FXN ramienia długiego chromosomu 9, podczas gdy u pozostałych w jednym z alleli obserwuje się ekspansję powtórzeń GAA, w drugim mutację punktową lub delecję. (...) Intronowa ekspansja GAA wycisza gen FXN, co skutkuje patologicznie obniżonymi poziomami frataksyny — białka mitochondrialnego, występującego w całym organizmie, które odgrywa istotną rolę w homeostazie żelaza i łagodzeniu skutków stresu oksydacyjnego. W FA niedobór frataksyny prowadzi do zmniejszenia produkcji ATP poprzez związki żelazowo-siarkowe, odkładanie żelaza w mitochondriach, zwiększoną produkcję reaktywnych form tlenu, co skutkuje większym obciążeniem stresem oksydacyjnym.

Obraz kliniczny

Ataksja Friedreicha jest zaburzeniem wieloukładowym z objawami z zakresu ośrodkowego jak i obwodowego układu nerwowego, układu mięśniowo-szkieletowego, mięśnia sercowego i wydzielania wewnętrznego trzustki. Podczas gdy „klasyczny” fenotyp FA znacznie się różni, ataksja chodu i kończyn, dyzartria i utrata odruchów z kończyn dolnych z głęboką utratą czucia są niemal zawsze wykrywalne. Objawy zwykle pojawiają się między 10. a 16. rokiem życia. Należy jednak zwrócić uwagę, że wiek, w którym rozpoczynają się objawy, jest zawsze badany retrospektywnie i jako taki może charakteryzować się znaczną zmiennością w zakresie przypominania sobie symptomów. U niewielkiej liczby pacjentów objawy występują przed ukończeniem 5. roku życia i takie przypadki klasyfikowane są jako FA o wczesnym początku. Przypadki te związane są z większą liczbą powtórzeń GAA, cięższym fenotypem, szybszym postępem choroby i częstszym występowaniem powikłań sercowych.

FA o późnym początku (LOFA, late-onset FA) oraz FA o bardzo późnym początku (VLOFA, very late-onset FA) rozwijają się odpowiednio po 25. i 40. roku życia. Przypadki o opóźnionym początku charakteryzują się łagodniejszym fenotypem oraz wolniejszym postępem choroby. Najczęstszymi objawami pozostają ataksja chodu i kończyn, dyzartria pojawia się późno, a spastyczność i arefleksja obserwowane są częściej niż w klasycznym fenotypie FA. (...)

Zaburzenia równowagi i ataksja tułowia występują we wszystkich przypadkach choroby, wymagają stopniowego wspomagania, a większość pacjentów zmuszona jest do korzystania z wózka siedzącego, w zależności od źródła,

przed trzecią dekadą życia lub po 15–20 latach trwania choroby. (...) Dyzartria (75–100% pacjentów) polega na powolnej, niewyraźnej mowie, która postępuje od wczesnych etapów choroby do niezrozumiałości w zaawansowanych jej stadiach. Obserwuje się również brak odruchów z kończyn dolnych (84–100%) oraz wczesną utratę czucia wibracji (67–91%) w dystalnych partiach ciała. Późniejsze stadia choroby wiążą się z występowaniem objawów ze strony układu piramidowego. Manifestują się one zwłaszcza w obrębie kończyn dolnych w postaci osłabienia siły mięśniowej (67–100%) oraz nieprawidłowego napięcia mięśniowego. Spastyczność zwykle opisywano w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, najwcześniej po 10 latach jej trwania. (...) Dysfagia (27–76%) postępuje wraz z chorobą, a w zaawansowanych przypadkach pacjenci wymagają zmodyfikowanej diety i ewentualnie karmienia nosowo-żołądkowego lub gastrostomii. Niestabilność fiksacji przerywana mimowolnymi ruchami sakkadowymi (12–30%) jest prawdopodobnie najczęściej występującym objawem okulistycznym u pacjentów z FA. U około dwóch trzecich pacjentów występuje kliniczna lub subkliniczna neuropatia nerwu wzrokowego, a ostrość wzroku ma tendencję do powolnego zmniejszania się wraz z chorobą, aż u niewielkiej liczby osób dochodzi do ślepoty (6–18%). Typowe nieprawidłowości układu mięśniowo-szkieletowego obejmują skoliozę (60–94%), stopę wydrążoną (pes cavus, 55–89%) i stopę końskoszpotawą. W FA występują też objawy związane z kardiomiopatią przerostową (60–70%). Uważa się, że u większości pacjentów występują nieprawidłowości ściany serca, chociaż często przebiegają one bezobjawowo. U około 20% chorych badanie echokardiograficzne wykazuje obniżoną frakcję wyrzutową, która ma tendencję do zmniejszania się wraz z wiekiem. Oprócz jawnej niewydolności serca u pacjentów z FA może występować kilka innych objawów kardiologicznych. Część pacjentów zgłasza ból w klatce piersiowej, przypominający klasyczną dławicę piersiową, choć nie zawsze związany jest on z wysiłkiem fizycznym. Cukrzyca występuje częściej u pacjentów z FA w porównaniu z populacjami kontrolnymi dobranymi pod względem wieku. Młodszy wiek wystąpienia pierwszych objawów i dłuższy czas trwania choroby zwiększają ryzyko wystąpienia cukrzycy, która nieleczona może objawić się ostrą kwasicą ketonową. Szacunkowe dane dotyczące częstości występowania cukrzycy oraz nieprawidłowej tolerancji glukozy wahają się od 10% do 65%. Cukrzyca w FA jest cechą wysoce zmienną i zależną od wieku.

Epidemiologia

Ataksja Friedreicha stanowi najczęstszą dziedziczną ataksję w Europie, o zmiennym udziale występowania pod względem geograficznym — od 1 na 20 000 osób w południowo-zachodniej Europie do 1 na 250 000 osób w północnej i wschodniej Europie.

Postępowanie i leczenie

Postępowanie w FA od lat koncentruje się na leczeniu objawowym, realizowanym przez multidyscyplinarne zespoły fizjoterapeutów, logopedów i lekarzy specjalizacji dziecięcych oraz dorosłych. Fizjoterapia może pomóc pacjentom z FA, przeciwdziałając skutkom ataksji, osłabienia i spastyczności, opóźniając, podtrzymując, a nawet wzmacniając osłabione funkcje. Spastyczność i przykurcze mogą wymagać interwencji farmakologicznej takiej jak baklofen, tyzanadyna, małe dawki gabapentyny i benzodiazepin, lub bardziej zaawansowanych technik, w tym zastrzyków z botuliny, dooponowych pomp baklofenowych. Postępowanie w skoliozie u pacjentów z FA jest podobne jak w populacji ogólnej: fizjoterapia w celu wzmocnienia siły tułowia, usztywnienia stabilizujące kręgosłup podczas wzrostu, a w przypadku niepowodzenia w leczeniu progresji, interwencja chirurgiczna, gdy kąty Cobba osiągną dużą wartość (w przybliżeniu większą niż 45 stopni). Bez takiej interwencji mogą wystąpić wtórne powikłania neurologiczne (ból, utrata stabilności), a w ostateczności zaburzenia krążeniowo-oddechowe i restrykcyjna choroba płuc. Problemy z mową i polykaniem są powszechne w FA i wymagają specjalistycznej pomocy w ocenie, monitorowaniu i leczeniu. Strategie behawioralne, terapia logopedyczna, działania fizjoterapeutyczne nad aparatem mowy, trening postawy ciała podczas jedzenia to kolejne z elementów terapii. Modyfikacja diety może być również korzystna, a w ciężkich przypadkach do utrzymania masy ciała może być konieczne żywienie przez nosowo-żołądkowy lub przez gastrostomię. Serce wymaga szczególnej uwagi w FA, ponieważ jak wspomniano powikłania sercowe są częstą przyczyną śmierci. W momencie rozpoznania zaleca się wykonanie elektrokardiogramu i echokardiografii, a jeśli wyniki są nieprawidłowe lub jeśli występują objawy sercowe, nie należy zwlekać z zasięgnięciem specjalistycznej pomocy kardiologicznej. Nie ma specyficznych leków wskazanych w kardiomiopatii przerostowej, jeśli nie występuje objawowa niedrożność drogi odpływu. Jeśli jednak występuje dysfunkcja skurczowa, wskazane mogą być leki takie jak inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, beta-adrenolityki i antagoniści aldosteronu. Można również rozważyć nowsze leki, takie jak inhibitory SGLT2 i skojarzoną terapię blokerem receptora angiotensyny i inhibitorem neprylizyny. Ponadto wszyscy pacjenci z FA powinni zostać poddani kompleksowemu badaniu okulistycznemu oraz audiologicznemu, a w przypadku braku nieprawidłowości zaleca się systematyczne badania przesiewowe. Dodatkowo zaleca się coroczne doustne badanie tolerancji glukozy, które można uzupełnić o stężenie HBA1c w surowicy. (...)

W lutym 2023 roku omaweloksolon w postaci leku Skyclarys został zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych przez FDA i jest wskazany w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i starszych. Omaweloksolon jest aktywnym po podaniu doustnym, małowcząsteczkowym, półsyntetycznym lekiem

triterpenoidowym. (...) Wiele leków znajduje się obecnie na różnych etapach rozwoju i testowania, przy czym dwie główne kategorie to leki wpływające na funkcję mitochondriów i leki zwiększające ekspresję frataksyn. Uważa się, że metody mitochondrialne nie zapewniają wyleczenia, ponieważ pierwotny deficyt frataksyny będzie się utrzymywał. Mogą jednak powodować poprawę jakości życia i spowolnienie postępu choroby. Terapie mające na celu przywrócenie frataksyny z większym prawdopodobieństwem będą w stanie modyfikować przebieg choroby. Terapia genowa, alternatywa dla klasycznych terapii, jest w dalszym ciągu udoskonalana, aby stać się realną opcją terapeutyczną.

Rokowanie

Ataksja Friedreicha jest chorobą postępującą. Dowody sugerują, że osoby z wcześniejszym początkiem choroby mają cięższy i dynamiczniej postępujący przebieg choroby. Najczęstszą przyczyną zgonu w FA są dysfunkcje kardiologiczne, takie jak zastoinowa niewydolność serca lub arytmia. Średni wiek zgonu wynosi 37 lat (zakres wiekowy 12–87; około 25 lat lub więcej od wystąpienia choroby nawet u najmłodszych pacjentów). Inne odnotowywane przyczyny zgonu to udar niedokrwienny, choroby serca i zapalenie płuc.

Źródło: Niwińska 2024

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: G11.1 wyniosła: 2 w 2022 r. i 4 w 2023 r. Natomiast liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: G11 Beźład dziedziczny wyniosła 879 w 2022 r. i 1 022 w I 2023 r. Należy zaznaczyć, że rozpoznania te dotyczą szerszej grupy chorych, aniżeli obejmuje wnioskowane wskazanie:

ICD-10: G11 - Beźład dziedziczny

G11.0 - Beźład wrodzony niepostępujący

G11.1

Beźład móźdkowy o wczesnym początku

Uwaga:początek zwykle przed 20 r.ż.

Beźład móźdkowy o wczesnym początku z: - drzeniem samoistnym - drgawkami klonicznym mięśni [beźład Hunta] - utrzymanymi odruchami ścięgnistymi

Beźład Friedreicha (autosomalny recesywny)

Beźład rdzeniowo-móźdkowy, recesywny, związany z chromosomem X

G11.2 - Beźład móźdkowy o późnym początku

Uwaga:początek zwykle po 20 r.ż.

G11.3 - Beźład móźdkowy z wadliwym systemem naprawy DNA

Ataxia teleangiectasia [Louisa-Bara]

G11.4 - Dziedziczne kurczowe porażenie kończyn dolnych

G11.8 - Inne beźłady dziedziczne

G11.9 - Beźład dziedziczny, nie określony

Dziedziczny móźdkowy: - beźład BNO – zwyrodnienie – choroba – zespół

Z uwagi na powyższe, przedstawiona liczba rozpoznań nie pozwala na oszacowanie liczby pacjentów z ataksją Friedreicha. Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD10: G11 i G11.1 w okresie 2016 r. – 2024 r.

Pacjenci (unikalne numery PESEL)	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	I połowa 2024
ICD-10: G11	1 406	1 363	1 263	1 257	952	858	879	1 022	14
ICD-10: G11.1	1	-	1	1	-	-	2	4	-

Opinie ekspertów

W ramach prac wykorzystano 4 opinie eksperckie od: prof. dr hab. Justyny Paprockiej – Konsultant Krajowej w dziedzinie neurologii dziecięcej; prof. dr hab. n. med. Katarzyny Kotulskiej-Jóźwiak – Kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii Instytutu "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie; dr hab. n. med. Anny Potulskiej-Chromik z Kliniki Neurologii I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz prof. dr hab. n. med. Joanny Pera z Oddziału Klinicznego Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Przedstawiono także stanowisko dwóch organizacji pacjenckich: pani Lidii Nowickiej-Comber – Prezes Fundacji na rzecz osób chorych na ataksję Friedreicha oraz pana Roberta Prosińskiego, Przewodniczącego Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych. Dodatkowo dr n. med. Anna Sobańska (Zakład Neurofizjologii Klinicznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie) przekazała jedynie odpowiedź na dodatkowe pytanie skierowane do ekspertów przez analityków AOTMiT.

Według otrzymanych opinii eksperckich, liczba chorych z ataksją Friedreicha w Polsce wynosi od 55 do 250 osób, natomiast odsetek pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją we wnioskowanym wskazaniu, spełniających kryteria włączenia określone w projekcie PL „Leczenie chorych na ataksję Friedreicha (ICD-10: G11.1)” wynosi od 80% do ponad 90% chorych. Szczegóły przedstawione w opiniach eksperckich znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 6. Dane dotyczące liczebności populacji na podstawie opinii eksperckich

Populacja	prof. dr hab. Justyna Paprocka	prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak	dr hab. n. med. Anna Potulska-Chromik	prof. dr hab. n. med. Joanna Pera
Chorzy od 16 r.ż. z ataksją Friedreicha potwierdzoną genetycznie				
Obecna liczba chorych w Polsce	<i>Szacunkowa liczba chorych w Polsce bez zastosowania kryterium wiekowego wynosi 120-150</i>	5 – dzieci od 16 r.ż. 50 - dorośli	Ok. 20 (ocena szacunkowa) - dzieci od 16 r.ż. Łącznie ok. 120-150 ocena szacunkowa: 250 tys. – dorośli	Brak danych – brak rejestru Szacunkowo 150-250 osób
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	<i>Pojedyncze przypadki w ciągu roku</i>	3 – dzieci od 16 r.ż. 5 - dorośli	Ok. 3-5 pojedyncze przypadki - dzieci od 16 r.ż. j.w. - dorośli	Brak danych – brak rejestru
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	<i>Większość pacjentów powinna być objęta leczeniem z uwagi na brak alternatywnej terapii</i>	90% - dzieci od 16 r.ż. 60% - dorośli	Brak innej alternatywy leczenia, 90-100% - dzieci od 16 r.ż. W związku z dość długą diagnostyką sądzę, że ok. 60% chorych w pierwszym roku zakwalifikuje się do PL, czyli 90-100 chorych 100% - dorośli	Brak danych o rzeczywistym odsetku chorych otrzymujących leczenie w poszczególnych krajach; prawdopodobnie ok. 80-90% zakładając wyłączenie chorych <16 r.ż., kobiety w ciąży i karmiące piersią, chorych z innymi przeciwwskazaniami do leczenia, czy nie wyrażających zgody na podjęcie leczenia
Źródło	<i>Dane są szacunkami własnymi, Niwińska 2023</i>	<i>Szacunki własne na podstawie danych uzyskanych ze stowarzyszenia chorych oraz konsultacji z laboratoriami genetycznymi</i>	<i>Dane szacunkowe własne Niwińska 2023, Vankan 2013</i>	<i>W 2006 r zidentyfikowano w Polsce 40 chorych z rozpoznaną ataksją Friedreicha; brak polskich danych epidemiologicznych; Częstość występowania choroby w Europie Środkowo-Wschodniej 1:150 tys.- 1:250 tys. osób (Vankan 2013) wg danych GUS we wrześniu 2024 r. liczba ludności w Polsce wyniosła ok. 37,5 mln</i>
Pacjenci spełniający kryteria włączenia do projektu programu lekowego „Leczenie chorych na ataksję Friedreicha (ICD-10: G11.1)”				
Obecna liczba chorych w Polsce	<i>Szacunkowa liczba chorych w Polsce bez zastosowania kryterium</i>	35	Ok. 120	Brak danych – brak rejestru

Populacja	prof. dr hab. Justyna Paprocka	prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak	dr hab. n. med. Anna Potulska-Chromik	prof. dr hab. n. med. Joanna Pera
	wiekowego wynosi 120-150			
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Pojedyncze przypadki w ciągu roku	6	j.w. (przyp. analityka: ok. 3-5 pojedyncze przypadki)	Brak danych – brak rejestru
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Większość pacjentów powinna być objęta leczeniem z uwagi na brak alternatywnej terapii	Okolo 70%	Powyżej 90%, część pacjentów poniżej 16 r.ż.	Brak danych o rzeczywistym odsetku chorych otrzymujących leczenie w poszczególnych krajach; prawdopodobnie ok. 80-90% zakładając wyłączenie chorych <16 r.ż., kobiety w ciąży i karmiące piersią, chorych z innymi przeciwwskazaniami do leczenia, czy nie wyrażających zgody na podjęcie leczenia
Źródło	Dane są szacunkami własnymi	Szacunki własne, jak wyżej	Dane szacunkowe własne Niwińska 2023, Vankan 2013	j.w.

Publikacje źródłowe wskazane w opinii eksperckiej:

Niwińska 2023 - Ataksja Friedreicha — aktualne spojrzenie na chorobę, Child Neurology — Neurologia Dziecięca 2023, vol. 33, no. 61, 54–58, Copyright © 2024 Polish Society of Child Neurologists, ISSN 1230-3690, e-ISSN 2451-1897

Vankan 2013 - 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, International Society for Neurochemistry, J. Neurochem. (2013) 126 (Suppl. 1), 11–20

Zgodnie z otrzymanymi opiniami organizacji pacjenckich (pani Lidii Nowickiej-Comber – Prezes Fundacji na rzecz osób chorych na ataksję Friedreicha oraz pana Roberta Prosińskiego, Przewodniczącego Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych), liczba chorych z ataksją Friedreicha w Polsce to 150 osób.

Tabela 7. Dane dotyczące liczebności populacji na podstawie opinii organizacji pacjenckich

Populacja	Lidia Nowicka-Comber – Prezes Fundacji na rzecz osób chorych na FA	Robert Prosiński, Przewodniczący Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych
Pacjenci z ataksją Friedreicha potwierdzoną genetycznie od 16 roku życia	150	Szacunkowo 150 pacjentów
Źródło	Szacunek dokonany został przez ekspertów	Publikacja: Niwińska, 2023, pisze 1:250 tys. Uwzględniając powyższą częstość 1 na 250 tys. (0,4 na 100 tys.) oraz 37,6 mln osób w Polsce (dane z GUS) szacujemy 150 pacjentów.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 27.01.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia pacjentów z ataksją Friedreicha. Przeszukano następujące strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://nice.org.uk/>),
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk>),
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>),
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>),
- New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz/search),
- Guidelines International Network (G-I-N) (<https://g-i-n.net/>).

Korzystano również z wyszukiwarki Google.

Lek Skyclarys został dopuszczony do obrotu 9 lutego 2024 r., jednakże ze względu na rzadki charakter wnioskowego wskazania do raportu włączono wytyczne kliniczne opublikowane przed datą rejestracji leku.

Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego u pacjentów z ataksją Friedreicha: Clinical Management Guidelines Writing Group (CMG) z 2022 r.; Guidelines Development Group (GDG) z 2019 r. i European Reference Network for Rare Neurological Diseases (ERN-RND) z 2019 r.

W żadnych ze wspomnianych wytycznych nie odniesiono się do przyczynowego leczenia ataksji Friedreicha. Odnalezione wytyczne dotyczą jedynie leczenia objawowego i podtrzymującego.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>CMG 2022 Źródło finansowania: Friedreich Ataxia Research Alliance Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania klinicznego w przypadku ataksji Friedreicha</p> <p>Objawy neurologiczne ataksji Friedreicha</p> <p><u>Niedowład kończyny górnej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nie jest rekomendowane stosowanie leków (baklofen i toksyna botulinowa) w specyficznym postępowaniu względem funkcji kończyny górnej u osób z ataksją Friedreicha ze spastycznością i skurczami; Warunkowo rekomendowane jest rozważenie użycia stymulacji elektrycznej jako element usprawnienia funkcji kończyn górnych w warunkach klinicznych z zastosowaniem odpowiedniej oceny przed rozpoczęciem leczenia. <p><u>Spastyczność i skurcze w ataksji Friedreicha</u></p> <ul style="list-style-type: none"> sugerowane jest miejscowe postępowanie farmakologiczne (tj. wstrzyknięcie toksyny botulinowej) w spastyczności; warunkowo rekomendowane jest oferowanie ogólnoustrojowej farmakoterapii (baklofen, tyzanidyna, gabapentyna, dantrolen sodu, benzodiazepiny, inne) w uogólnionej spastyczności i skurczami u pacjentów z ataksją Friedreicha, w celu zmniejszenia nasilenia spastyczności i częstości skurczy i przykurczy, co może poprawiać mobilność i sprawność kończyn górnych oraz zmniejszać ból; warunkowo zalecane jest niestosowanie neuromodulacji w leczeniu spastyczności. <p><u>Siła, równowaga, mobilność i redukcja upadków u pacjentów z ataksją Friedreicha, którzy chodzą samodzielnie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W stosunku do pacjentów z ataksją Friedreicha, którzy mogą chodzić (samodzielnie lub korzystając z pomocy) rekomendowana jest regularna obserwacja poruszania się i wpływu czynników fizycznych oraz innych niż fizyczne wpływających na spadek mobilności (jak równowaga, siła, spastyczność kończyn górnych i lęk przed upadkiem) co najmniej raz w roku zamiast mniej regularnej obserwacji; sugerowane jest wzmocnienie kończyn dolnych w miejsce jego braku u osób z ataksją Friedreicha, które mogą chodzić. W większości przypadków wzmocnienie kończyn dolnych powinno stanowić element programu ćwiczeń lub rehabilitacji; u osób z ataksją Friedreicha, które mogą chodzić, sugerowane jest użycie spersonalizowanych ortez (w tym ortez bocznych stabilizujących kostkę, ortezy kostka-stopą) w miejsce ich braku, w przypadku zmienionej kinematyki stawu skokowego w trakcie chodu, co ma istotny wpływ na chód. Nie można rekomendować zastrzyków z toksyny botulinowej lub niefarmakologicznej terapii u pacjentów z ataksją Friedreicha ze spastycznością kostki lub stopy. W wybranych przypadkach można rozważyć wstrzyknięcie toksyny botulinowej po wyważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka związanych z chodzeniem i równowagą dynamiczną podczas stania i gdy leczenie bazujące na terapii (np. fizjoterapii) okazało się nie w pełni skuteczne. Klinicysta powinien omówić wszystkie potencjalne negatywne skutki i upewnić się, że pacjent jest świadomy ryzyka przed rozpoczęciem leczenia. <p><u>Siła, równowaga, mobilność i zmniejszenie liczby upadków u niechodzących osób z ataksją Friedreicha</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u osób z ataksją Friedreicha, które już nie chodzą, rekomendowana jest regularna obserwacja mobilności (łącznie z możliwością przesunięcia) i czynników fizycznych przyczyniających się do zmniejszenia mobilności (jak równowaga, siła, spastyczność kończyny dolnej i warunki środowiskowe) przynajmniej raz w roku w miejsce odbywającej się rzadziej lub mniej formalnie obserwacji; warunkowo rekomendowane jest wzmocnienie dolnej kończyny w miejsce jej niewzmocnienia u osób z ataksją Friedreicha, które nie mogą już chodzić; rekomendowane jest wzmocnienie górnej kończyny w miejsce niewzmocnienia górnej kończyny u osób z ataksją Friedreicha, które nie mogą już chodzić. Należy uważać, aby nie doprowadzić do przeciążenia ćwiczeniami, szczególnie jeżeli do przemieszczania i mobilności używane są kończyny górne; warunkowo rekomendowane zastrzyki z toksyny botulinowej, rozciąganie i przepisywanie ortez obejmujących stopę i kostkę osobom z ataksją Friedreicha, które nie mogą już chodzić i mają spastyczność oraz skrócone mięśnie łydki. Aby określić zasadność tego leczenia należy przeprowadzić kompleksową fizjoterapię i medyczną ocenę uszkodzeń, mobilności i celów pacjenta.
<p>GDG 2019 (Wielka Brytania) Źródło finansowania: brak</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia postępujących ataksji (w tym ataksji Friedreicha)</p> <p>Leczenie objawowe</p> <p><u>Spastyczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> neurolog, po zasięgnięciu porady fizjoterapeuty, powinien zdecydować o typie wdrożonej terapii (ocena

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>zewnętrznego finansowania</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>zaleceń: GPP);</p> <ul style="list-style-type: none"> w pierwszej kolejności zalecana jest fizjoterapia, w przypadku nieskuteczności należy zastosować farmakoterapię; operację należy rozważyć w przypadku, kiedy fizjo- i farmakoterapia nie przyniosły oczekiwanych rezultatów (ocena zaleceń: GPP); w farmakologicznym leczeniu spastyczności zalecane jest rozważenie zastosowania następujących leków doustnych: baklofenu, tyzanidyny, gabapentyny, klonazepamu, soli sodowej dantrolenu lub diazepam (ocena zaleceń: GPP); w ramach terapii ogniskowej rekomendowane są domięśniowe zastrzyki z toksyny botulinowej, wykonywane w specjalistycznej klinice oraz następująca po nich fizjoterapia (ocena zaleceń: GPP). <p><u>Drżenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zalecana jest farmakoterapia z użyciem: propranololu, prymidonu, kombinacji propranololu i prymidonu, topiramatu, klonazepamu i gabapentyny (w wymienionej kolejności) (ocena zaleceń: GPP); U pacjentów, u których drżenie jest wyjątkowo wyniszczające i nie reagujące na leki, należy rozważyć skierowanie do ośrodka specjalizującego się w neurochirurgii czynnościowej (ocena zaleceń: D). <p><u>Dystonia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dystonię ogniskową należy leczyć zastrzykami z toksyny botulinowej (ocena zaleceń: GPP); w dystonii rekomendowane są leki doustne; w przypadku, kiedy są one niewystarczające należy przeprowadzić operację (ocena zaleceń: GPP); u chorych z drżeniem dystonicznym rekomendowana jest fizjoterapia i doustne leki, po których w razie nieskuteczności, zalecana jest interwencja chirurgiczna (ocena zaleceń: GPP). <p><u>Skolioza:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku łagodnej skoliozy pacjent powinien być pod stałą obserwacją; zalecane jest rozważenie usztywnienia kręgosłupa przez chirurga (ocena zaleceń: B); w przypadku ciężkiej skoliozy należy rozważyć operację wyprostowania kręgosłupa (ocena zaleceń: B); po operacji kręgosłupa zalecana jest regularna obserwacja chirurgiczna (ocena zaleceń: B). <p><u>Ból:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ból należy leczyć poprzez zastosowanie fizjoterapii i/lub leczenia farmakologicznego (ocena zaleceń: GPP); w przypadku bólów neuropatycznych należy rozważyć zastosowanie następujących substancji: amitryptyliny, nortryptyliny, karbamazepiny, pregabaliny, gabapentyny lub duloksetyny (ocena zaleceń: GPP); jeśli ból jest ciężki lub ograniczający zdolność do wykonywania codziennych czynności należy rozważyć kliniczne leczenie bólu (ocena zaleceń: GPP). <p><u>Ocena zaleceń:</u></p> <p>B - W większości sytuacji praktyka kliniczna może zostać oparta na dowodach, obejmuje jedno lub dwa badania ocenione na poziomie II lub kilka badań na poziomie III, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników;</p> <p>D - Materiał dowodowy jest słaby i zalecenie należy stosować z ostrożnością; obejmuje badania poziomu IV lub poziomu I do IV z wysokim ryzykiem błędu systematycznego, niespójnymi dowodami i które nie mają zastosowania do populacji docelowej;</p> <p>GPP - punkt dobrej praktyki: Zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym i opinii ekspertów.</p>
<p>ERN-RND 2019 (międzynarodowe)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Friedreich Ataxia Research Alliance</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Konsensus w sprawie wytycznych dotyczących postępowania klinicznego w ataksji Friedreicha</u></p> <p>Leczenie objawowe</p> <p><u>Ataksja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Fizjoterapia może być przydatna w utrzymaniu równowagi, elastyczności, precyzji ruchów kończyn i siły; Terapia zajęciowa może zidentyfikować ryzyko dla osób z ataksją jako pomoc w zminimalizowaniu trudności w wykonywaniu codziennych czynności; <p><u>Oslabienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena osłabienia mięśni jest istotną częścią badania funkcjonalnego u osób z FA; Oslabienie jest częstym objawem FA, który może być uwzględniany w ramach oceny jakości życia osób z FA; Fizjoterapia i trening fizyczny mogą poprawiać siłę, motorykę ruchową oraz zmniejszać zmęczenie; Leki poprawiające funkcje mitochondriów mogą poprawiać pracę mięśni, siłę i zmniejszać zmęczenie. <p><u>Neuropatia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ból neuropatyczny można leczyć gabapentyną, pregabalina, lamotryginą, amitryptyliną lub duloksetyną (Siła rekomendacji C(2,3)); Szczegółowa ocena sensoryczna i badania pozwolą ustalić stopień neuropatii; <p><u>Spastyczność i skurcze:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena spastyczności, bólu i skurczy (w tym skurczy nocnych), a także przykurczy może pomóc w leczeniu FA; Po wdrożeniu leczenia przeciwspastycznego zalecana jest ponowna ocena skuteczności zastosowanego leczenia i jego wpływu na chorego; W kontekście ostrego początku lub zaostrzenia spastyczności i/lub ataksji należy uwzględnić oraz leczyć występujące czynniki obciążające tj. infekcja, ból, biegunka, odwodnienie czy odleżyny; Spastyczność i skurcze należy leczyć już na wczesnym etapie, początkowo środkami niefarmakologicznymi. Jeśli te okażą się nieskuteczne należy rozważyć farmakoterapię np.: baklofen, tyzanidyna, benzodiazepiny,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>danteren sodu, gabapentyna, toksyna botulinowa czy dooponowy baklofen;</p> <p><u>Zespół niespokojnych nóg (ang. restless legs syndrome, RLS):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Początkowe leczenie RLS powinno uwzględniać potrzeby pacjenta, nasilenie objawów, względne znaczenie zgłaszanych skutków leczenia i poziom dysfunkcji jaki można przypisać RLS. <p><u>Mobilność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Odpowiednio wykwalifikowany fizjoterapeuta powinien ocenić mobilność, równowagę, stabilność tułowia, kontrolę tułowia, spastyczność, pozycję stóp i siłę; Należy określić wpływ spastyczności kończyn dolnych na mobilność w trakcie chodu; Osoby z FA, poruszające się na wózku inwalidzkim mogą w dalszym ciągu korzystać z rehabilitacji w celu poprawy mobilności; Zastosowanie toksyny botulinowej i ortez na kostkę może być użyteczne w celu zmniejszenia wpływu spastyczności na mobilność i może pomóc w utrzymaniu dobrego ułożenia stopy; W celu utrzymania wyrównania stóp można zastosować pionizator i stół przechylny; <p><u>Skolioza:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U chorych w wieku 10 – 16 lat ze skrzywieniem kręgosłupa pomiędzy 20° a 40° należy obserwować postęp krzywizny; U osób ze skoliozą sięgającą powyżej 40° zalecane jest wzięcie pod uwagę korekcji chirurgicznej; U chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym należy rozważyć opóźnienie interwencji chirurgicznej.

CMG – Guidelines Writing Group; ERN-RND – European Reference Network for Rare Neurological Diseases; FA – ataksja Friedreicha; GDG – Guidelines Development Group

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac wykorzystano 4 opinie eksperckie od: prof. dr hab. Justyny Paprockiej – Konsultantki Krajowej w dziedzinie neurologii dziecięcej; prof. dr hab. n. med. Katarzyny Kotulskiej-Jóźwiak – Kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii Instytutu "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie; dr hab. n. med. Anny Potulskiej-Chromik z Kliniki Neurologii I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz prof. dr hab. n. med. Joanny Pery z Oddziału Klinicznego Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

Przedstawiono także dwa stanowiska organizacji pacjenckich, przekazane przez pana Roberta Prosińskiego – Przewodniczącego Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych oraz panią Lidę Nowicką-Comber – Prezes Fundacji na rzecz osób chorych na ataksję Friedreicha.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Szczegółowe informacje zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 9. Opinie ekspertów klinicznych

Pytanie	prof. dr hab. Justyna Paprocka Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej	prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Józwiak Kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"	dr hab. n. med. Anna Potulska-Chromik Klinika Neurologii I Wydziału Lekarskiego Warszawski Uniwersytet Medyczny	prof. dr hab. n. med. Joanna Pera Oddział Kliniczny Neurologii Szpital Uniwersytecki w Krakowie
Jaka zmiana w skali mFARS jest zmianą istotną klinicznie?	Zmiana w skali mFARS może być bardzo różna, natomiast najważniejszą determinantą pozostaje wiek pacjenta w chwili postawienia diagnozy. W przypadku pacjentów zdiagnozowanych przed 16 rokiem życia progresja choroby może być szybsza i wynosić ponad 8 punktów w skali mFARS, dla pacjentów po 40 roku życia ponad 2 punkty w skali mFARS.	Skala mFARS obejmuje kilka domen funkcjonalnych: funkcje opuszkowe, koordynację kończyn górnych i dolnych, ataksje tułowia oraz ocenę obwodowego układu nerwowego. Zmiana na niekorzyść o 2 punkty w przypadku na przykład funkcji opuszkowych oznacza całkowitą utratę możliwości zrozumiałej artykulacji (mowy) albo całkowitą utratę możliwości kaszlu. Zmiana w tych samych domenach o 1 punkt oznacza wyraźne osłabienie odruchu kaszlowego lub pojawienie się zaburzeń mowy, ale w stopniu jeszcze nie uniemożliwiającym komunikację. Z tego powodu należy uznać, że zmiana o 1 punkt jest zmianą zauważalną.	j.w. (przyp. analityka: FA jest chorobą niezwykle heterogenną, w ciągu roku szczególnie młodzi pacjenci w przebiegu naturalnym choroby mogą pogorszyć się nawet o 8 pkt w skali mFARS, dlatego każda zmiana/poprawa takiego wyniku będzie dla pacjenta korzyścią z leczenia. Co więcej wskaźniki progresji choroby mogą różnić się pomiędzy kohortami wiekowymi, młodszy wiek wystąpienia objawów choroby związany jest z szybszą progresją. U chorych poniżej 16 r.ż. w drugim roku średnia zmiana w mFARS wynosiła 8,19±9,60, podczas gdy u chorych z zachorowaniem > 40 r.ż. zmiana wynosi 2,02±7,09 (Patel i wsp. 2016). Proponowałabym rozważenie definicji braku skuteczności jako znacznej progresji choroby zdefiniowanej przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia chorych na ataksję Friedreicha). U chorych z cięższą postacią i wcześniejszym początkiem choroby progresja może oznaczać 8 pkt w skali rocznej, u chorych z początkiem po 40 r.ż. około 2-4 punktów w skali roku, wtedy przebieg choroby jest mniej dynamiczny.	Ponieważ można oczekiwać, że do programu będą włączani także chorzy o wczesnym początku wystąpienia objawów, brak skuteczności leczenia powinien być raczej definiowany jako pogorszenie o więcej niż 3 punkty średnio rocznie w dwóch kolejnych ocenach rocznych. Brak danych długoterminowych pozwalających na określenie rzeczywistego braku skuteczności leczenia w przypadku stosowania omaveloxolonom.
Oczekiwane przeżycie u pacjentów z ataksją Friedreicha leczonych lekiem Skyclarys oraz u pacjentów nieleczonych	Dane z badania MOXIe pokazują, że omaweloksolon zapewniał trwałe korzyści przez 3 lata w porównaniu z nieleczoną, dopasowaną kohortą z FACOMS (publikacja autorstwa	Brak jednoznacznych danych na temat wpływu leku na powikłania kardiologiczne FA, które są głównym powodem przedwczesnej śmiertelności	Brak danych na ten temat przeżycia u chorych leczonych. Na podstawie dostępnych danych zgodnie z historią naturalną choroby większość zgonów występuje	Brak danych na temat efektu leku Skyclarys na przeżycie; u pacjentów nieleczonych wg danych z piśmiennictwa średni czas przeżycia wynosił ok. 37 lat, choć są doniesienia o dożyciu 6-7 dekady życia.

Pytanie	prof. dr hab. Justyna Paprocka Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej	prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Józwiak Kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"	dr hab. n. med. Anna Potulska- Chromik Klinika Neurologii I Wydziału Lekarskiego Warszawski Uniwersytet Medyczny	prof. dr hab. n. med. Joanna Pera Oddział Kliniczny Neurologii Szpital Uniwersytecki w Krakowie
	<p>Lynch DR i Goldsberry i wsp). W każdym roku, we wszystkich analizowanych populacjach, pacjenci z przedłużonej fazy badania MOXle doświadczyli mniejszej zmiany wyniku mFARS (pogorszenia) od wartości wyjściowej aniżeli pacjenci z FACOMS. W populacji zbiorczej (136 pacjentów w każdej grupie) do 3. roku u pacjentów z grupy FACOMS nastąpiła progresja o 6,6 punktu, podczas gdy u pacjentów leczonych omaweloksolonem w badaniu MOXle nastąpiła progresja o 3 punkty (różnica = -3,6; $p = 0,0001$).</p>	<p>pacjentów. Pośrednie dane z badania klinicznego wskazują, że być może lek zmniejsza ryzyko powikłań kardiologicznych (Lynch, 2021), ale potrzebne są długotrwałe obserwacje.</p>	<p>między 16 a 45 rokiem życia (zakres 12-87 lat).</p> <p>U osób z wcześniejszym początkiem choroby i zajęciem serca obserwuje się chorobę o cięższym przebiegu prowadzącą do przedwczesnego zgonu. 60% osób z FA umiera z powodu powikłań kardiologicznych - głównej przyczyny zgonu.</p> <p>Lynch DR, et al. <i>Ann Neurol</i>. 2021;89(2):212-225</p> <p>De Michele G, et al. <i>Neurology</i>. 1996;47(5):1260-1264</p> <p>Lynch DR, et al. <i>J Multidiscip Healthc</i>. 2021;14:1645-1658</p> <p>Bürk K. <i>Cerebellum Ataxias</i>. 2017;4:4</p> <p>Na podstawie artykułu Lyncha i wsp. <i>Ann Clin Trans Neurol</i> 2024 można przypuszczać, że leczenie omaveloxolonem spowalnia postęp choroby, co potencjalnie może wydłużyć życie pacjentów. Jednak artykuł nie podaje bezpośrednich danych o wpływie na długość życia. Można spekulować, że mniejsza progresja w mFARS (o 3,6 punktu mniej w ciągu 3 lat) wskazuje na wolniejszy rozwój objawów, co w przypadku wielu schorzeń neurodegeneracyjnych koreluje z dłuższym czasem przeżycia. Analiza ta sugeruje także, że największa poprawa w skali mFARS jest widoczna w ciągu pierwszych lat leczenia.</p> <p>Aby oszacować dokładne wydłużenie życia, konieczne byłyby dalsze analizy obejmujące dane o śmiertelności i długoterminowym</p>	<p>(Bidichandani SI et al. <i>Friedreich Ataxia</i>, 1998 Doc 18 [Updated 2024 Oct 31]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. <i>GeneReviews@ [Internet]</i>. Seatlo (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024 Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1281/).</p>

Pytanie	prof. dr hab. Justyna Paprocka Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej	prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Józwiak Kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"	dr hab. n. med. Anna Potulska- Chromik Klinika Neurologii I Wydziału Lekarskiego Warszawski Uniwersytet Medyczny	prof. dr hab. n. med. Joanna Pera Oddział Kliniczny Neurologii Szpital Uniwersytecki w Krakowie
			<p>wpływie leczenia, Obecnie można jedynie stwierdzić, że omaveloxolon znacząco poprawia jakość życia i potencjalnie opóźnia osiągnięcie krytycznych etapów choroby.</p> <p><i>Propensity_ matched comparison of omaveloxolone treatment to Friedreich ataxia natural history data Lynch DR, Goldsberry A, Rummey C, Farmer J, Boesch S, Delatycki MB, Giunti P, Hoyle JC, Marioti C, Mathews KD, Nachbauer W, Perlman S, Subramony SH, Wilmot G, Zesiewicz T, Weissfeld L, Meyer C. Ann Clin Transl Neurol. 2024 Jan;11(1):4-16</i></p>	
Istotny klinicznie punkt końcowy	Ocena mFARS (Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale) - zmodyfikowana skala oceny ataksji Friedreicha dotycząca oceny postępu choroby. Ocena jest podyktowana sumaryczną miarą czterech domen: funkcja opuszkowa, koordynacja kończyn górnych, koordynacja kończyn dolnych, stabilność w pozycji pionowej.	Postęp choroby można mierzyć w skalach opracowanych dla oceny nasilenia ataksji, jak na przykład mFARS. Istotne klinicznie jest osiągnięcie braku pogorszenia. Ponadto, dla leczenia istotne byłoby osiągnięcie co najmniej zahamowania postępu innych objawów choroby, w tym przede wszystkim kardiologicznych.	Skala mFARS (modified Friedreich Ataxia rating scale) oceniająca stan chorych i postęp chorych. Cztery domeny mFARS: 1. Funkcja opuszkowa (mowa, polykanie). 2. Koordynacja kończyn górnych. 3. Koordynacja kończyn dolnych. 4. Stabilność pozycji pionowej.	Stopień nasilenia objawów choroby zmiana - wg skali odpowiedniej-SARA, ew. mFARS, CGiC - Clinician Global Impression of Change
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	Brak jednoznacznej definicji, w jaki sposób zmiana w skali jedno- lub dwupunktowa mFARS może wpływać na funkcjonowanie chorego. Ilościowe minimalne określenie klinicznie istotnej różnicy w skali mFARS jest trudne z uwagi na heterogenność choroby oraz indywidualny sposób oceny leczenia. W zależności od zakresu oceny w mFARS zmiana o 1 punkt może być bardzo istotna i np. dotyczyć trudności w chodzeniu	W perspektywie rocznego leczenia zahamowanie postępu choroby może być dla chorego odczuwalne. Krótsza perspektywa wydaje się być nieadekwatna z uwagi na zwykle powolny postęp objawów. Zgodnie z opublikowanymi w 2022 i 2024 roku wynikami badań naturalnego przebiegu ataksji Friedreicha (Rummey i wsp, Neurology, 2022; 99:1499-1510; Lynch, 2024), stan chorych pogarsza się mimo stosowania	FA jest bardzo zróżnicowane, efekt leczenia należy interpretować bardzo indywidualnie, do tej pory brak jednoznacznej definicji poprawy lub pogorszenia 1-2pkt w skali może wpływać na stan chorego, FA jako choroba wielonarządowa dotyczy wielu obszarów funkcjonowania chorego. Wzrost mFARS wskazuje na pogorszenie w jednej lub kilku domenach, co związane jest z pogorszeniem funkcjonowania chorych na FA. Wg Rummey i wsp.	PGIC - Patient Global impression Scale ADL/FA-ADL - Activities of Daily Living

Pytanie	prof. dr hab. Justyna Paprocka Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej	prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Józwiak Kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"	dr hab. n. med. Anna Potulska-Chromik Klinika Neurologii I Wydziału Lekarskiego Warszawski Uniwersytet Medyczny	prof. dr hab. n. med. Joanna Pera Oddział Kliniczny Neurologii Szpital Uniwersytecki w Krakowie
	<i>a wymaganiem pomocy, podobnie samodzielnym posługiwaniem się przyborami kuchennymi a potrzebą pomocy czy też ilością upadków - od rzadkich do wielu liczonych w ciągu tygodnia (zakres mFARS : 40-55 pkt).</i>	<i>metod rehabilitacyjnych i leczenia objawowego (ortopedycznego, kardiologicznego, diabetologicznego i innego) o około 2 punkty w skali mFARS na rok; w grupie pacjentów o wczesnym początku pogorszenie to wynosi średnio 2,62 pkt, a w grupie o typowym początku 1,83 pkt na rok.</i>	<i>trudno określić minimalną różnicę w skali mFARS, jednak skala ta koreluje 2 innymi wynikami, a przede wszystkim funkcjonowaniem pacjentów. W zakresie 40-55 pkt, zmiana o 1pkt może oznaczać różnicę w samodzielności posługiwania się przyborami kuchennymi, wyraźną zrozumiałą mowę lub brak tej możliwości, sporadycznymi upadkami, a wieloma upadkami w tygodniu, trudnościami w poruszaniu się a koniecznością pomocy przy chodzeniu. (...)</i> <i>Inna skala oceniająca stan chorych na FA (SARA) Scale for Assessment and Rating of Ataxia</i> <i>Skala kliniczna opracowana przez Schmitz-Hübisch i wsp., która ocenia szereg różnych zaburzeń w ataksji mózdkowej. Skala składa się z 8 elementów związanych z chodem, postawą, siedzeniem, mową, testem gonitwy palcami, testem palec-nos, szybkimi ruchami naprzemiennymi i testem pięta-kolano, jest to jednak rzadziej rekomendowana skala do oceny efektów leczenia i progresji choroby w porównaniu z szeroko stosowaną skalą mFARS. (...)</i>	
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Brak aktualnie dostępnych opcji leczenia.	Omaweloksolon jest pierwszą terapią zarejestrowaną do leczenia FA. Poza tym chorzy zgodnie z zaleceniami międzynarodowymi wymagają wieloprofilowej opieki specjalistycznej i rehabilitacji (Corben, 2022). Jej dostępność w FA nie odbiega od dostępności w innych chorobach rzadkich neurodegeneracyjnych w Polsce.	Brak jakichkolwiek aktualnie dostępnych opcji leczenia, aktualnie jedyną zarejestrowaną terapią to leczenie doustne omaweloksolonem zarejestrowane od 16 r.ż. W przypadku neuropatii, spastyczności i utraty wzroku, kardiomiopatii czy cukrzycy stosowane jest odpowiednie leczenie.	Aktualnie nie ma żadnej innej opcji leczenia swojego; jedynie dostępne leczenie objawowe – głównie wspólistniejących schorzeń, fizjoterapia.

Pytanie	prof. dr hab. Justyna Paprocka Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej	prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Józwiak Kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"	dr hab. n. med. Anna Potulska- Chromik Klinika Neurologii I Wydziału Lekarskiego Warszawski Uniwersytet Medyczny	prof. dr hab. n. med. Joanna Pera Oddział Kliniczny Neurologii Szpital Uniwersytecki w Krakowie
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	W mojej opinii poprawa sytuacji pacjentów w omawianym wskazaniu	Program opieki koordynowanej mógłby przyczynić się do kompleksowej poprawy opieki nad pacjentami z FA, a także mógłby dostarczyć danych na temat wpływu leczenia i terapii wspomagających na stan zdrowia chorych i koszty leczenia i opieki.	Najważniejszym elementem jest zwiększenie wśród lekarzy świadomości choroby oraz kierowanie na odpowiednie badanie genetyczne dedykowane badaniu genu frataksyny FA, błąd genetyczny nie jest widoczny w badaniach WES, a w prostym tanim badaniu dedykowanym poszukiwaniu mutacji dynamicznej w genie frataksyny. Drugim elementem jest możliwość leczenia w ramach programu lekowego z możliwością wydania leku poza procedurą standardowego programu, aby odciążyć system ochrony zdrowia (jak w przypadku risdiplamu). Lek ma potwierdzony profil bezpieczeństwa i nie wymaga częstego monitorowania, wskazana ocena AST i ALT oraz bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia, potem raz na mc przez pierwsze 3mc leczenia, następnie okresowo w zależności od wskazań/odchyleń.	Ośrodki eksperckie mogące zapewnić kompleksową opiekę nad chorymi -- rozpoznanie, prowadzenie chorych, opieka wielospecjalistyczna (w tym: neurolog, kardiolog, diabetolog, inni specjaliści w zależności od potrzeb indywidualnych), kontrola okresowa; na co dzień współpraca z lekarzem / lekarzami w miejscu zamieszkania; zapewniony dostęp do stałej fizjoterapii; edukacja - chorych i rodzin; personelu medycznego. Pod rozważę: https://www.ern-rnd.eu/sciezka-pacjenta-ataksja-friedreicha-fa/?cn-reloaded=1
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Nie widzę potencjalnych problemów.	Wskazane byłoby długoterminowe analizowanie efektów terapii. Problemem jest także dostęp do leczenia dla pacjentów młodszych niż 16 lat (wskazanie nieobjęte rejestracją). Nieznane są właściwe dawki dla dzieci oraz profil bezpieczeństwa.	Nie widzę potencjalnych problemów.	Zapewnienie stabilnego finansowania programu. Powoływanie Zespołu koordynacyjnego ds. Leczenia chorych na ataksje Friedreicha wydaje się zbędne, niepotrzebnie wydłużające procedurę włączenia do leczenia (chorzy, u których później włączano omaveloxolonom osiągnęli gorsze wyniki w skalach oceny stopnia ciężkości choroby w porównaniu z osobami rozpoczynającymi leczenie wcześniej) – w oparciu o przedstawiony opis programu lekowego - nie wiadomo, w oparciu o jakie dodatkowe parametry będzie podejmowana decyzja dotycząca o włączeniu do programu. Istotniejszą kwestią jest dobór skali do monitorowania leczenia - mFARS nie posiada

Pytanie	prof. dr hab. Justyna Paprocka Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej	prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak Kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"	dr hab. n. med. Anna Potulska-Chromik Klinika Neurologii I Wydziału Lekarskiego Warszawski Uniwersytet Medyczny	prof. dr hab. n. med. Joanna Pera Oddział Kliniczny Neurologii Szpital Uniwersytecki w Krakowie
				<p>polskiej wersji, nie ma treningu dla osób mających używać tego narzędzia. Zespół koordynacyjny będzie wprawdzie otrzymywał informację o liczbie punktów uzyskanych przez chorego, ale nie o poprawności wykonania.</p> <p>Skala SARA jest zalecanym narzędziem przez ERN-RND (pkt; 4), jest szybsza do wykonania.</p> <p>Większą wiarygodność oceny chorych zapewni prowadzenie programu w ośrodkach eksperckich – choroba Friedreicha jest chorobą rzadką, więc ważne jest doświadczenie osób prowadzących leczenie. A członkowie ERN-RND są zobligowani stosować skalę SARA do oceny chorych z ataksją od początku istnienia sieci.</p>
<p>Możliwość nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii</p>	<p>Nie widzę możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związanego z objęciem refundacją ocenianej technologii.</p>	<p>Nie widzę istotnych zagrożeń.</p>	<p>Nie widzę takich możliwości.</p>	<p>Stosowanie u chorych z rozpoznaną w oparciu o wynik badania genetycznego ataksją Friedreicha, zgodnie z ChPL wydaje się zabezpieczać prawidłowość stosowania leku.</p>
<p>Subpopulacja pacjentów, która mogłaby bardziej skorzystać na stosowaniu ocenianej technologii</p>	<p>W ramach badania rejestracyjnego MOXle 2 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leku w podgrupach i w każdej grupie leczenie wykazało skuteczność wyższą od placebo. Dane z przedłużonej fazy otwartej badania (okres 3 lat leczenia) wskazują, że omaweloksolon poprawia stan kliniczny pacjentów w porównaniu z naturalnym przebiegiem klinicznym choroby, a efekt jego działania utrzymuje się w czasie. Podsumowując, zasadne jest objęcie refundacją leczenia wszystkich pacjentów z rozpoznaną ataksją Friedreicha i zastosowanie omaweloksolonu zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).</p>	<p>Z badań klinicznych wynika, że istnieją objawy FA zwiększające szansę na większą poprawę, na przykład młodszy wiek i wyższa liczba powtórzeń GAA (Lynch, 2021), co może być związane z większą dynamiką choroby w tych przypadkach.</p>	<p>Badania rejestracyjne to MOXle 1 i 2. W badaniu MOXle2 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leku w podgrupach i w każdej grupie leczenie wykazało skuteczność wyższą od placebo. Z kolei dane z przedłużonej fazy otwartej badania obejmujące okres do 3 lat leczenia wyraźnie wskazują, że omaweloksolon poprawia stan kliniczny pacjentów w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby, a efekt utrzymuje się w czasie.</p> <p>Uwzględniając powyższe informacje jak i fakt, że omaweloksolon jest jedynym zarejestrowanym lekiem, zasadne jest objęcie refundacją wszystkich chorych zgodnie z CHPL omaweloksolonu, (...)</p>	<p>Brak danych.</p>

Pytanie	prof. dr hab. Justyna Paprocka Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej	prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Józwiak Kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"	dr hab. n. med. Anna Potulska- Chromik Klinika Neurologii I Wydziału Lekarskiego Warszawski Uniwersytet Medyczny	prof. dr hab. n. med. Joanna Pera Oddział Kliniczny Neurologii Szpital Uniwersytecki w Krakowie
Subpopulacja pacjentów, która nie skorzystała ze stosowania ocenianej technologii	<i>Nie, nie istnieją takie grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii.</i>	<i>Nie jest znany wpływ terapii na chorych z bardzo zaawansowanymi objawami choroby (do badania klinicznego włączano chorych do 80 pkt w skali mFARS), a także niestabilną cukrzycą i chorobą serca. Nie jest zatem znany efekt leczenia w tych subpopulacjach.</i>	<i>Nie ma takich grup, w badaniach klinicznych wszystkie grupy odnosiły korzyść leczenia.</i>	<i>Brak danych</i>

ADL/FA-ADL - Activities of Daily Living; CGiC – Clinician Global Impression of Change; ERN-RND – European Reference Network for Rare Neurological Diseases; FA – ataksja Friedreicha; mFARS – zmodyfikowana skala oceny ataksji Friedreicha (ang. modified Friedreich's Ataxia Rating Scale); PGIC - Patient Global impression Scale

Poniżej zaprezentowano informacje o technologiach aktualnie stosowanych we wnioskowanym wskazaniu oraz o technologiach, które będą stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii na podstawie opinii ekspertów.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		Aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	
prof. dr hab. Justyna Paprocka Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej	Terapia ataksji Friedreicha	Brak możliwości aktywnego leczenia	100%	Obecnie jedynym zarejestrowanym lekiem o potwierdzonej skuteczności jest omaweloksolon
prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak Kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii	Omaweloksolon w ramach RDTL	Kilku pacjentów w Polsce	Okolo 50%	Omaweloksolon jest pierwszym lekiem zarejestrowanym do leczenia ataksji Friedreicha na świecie. ³
dr hab. n. med. Anna Potulska-Chromik Klinika Neurologii I Wydziału Lekarskiego, WUM	Brak aktywnego leczenia FA	100%	0% (leczenie chorób współistniejących będzie kontynuowane)	Jedynym zarejestrowanym lekiem o potwierdzonej skuteczności jest omaweloksolon.
prof. dr hab. n. med. Joanna Pera Oddział Kliniczny Neurologii Szpital Uniwersytecki w Krakowie	Omavexolonum jest jedynym lekiem swoistym dla leczenia chorych z ataksją Friedreicha	-	-	-

RDTL – Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych

W tabeli poniżej przedstawiono opinie przedstawicieli organizacji pacjenckich.

Tabela 11. Opinie przedstawicieli organizacji pacjenckich

Pytanie	Lidia Nowicka-Comber Prezes Fundacji na rzecz osób chorych na ataksję Friedreicha	Robert Prosiński Przewodniczący Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych
Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	Ataksja - utrata stabilności ruchowej, brak koordynacji, zaburzenia równowagi skutkujące upadkami i urazami, drżenie ciała w tym rąk i głowy, bardzo silnie obniżona sprawność kończyn górnych i dolnych, cukrzyca, ból związany z deformacjami ortopedycznymi (skolioza stopy wydrążona), bóle neuropatyczne, zagrożenie kryzysem kardiologicznym (związany z przerostem lewej komory serca), pogorszenie wzroku i słuchu (aż po ich utratę) utrata umiejętności przetykania i normalnego przyjmowania pokarmów, pogorszenie mowy aż do jej utraty radykalne obniżenie stanu psychicznego. Powyżej wymienione objawy skutkują coraz to większą niezdolnością chorego do samodzielnego funkcjonowania; pacjent staje się zależny, choroba zdecydowanie ogranicza osobiste i społeczne funkcjonowanie chorego.	Najbardziej dotkliwe objawy to problemy z mobilnością; problemy z równowagą, trudności w chodzeniu. U niektórych pacjentów obserwowana jest utrata mobilności, wymagająca korzystania z pomocy osób trzecich lub chodzika, a następnie z wózka inwalidzkiego. Dość znaczącym objawem choroby, który utrudnia codzienne funkcjonowanie i prowadzi do nieprzyjemnych sytuacji jest niewyraźna mowa, przez którą pacjenci są postrzegani jako osoby nietrzeźwe.
Problemy związane ze stosowaniem	Poza lekiem omaveloxolone nie jest zaaprobowana żadna terapia dedykowana chorym na ataksję	Obecnie nie ma szerokiego dostępu do leczenia dedykowanego i zarejestrowanego w leczeniu ataksji

³ (Lynch, Ann Neurol, 2021; 89:212-225; Lynch, Mov Disord. 2023, 38:313-320; Lynch, Ann Clin Transl Neurol, 2024, 11:4-16)

Pytanie	Lidia Nowicka-Comber Prezes Fundacji na rzecz osób chorych na ataksję Friedreicha	Robert Prosiński Przewodniczący Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych
aktualnie dostępnych opcji leczenia	<p><i>Friedreicha. Omaveloxolone jest jedynym pierwszym zarejestrowanym lekiem w tym wskazaniu.</i></p> <p><i>Na chwilę obecną nie podlega w Polsce refundacji.</i></p> <p><i>Aktualnie leczenie lekiem Omaveloxolone w Polsce dostępne jest tylko w ramach procedury RDTL:</i></p> <p><i>Zgoda na leczenie wydawana jest na okres trzech miesięcy z możliwością składania kolejnego wniosku przez lekarza. Lek zarejestrowany jest dla pacjentów od 16 roku życia (ograniczenie wiekowe), ewentualną zgodą Komisji Bioetycznej w przypadku pacjenta młodszego.</i></p> <p><i>Występuje zjawisko niejednorodnej dostępności leku w RDTL z uwagi na m.in. zróżnicowane możliwości finansowe poszczególnych ośrodków.</i></p>	<p><i>Friedreicha, czyli omaweloxolonu. Niektórzy chorzy uzyskali leczenie w ramach RDTL. Jednak ze względu na brak jakiegokolwiek innej opcji leczenia zasadne jest jak najszybsze udostępnienie tego leczenia dla każdego pacjenta z ataksją Friedreicha.</i></p>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<p><i>Skuteczność leku została potwierdzona w każdej grupie pacjentów w badaniach nad lekiem.</i></p>	<p><i>Nie widzimy takiej grupy chorych. W ramach badania rejestracyjnego MOXIe oceniano skuteczność leku w podgrupach i w każdej grupie leczenie wykazało skuteczność. Poza tym ważne jest podkreślenie faktu, że leczenie omaweloxolonem jest jedynym dedykowanym dla chorych z ataksją Friedreicha.</i></p>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<p><i>Skuteczność leku została potwierdzona w każdej grupie pacjentów w badaniach nad lekiem.</i></p>	<p><i>Nie ma takiej grupy pacjentów. Każde spowolnienie progresji choroby będzie korzystne dla pacjenta. Choroba ta wpływa w bardzo dużym stopniu na funkcjonowanie chorych i dzięki np.: spowolnieniu utraty mobilności chory może dłużej aktywnie uczestniczyć w życiu społecznym th.: dzieci – chodzić do szkoły, starsi – prowadzić aktywne życie zawodowe i rodzinne.</i></p>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Refundacja leku, by stał się on dostępny wszystkim chorym na ataksję Friedreicha.</i> • <i>Utworzenie Ośrodków Eksperymentalnych Chorób Rzadkich.</i> • <i>Włączenie chorych w projekt Karty Pacjenta z Chorobą Rzadką.</i> • <i>Dostęp do leczenia i monitorowania przebiegu procesu leczenia w pobliżu miejsca zamieszkania pacjenta, (niwelowanie nierówności pod względem dostępności do opieki, warunkowanej miejscem zamieszkania).</i> • <i>Kształcenie kadr medycznych kompetentnych w zakresie choroby (lekarzy, pielęgniarek, fizjoterapeutów, ratowników medycznych, psychologów).</i> • <i>Budowanie świadomości lekarzy neurologów co do istniejących możliwości skrócenia procesu diagnozowania (np. na badania genetyczne może skierować pacjenta lekarz neurolog, bez kolejnego ogniwa - czyli- genetyka).</i> 	<p><i>Stworzenie ośrodków zapewniających kompleksową opiekę wszystkich kluczowych specjalistów m.in. neurologa, psychologa, kardiologa, rehabilitanta, diabetologa, dietetyka. Zgodnie raportem Krajowego Forum Orphan z 2024 r. ważne jest zapewnienie holistycznej opieki, asystentury osobistej osoby z niepełnosprawnością także w mniejszych miastach oraz bezpłatny dostęp do badań genetycznych, a w szczególności szybki dostęp do diagnostyki, gdyż jak w każdej chorobie neurologicznej czas ma kluczowe znaczenie. Czym wcześniej chory zostanie zdiagnozowany, tym wcześniej będzie mógł być leczony oraz będzie miał szansę na zachowanie jak najdłuższej sprawności.</i></p>
Aspekty choroby, w których pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii	<p><i>Pacjenci z ataksją Friedreicha oczekują spowolnienia postępu tej wyniszczającej choroby neurodegeneracyjnej i możliwości zachowania większej sprawności i samodzielności, a także przedłużenia okresu życia.</i></p> <p><i>Pacjenci oczekują poprawy w zakresie zachowania możliwości samodzielnego funkcjonowania; w obrębie poruszania się (w tym w podstawowych czynnościach dnia codziennego takich jak samoobsługa, pisanie, jedzenie, przemieszczanie się w obrębie domu i w przestrzeni publicznej). Oczekują bardziej stabilnego chodu, poprawy sprawności kończyn górnych dolnych, złagodzenia zaburzeń równowagi ciała i koordynacji ruchowej (tym sposobem</i></p>	<p><i>W szczególności zależy nam, aby pacjent był jak najdłużej mobilny i samodzielny. Zatem pacjenci oczekują spowolnienia procesu utraty sprawności i samodzielności.</i></p>

Pytanie	Lidia Nowicka-Comber Prezes Fundacji na rzecz osób chorych na ataksję Friedreicha	Robert Prosiński Przewodniczący Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych
	<i>ograniczenia zagrożenia urazami ortopedycznymi, wycofaniem z życia społecznego), oddalenia perspektywy konieczności poruszania się na wózku inwalidzkim, oczekują ograniczenia drżenia ciała, poprawy zdolności przełykania, poprawy artykulacji.</i>	
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	Brak	Ograniczony dostęp do terapii, obecnie jedynie RDTL. Liczymy na dostęp szeroki w ramach programu lekowego, który również zapewni chorym pełną opiekę.
Inne uwagi	<p><i>Lek jest aktualnie jedyną szansą na poprawę stanu zdrowia osób chorych. Daje podpartą pozytywnymi wynikami badań naukowych nad lekiem nadzieję na spowolnienie rozwoju choroby, co pozwoli chorym dłużej zachować niezależność w codziennym życiu i wspomóc ich w walce, którą codziennie podejmują o to, by mogli pomimo trudności i konieczności rezygnacji z wielu planów (lub przynajmniej ich modyfikacji), osiągać swoje życiowe cele, takie jak założenie rodziny, ukończenie danego szczebla edukacji, realizowanie potencjału zawodowego.</i></p> <p><i>Osoby z ataksją Friedreicha zachowują pełnię sprawności intelektualnej; doświadczanie procesu utraty sprawności, lęk przed chorobą i przedwczesną śmiercią sprawiają, że przeżywają one szczególnie poważne cierpienia wewnętrzne (psychiczne, duchowe). Ich udziałem jest często niezrozumienie społeczne (brak równowagi ciała i trudności z mową kojarzone są błędnie z działaniem narkotyków czy alkoholu). Poprawa stanu fizycznego osoby cierpiącej na ataksję jest drogą do wzmocnienia jej psychiki i większego otwarcia na kontakty społeczne.</i></p> <p><i>Zahamowanie procesu utraty sprawności fizycznej w bezpośredni sposób pozostanie chorego w obrębie życia na wielu płaszczyznach (rodzinnej, aktywności społecznej, towarzyskiej, fizycznej, intelektualnej) i chroni przed izolacją, samotnością, a także samoizolacją.</i></p> <p><i>Mamy nadzieję, że lek pozwoli na dłużej pozostać z bliskimi i przeżywać życie w mniejszym cierpieniu, a opiekunom chorego umożliwi kontynuację, lub powrót do aktywności zawodowej i zarobkowej.</i></p> <p><i>Dobry i korzystny z punktu widzenia chorych, zwłaszcza tych w bardziej zaawansowanym stadium jest ambulatoryjny tryb przyjmowania leku i bardzo istotna jest możliwość przyjęcia go w postaci półpłynnej (z sokiem, musem jabłkowym). Postać leku nie eliminuje tych, którzy mają trudności z przełykaniem.</i></p>	Brak uwag

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. we wskazaniu ataksja Friedreicha obecnie nie jest refundowana żadna technologia lekowa.

Wnioskowany lek Skyclarys (omaweloksolon) jest dostępny dla pacjentów w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla omaweloksolonu wskazał placebo dodane do leczenia standardowego (SoC). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Placebo dodane do leczenia standardowego (SoC)	<p>(...) Analiza wytycznych, dotyczących leczenia ataksji Friedreicha wykazała, że aktualnie stosowana jest jedynie terapia objawowa.</p> <p>(...) Biorąc pod uwagę przytoczone powyżej argumenty oraz fakt, że omaweloksolon jest dotychczas jedynym dostępnym i zaakceptowanym zarówno przez EMA, jak i FDA lekiem dedykowanym ataksji Friedreicha oraz to, że jego mechanizm działania pozwala na spowalnianie progresji choroby 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.</p>	<p>Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zasadny.</p> <p>Komentarz pod tabelą.</p>

Eksperti ankietowani przez AOTMiT również zwracają uwagę na dostępność jedynie leczenia objawowego. Zgodnie wskazują, że obecnie jedynym zarejestrowanym lekiem dedykowanym ataksji Friedreicha jest omaweloksolon.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii omaweloksolonem (Skyclarys) w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli i młodzież od 16 roku życia z ataksją Friedreicha	Badania przeprowadzone w populacji zdrowych ochotników.	-
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	<p><u>Ocena skuteczności:</u></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><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></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 	Badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych.	-
Typ badań	<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. 	<ul style="list-style-type: none"> 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 odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, brak publikacji pełnotekstowej. brak cech przeglądu systematycznego (m.in. brak informacji o przeszukiwanych bazach danych albo przeszukiwanie co najwyżej 1 bazy danych). 	-
Inne kryteria	-	-	-

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 – leczenie standardowe (ang. standard of care); T25-FW – test chodu na dystans 25 stóp (ang. 25-foot walk test)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano przeszukania baz: Medline przez PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination.

Dodatkowo przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych m.in.: 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) i AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group).

W procesie wyszukiwania wykorzystano również z: bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarek internetowych, rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 03.06.2024 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i populacji docelowej w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 27.01.2025 r. W wyniku wyszukiwań własnych odnaleziono przegląd systematyczny Umrao 2024.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją MOXIE, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo omaweloksolonu (OMAW) z placebo (PLC) w populacji pacjentów z ataksją Friedreicha.

Do analizy włączono również publikację Lynch 2024 (badanie cross-over) przedstawiającą wyniki porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa omaweloksolonu z przedłużonego okresu obserwacji badania MOXIE (OLE) z badaniem dotyczącym naturalnego przebiegu choroby (FACOMS⁴) oraz przegląd systematyczny Jain 2022.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badania MOXIE.

Tabela 14. Skrótowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>MOXIE⁴</p> <p>Lynch 2019, Lynch 2022, Zaoui 2020, NCT02255435, materiały wnioskodawcy</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Reata Pharmaceutical (Biogen)</p>	<p>Wieloośrodkowe (11 ośrodków w USA, UK, Australii, Austrii, Włoszech), podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne fazy II.</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>Okres trwania badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 52 tyg. (48 tyg. leczenia + 4 tyg. obserwacji) - przedłużony okres obserwacji (ang. open-label extension, OLE), wynoszący od 144 do 168 tyg., maksymalnie do dnia 24 marca 2022 r. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <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 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana mFARS w 48. tygodniu terapii w odniesieniu do stanu wyjściowego; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogólna ocena zmiany w opinii pacjenta (ang. Patient Global Impression of Change, PGIC); • ogólna ocena zmiany w opinii klinicysty (ang. Clinician Global Impression of Change, CGIC); • test chodu na dystansie 25 stóp T25-FW (ang. timed 25-foot walk test);

⁴⁴ wieloośrodkowe 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. Badanie FA-COMS prowadzone jest od 2003 r. i obejmuje ponad 1250 osób.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Interwencja</u></p> <ul style="list-style-type: none"> omaweloksolon (OMAW) – 150 mg 1 raz dziennie; placebo raz dziennie. <p><u>Przedłużona faza badania (OLE):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Omaweloksolon-omaweloksolon (OMAW-OMAW) – chorzy, którzy zostali przydzieleni do grupy omaweloksolonu w badaniu MOXle i kontynuowali przyjmowanie omaweloksolonu w badaniu OLE placebo-omaweloksolon (PLA-OMAW) pacjenci, którzy zostali zrandomizowani do grupy placebo w badaniu MOXle, a w następującym po nim badaniu OLE przyjmowali omaweloksolon <p><u>Analiza wyników*:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> FAS (ang. full analysis set) – obejmująca chorych poddanych randomizacji bez stopy wydrążonej (łac. pes cavus), u których dostępna była co najmniej 1 ocena następująca po badaniu przesiewowym; ARP (ang. all randomized patients) – zdefiniowana jako wszyscy chorzy zrandomizowani niezależnie od stopy wydrążonej (łac. pes cavus). <p>Stratyfikacja została przeprowadzona względem populacji pes cavus.</p>	<p>rowerze stacjonarnym (ang. recumbent stationary bicycle).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> niewystarczająco kontrolowana cukrzyca; wartość peptydu natriuretycznego typu B >200 pg/ml klinicznie istotna choroba serca (z wyjątkiem łagodnej do umiarkowanej kardiomiopatii związanej z FA); aktywna infekcja; istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych; inne schorzenia zakłócające wyniki badania. <p><u>Liczba pacjentów (populacja ogólna):</u> N=103</p> <p><u>Pacjenci ARP:</u> OMAW, N=51 PLC, N=52</p> <p><u>Pacjenci FAS:</u> OMAW: N=40 PLC: N=42</p> <p><u>Liczba pacjentów w przedłużonej fazie badania (OLE) N=149:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza skuteczności: 73 pacjentów z części 2. badania MOXIE 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 (do analizy bezpieczeństwa zostało również włączonych 57 pacjentów z części 1. badania MOXIE) <p><u>Mediana wieku ARP:</u> OMAW: 22,0 PLC: 21,0</p> <p><u>Mediana wieku FAS:</u> OMAW: 23,0 PLC: 21,0</p> <p><u>Czas trwania choroby, średnia (SD):</u> <u>Pacjenci ARP:</u> OMAW: 4,7 (3,8) PLC: 4,4 (4,4)</p>	<ul style="list-style-type: none"> test 9 dołkowy (ang. 9-hole peg test, 9-HPT), częstość upadków; praca maksymalna w teście wysiłkowym; ocena wykonywania czynności życia codziennego – test zwalidowany dla ataksji Friedreicha (ang. Friedreich's Ataxia - validated Activities of Daily Living, FA-ADL).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Pacjenci FAS:</u> OMAW: 4,8 (4,0) PLC: 4,7 (4,7) <u>Rasa kaukaska, n (%)</u> <u>Pacjenci FAS:</u> OMAW: 40 (100) PLC: 40 (95,2) <u>Pacjenci ARP:</u> OMAW:50 (98) PLC: (96,2) <u>Niezdolność do chodzenia, n (%)</u> OMAW: 5 (9,8%) PLC: 3 (5,8%) Kardiomiopatia n (%) OMAW:25 (49,0%) PLC: 15 (28,8%) Skolioza, n (%): OMAW: 39 (76,5%) PLC: 37 (71,2%)</p>	

^ 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.

* Analiza wyników – faza przedłużona (OLE): Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji FAS, zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci poddani randomizacji w badaniu MOXle oraz bez stopy wydrążonej (fac. pes cavus). Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano również w 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 następnym 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.

mFARS – zmodyfikowana skala oceny ataksji Friedreicha (ang. modified Friedreich’s Ataxia Rating Scale)

W poniższej tabeli zamieszczono definicje punktów końcowych z badania MOXIE (źródło: AKL wnioskodawcy).

Tabela 15. Definicje punktów końcowych w badaniu MOXIE, źródło: AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	Definicja
Zmiana w skali mFARS	<p>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. 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 badania przyjęli, że zmiana wyniku mFARS w odniesieniu do wartości wyjściowej: ≤-1,9 pkt oznaczała spowolnienie progresji choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> • >-1,9 i <1,9 pkt oznaczała stabilną progresję choroby; • ≥1,9 pkt oznaczała postępującą progresję choroby. <p>Zgodnie z interpretacją wnioskodawcy: 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.</p> <p>W literaturze nie odnaleziono informacji o zmianie istotnej klinicznie.</p>
PGIC	<p>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”. W badaniu MOXle wynik PGIC <4 świadczył o poprawie stanu zdrowia, w</p>

Punkt końcowy	Definicja
	<p>przypadku wyniku PGIC równego 4 uznawano stan zdrowia za stabilny, a kiedy wynik PGIC był >4 mówiono o pogorszeniu stanu zdrowia.</p> <p>Wnioskodawca uznał zmianę istotną klinicznie o: 1 pkt.</p> <p>W literaturze nie odnaleziono informacji o zmianie istotnej klinicznie.</p>
CGIC	<p>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 przeprowadzana jest przez lekarza. Analogicznie jak w przypadku PGIC.</p> <p>Wnioskodawca uznał, że uzyskanie wyniku 1 pkt oznacza bardzo dużą poprawę stanu zdrowia, a 7 pkt bardzo duże pogorszenie stanu zdrowia. Wnioskodawca uznał tym samym zmianę istotną klinicznie o: 1 pkt.</p> <p>W literaturze nie odnaleziono informacji o zmianie istotnej klinicznie.</p>
9-HPT*	<p>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.</p> <p>Wnioskodawca wskazuje, że wielkość zmiany omawianego parametru nie jest stała, a zależna od choroby i stanu klinicznego pacjenta.</p> <p>W literaturze nie odnaleziono informacji o zmianie istotnej klinicznie.</p>
T25-FW*	<p>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.</p> <p>Wnioskodawca wskazuje, że wielkość zmiany omawianego parametru nie jest stała, a zależna od choroby i stanu klinicznego pacjenta.</p> <p>W literaturze nie odnaleziono informacji o zmianie istotnej klinicznie.</p>
FA-ADL	<p>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) połykanie, (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.</p> <p>Im wyższy wynik FA-ADL, tym cięższy jest przebieg choroby. W badaniu MOXIE: zmiana wyniku FA-ADL w stosunku do wartości wyjściowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\leq -0,4$ – oznaczała poprawę jakości życia; • $> -0,4$ i $< 0,4$ – oznaczała stabilną jakość życia; • $\geq 0,4$ – oznaczała pogorszenie jakości życia. <p>Wnioskodawca zakłada, że zmiana wyniku FA-ADL o $\pm 0,4$ pkt jest zmianą istotną klinicznie.</p> <p>W literaturze nie odnaleziono informacji o zmianie istotnej klinicznie.</p>

* Zgodnie z AKL Wnioskodawcy: 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 $\geq 20\%$.

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); T25-FW – test chodu na dystans 25 stóp (ang. 25-foot walk test)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę ryzyka błędu systematycznego badania MOXIE przeprowadzono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w każdej z 5 domen.

Tabela 16. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu RUBY wg Cochrane

Domena	Ocena ryzyka (MOXIE)
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie

Domena	Ocena ryzyka (MOXIE)
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie

Wnioskodawca przeprowadził również ocenę badania MOXIE przy pomocy skali Jadada. Oceniono opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Wnioskodawca ocenił badanie MOXIE na 5/5 pkt. w skali Jadada.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Do ograniczeń badania MOXIE, 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 chorym czas dostępu leku (aktualnie jedyne 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).

Komentarz analityków AOTMiT: Analitycy Agencji zgadzają się z ograniczeniem wskazanym przez wnioskodawcę. Znaczącym ograniczeniem jest brak dowodów naukowych w populacji pacjentów z ciężką postacią choroby, tym samym nie można przewidzieć efektu leczenia omaweloksolonem w tej grupie pacjentów. Problem ten podkreśliła też prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak w opinii przesłanej do Agencji: „Nie jest znany wpływ terapii na chorych z bardzo zaawansowanymi objawami choroby (do badania klinicznego włączano chorych do 80 pkt w skali mFARS), a także niestabilną cukrzycą i chorobą serca. Nie jest zatem znany efekt leczenia w tych subpopulacjach.”

- Zgodnie ze skalą Jadad, badanie MOXIE charakteryzowało się wysoką jakością i uzyskało maksymalną liczbę punktów (5 pkt). Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka badania MOXIE charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen. Autorzy badania MOXIE nadmieniają, że w celu zminimalizowania ryzyka potencjalnego zafałszowania 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 odślepienia ze strony jego uczestników.
- W przypadku przedłużonej obserwacji, dotyczącej badania MOXIE, 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 uwzględniał długości powtórzeń GAA w genie FXN oraz obecności stopy wydrążonej.

Komentarz analityków AOTMiT: W przedłużonej fazie badania MOXIE (OLE) ocenie mFARS zostało poddanych 136 pacjentów (włączeni do analizy PMC – ang. propensity matched comparison). Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 2,76 roku. Z badania FACOMS do analizy PMC wybrano 136 chorych odpowiednio

dopasowanych m.in. pod względem charakterystyki wyjściowej i czasu trwania leczenia do 136 chorych z badania MOXIE. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 2,92 roku. Analizy porównawcze prowadzono odpowiednio dopasowując chorych z badania FACOMS do populacji OMAW-OMAW (N=41) i PLA-OMAW (N=95) z przedłużonej fazy badania MOXIE (OLE).

Zgodnie z opinią autorów porównania w analizowanych populacjach nie wykazały istotnych różnic w charakterystykach wykorzystywanych jako zmienne towarzyszące do dopasowania. Różnice w innych cechach wyjściowych nie zostały uznane za znaczące klinicznie, a znaczące różnice były rzadko obserwowane w zakresie wzrostu, masy ciała i wybranych ocen parametrów życiowych.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Należy podkreślić trudność w interpretacji wyników poszczególnych skal w kontekście istotnych klinicznie zmian. Istotność kliniczna zmian poszczególnych testów przeprowadzonych w ramach oceny skuteczności została określona przez autorów badania MOXIE (skala mFARS, PGIC i CGIC) i wnioskodawcę na podstawie m.in. wyników badań przeprowadzonych w populacji chorych ze stwardnieniem rozsianym (interpretacja wyników testów 9-HPT i T25-FW) i chorobą Parkinsona (test dot. zmiany częstości upadków). Trudności w interpretacji istotności klinicznej wyników podkreślili również eksperci ankietowani przez AOTMiT oraz niemiecka agencja G-BA w raporcie refundacyjnym dot. leku Skyclarys. W stanowisku G-BA podkreślono, że próg istotności wybrany dla oceny odpowiedzi nie może być interpretowany na podstawie literatury i nie odpowiada progowi istotności 15% zakresu skali uznawanego za odpowiedni do oceny korzyści. Tym samym wyniki testów i kwestionariuszy użytych do oceny w drugorzędowych punktach końcowych należy interpretować z ostrożnością. Ponadto skale wykorzystane w badaniu MOXIE nie mają określonych w literaturze zmian istotnych klinicznie.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Innym ograniczeniem badania MOXIE może być fakt, iż większość chorych uczestniczących w badaniu nie miało 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 MOXIE, 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.*

Komentarz analityków AOTMiT: Należy zauważyć, że do badania MOXIE włączano pacjentów z wynikiem w skali mFARS=20-80 oraz takich, którzy ukończyli tekst maksymalnego wysiłku na poziomym rowerze stacjonarnym (ang. recumbent stationary bicycle) z wykluczeniem chorych z klinicznie istotną chorobą serca (z wyjątkiem łagodnej do umiarkowanej kardiomiopatii związanej z FA). W badaniu wzięli udział chorzy z chorobą trwającą średnio 5 lat, a więc chorzy o średnio zaawansowanym stadium choroby. Natomiast w projekcie programu lekowego dla leku Skyclarys nie określono w kryteriach włączenia wyjściowego wyniku mFARS, tym samym do PL będą kwalifikować się pacjenci o każdym stopniu zaawansowania choroby.

Do kwestii braku w kryteriach włączenia do PL wyjściowego wyniku mFARS odniosły się również ekspertki ankietowane przez AOTMiT oraz wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy. Wszystkie ankietowane ekspertki (prof. Justyna Paprocka, prof. Anna Potulska-Chromik, prof. Joanna Pera, dr Anna Sobańska) uważają, że nie należy określać w kryteriach włączenia do programu wyjściowego wyniku mFARS, jedynie prof. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak jest zdania, że dolna granica mFARS jest niepotrzebna, natomiast problemem pozostaje granica górna, gdyż w tej populacji pacjentów o wynikach ich leczenia niewiele wiadomo. Szczegółowe omówienie stanowisk ekspertów w tej kwestii znajduje się w rozdz. 7 Uwagi do programu lekowego. W opinii Wnioskodawcy m.in. [REDACTED]

[REDACTED], Ponadto Wnioskodawca podkreśla fakt, iż treść programu była konsultowana z ekspertami klinicznymi.

- W kontekście całej analizy ograniczenie może stanowić również fakt, że nie jest możliwe wyznaczenie klinicznie istotnej różnicy dotyczącej zmiany pierwszorzędnego 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).

Komentarz analityków AOTMiT:

Problem z definicją klinicznie istotnej zmiany w skali mFARS zauważyli także eksperci kliniczni ankietowani przez AOTMiT.

Prof. dr hab. Justyna Paprocka – KK w dziedzinie neurologii dziecięcej zaznaczyła, że: „Zmiana w skali mFARS może być bardzo różna, natomiast najważniejszą determinantą pozostaje wiek pacjenta w chwili postawienia diagnozy. W przypadku pacjentów zdiagnozowanych przed 16 rokiem życia progresja choroby może być szybsza i wynosić ponad 8 punktów w skali mFARS, dla pacjentów po 40 roku życia ponad 2 punkty w skali mFARS. (...) Ilościowe minimalne określenie klinicznie istotnej różnicy w skali mFARS jest trudne z uwagi na heterogenność choroby oraz indywidualny sposób oceny leczenia”. Podobnego zdania jest dr hab. n. med. Anna Potulska-Chromik, która zaznaczyła, że u chorych z cięższą postacią i wcześniejszym początkiem choroby progresja może oznaczać 8 pkt. w skali rocznej, u chorych z początkiem po 40 r.ż. około 2-4 punktów w skali roku, wtedy przebieg choroby jest mniej dynamiczny. Według prof. dr hab. n. med. Katarzyny Kotulskiej-Jóźwiak zmiana o 1 punkt jest zmianą zauważalną. Z kolei prof. dr hab. n. med. Joanna Pera uważa, że brak skuteczności leczenia powinien być raczej definiowany jako pogorszenie o więcej niż 3 punkty średnio rocznie w dwóch kolejnych ocenach rocznych.

Należy także zauważyć, że jednym z kryteriów wyłączających z udziału w programie lekowym jest „brak skuteczności terapii definiowany jako pogorszenie o więcej niż 2 punkty średnio rocznie w skali mFARS potwierdzone w dwóch kolejnych ocenach rocznych”. Prof. Justyna Paprocka uważa, że wskaźniki progresji choroby mogą znacząco różnić się pomiędzy danymi kohortami wiekowymi. Młodszy wiek w momencie rozpoznania choroby/ pojawienia się pierwszych objawów jest predyktorem szybszej progresji. W 2. roku średnia zmiana w mFARS u pacjentów z wyjściowym wiekiem poniżej 16 roku życia wynosiła 8,19+/-9,6, podczas gdy w kohorcie z wyjściowym wiekiem w chwili diagnozy >40 r.ż. zmiana wynosiła 2,02+/-7,09 punkty. Biorąc pod uwagę powyższe- zapis w programie lekowym mówiący o braku skuteczności terapii w przypadku pogorszenia o więcej niż dwa punkty w skali mFARS rocznie byłby krzywdzący dla pacjentów poniżej 16 roku życia. W grupie dzieci ze zdiagnozowaną ataksją Friedreicha można spodziewać się bardzo szybkiej progresji choroby, większej aniżeli u pacjentów dorosłych. Rozwiązaniem problemu mogłaby być zmiana informacji dotyczącej braku skuteczności terapii na znaczną progresję choroby, pomimo podjętego leczenia względem przebiegu naturalnego choroby, odpowiednio zdefiniowaną przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia chorych na ataksję Friedreicha. Analogiczne stanowisko przedstawiła dr hab. n. med. Anna Potulska-Chromik (patrz: Tabela 41).

Z kolei wg prof. Katarzyny Kotulskiej-Jóźwiak kryterium to wydaje się być uzasadnione.

Natomiast prof. Joanna Pera uważa, że brak skuteczności leczenia powinien być raczej definiowany jako pogorszenie o więcej niż 3 punkty średnio rocznie w dwóch kolejnych ocenach rocznych. Brak danych długoterminowych pozwalających na określenie rzeczywistego braku skuteczności leczenia w przypadku stosowania omaveloxolonum. Ponadto prof. Joanna Pera jest zdania, że skalą zalecaną do oceny chorych z ataksją (niezależnie od rodzaju ataksji) przez Europejską Sieć Referencyjną ds. Rzadkich Chorób Neurologicznych (ERN-RND) jest SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) (...) - to narzędzie powinno być wykorzystane do monitorowania leczenia.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Jednym z kryterium wykluczenia w badaniu MOXIE była wartość peptydu natriuretycznego typu B określona jako >200 pg/ml. W treści proponowanego programu lekowego stężenie peptydu natriuretycznego typu B (BNP lub NT-pro-BNP) nie jest określone, natomiast przeprowadzenie takiego badania jest konieczne do wykonania przed kwalifikacją do leczenia omaweloxolonem w ramach PL. Eksperci kliniczni ankietowani przez AOTMiT nie odnieśli się do kwestii badania BNP lub NT-pro-BNP.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki z badania MOXIE

Zmiana wyniku w skali mFARS

W 48. tygodniu badania w grupie pacjentów stosujących omaweloksolon więcej chorych doświadczyło poprawy wyniku mFARS (zdef. jako zmianę od wartości wyjściowej: $\leq -1,9$ pkt) w porównaniu z placebo (47% vs 27%), wynik nie osiągnął jednak istotności statystycznej.

Natomiast u istotnie statystycznie mniejszego odsetka pacjentów w grupie omaweloksolonu odnotowano pogorszenie wyniku w skali mFARS, zdef. jako zmianę od wartości wyjściowej $\geq 1,9$ (21% vs 44%).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – zmiana wyniku w skali mFARS, badanie MOXIE, okres trwania leczenia 48 tyg. źródło: AKL wnioskodawcy

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

* poprawę wyniku definiowano jako zmianę od wartości wyjściowej: $\leq -1,9$ pkt; pogorszenie definiowano jako zmianę od wartości wyjściowej $\geq 1,9$.

CI – przedział ufności (ang. confidence interval); mFARS – zmodyfikowana skala oceny ataksji Friedreicha (ang. modified Friedreich's Ataxia Rating Scale); na – nie dotyczy (ang. not applicable); ns – brak istotności statystycznej (ang. non-significant); NNT – liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed treat); OMAW – omaweloksolon; OR – iloraz szans (ang. odds ratio); p – poziom istotności statystycznej; PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

Zmiana wyniku w skali mFARS w 48 tyg. vs baseline w zależności od subpopulacji

W badaniu MOXIE wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść omaweloksolonu w porównaniu do placebo w zakresie zmiany wartości w skali mFARS dla obu subpopulacji:

- ARP (wszyscy randomizowani chorzy, niezależnie od obecności stopy wydrążonej);
- FAS (pełna populacja, chorzy bez stopy wydrążonej).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18 Wyniki analizy skuteczności – zmiana wyniku w skali mFARS w 48 tyg. vs baseline w zależności od subpopulacji, badanie MOXIE, okres trwania leczenia 48 tyg. źródło: AKL wnioskodawcy

Zmiana w skali mFARS		OMAW		PLC		Średnia różnica OMAW vs PLC SEM) [95%CI] lub Wynik OMAW/Wynik PLC	N
Populacja	Parametr	Wynik	N	Wynik	N		
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
Populacja ARP	średnia (SEM) [95%CI], pkt	-	-	-	-	-1,93 (0,90) [-3,7; -0,15], p=0,034	103

ARP – wszyscy randomizowani chorzy, niezależnie od obecności stopy wydrążonej; CI – przedział ufności (ang. confidence interval); FAS – pełna populacja, chorzy bez stopy wydrążonej; mFARS – zmodyfikowana skala oceny ataksji Friedreicha (ang. modified Friedreich's Ataxia Rating Scale); OMAW – omaweloksolon; PLC – placebo

Poszczególne subpopulacje FAS

W badaniu MOXle wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść omaweloksolonu w porównaniu do placebo w zakresie zmiany wyniku w skali mFARS w subpopulacjach pacjentów uwzględniających: kardiomiopatię w wywiadzie / chorych z dostępnymi danymi na temat dł. powtórzeń GAA1 / chorych z kardiomiopatią w wywiadzie oraz dostępnymi danymi na temat dł. powtórzeń GAA1 / długością powtórzeń GAA1 ≥ 675 / chorych poruszających się samodzielnie.

Nie odnotowano IS różnic w zakresie zmiany wyniku w skali mFARS w przypadku subpopulacji uwzględniających: pacjentów dorosłych / subpopulację dzieci / długość powtórzeń GAA1 < 675 / chorych niezdolnych do samodzielnego poruszania się.

Tabela 19 Wyniki analizy skuteczności – zmiana wyniku w skali mFARS w 48 tyg. vs base line w zależności od subpopulacji, badanie MOXIE, okres trwania leczenia 48 tyg. źródło: AKL wnioskodawcy

Zmiana w skali mFARS		OMAW		PLC		Średnia różnica OMAW vs PLC SEM) [95%CI] lub Wynik OMAW/Wynik PLC	N
Populacja FAS	Parametr	Wynik	N	Wynik	N		
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
Długość powtórzeń GAA1 ≥ 675	średnia, pkt	-	■	-	■	-4,27 [-6,96; -1,57], p\leq0,01	39
Długość powtórzeń GAA1 < 675	średnia, pkt	-	■	-	■	-1,94 [-5,19; 1,31], p=ns	28
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* n (%)	16 (47)	34	11 (27)	41	1,75	75
	pogorszenie wyniku*, n (%)	7 (21)	34	18 (44)	41	0,47	75

* poprawę wyniku definiowano jako zmianę od wartości wyjściowej: $\leq -1,9$ pkt; pogorszenie definiowano jako zmianę od wartości wyjściowej $\geq 1,9$

bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval); FAS – pełna populacja, chorzy bez stopy wydrążonej; OMAW – omaweloksolon; PLC – placebo

Ogólna ocena zmiany w opinii pacjenta (PGIC)

Zgodnie z oceną PGIC w 48. tygodniu terapii w odniesieniu do stanu wyjściowego, w zakresie poprawy, jak i pogorszenia wyniku nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami.

Szczegóły prezentują poniższe tabele.

Tabela 20 Wyniki analizy skuteczności – zmiana wyniku PGIC, badanie MOXIE, okres trwania leczenia 48 tyg., źródło: AKL wnioskodawcy

Zmiana wyniku PGIC	N	n (%)	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Poprawa wyniku*							
OMAW	34	16 (44)	2,18 [0,84; 5,66]	Ns	0,18 [-0,04; 0,39]	ns	na
PLC	41	11 (27)					
Pogorszenie wyniku*							
OMAW	34	11 (31)	0,62 [0,24; 1,59]	Ns	-0,11 [-0,32; 0,10]	ns	na
PLC	41	17 (42)					

* poprawę wyniku definiowano jako zmianę od wartości wyjściowej: <4 pkt; pogorszenie definiowano jako zmianę od wartości wyjściowej >4 pkt.

CI – przedział ufności (ang. confidence interval); mFARS – zmodyfikowana skala oceny ataksji Friedreicha (ang. modified Friedreich's Ataxia Rating Scale); na – nie dotyczy (ang. not applicable); ns – brak istotności statystycznej (ang. non-significant); NNT – liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed treat); OMAW – omaweloksolon; OR – iloraz szans (ang. odds ratio); p – poziom istotności statystycznej; PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

W grupie chorych przyjmujących omaweloksolon nie odnotowano IS zmiany wyniku PGIC.

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

Tabela 21 Wyniki analizy skuteczności – zmiana wyniku PGIC, badanie MOXIE, okres trwania leczenia 48 tyg., źródło: AKL wnioskodawcy

Zmiana wyniku vs baseline		OMAW		PLC		Średnia zmiana wyniku (SEM) [95%CI]
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*, n (%)	16 (44)	36	11 (27)	41	1,66
	pogorszenie wyniku*, n (%)	11 (31)	36	17 (42)	41	0,74

* poprawę wyniku definiowano jako zmianę od wartości wyjściowej: <4 pkt; pogorszenie definiowano jako zmianę od wartości wyjściowej >4 pkt.

CI – przedział ufności (ang. confidence interval); 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); PLC – placebo; OMAW – omaweloksolon; SEM - błąd standardowy średniej (ang. standard error of the mean)

Pozostałe punkty końcowe

Ogólna ocena zmiany w opinii klinicysty (CGIC)

W 48. tygodniu terapii różnica wyniku w skali CGIC pomiędzy grupami wynosiła -0,13 pkt i nie była istotna statystycznie ($p=ns$). Wynik CGIC w 48. tygodniu terapii był istotnie statystycznie pozytywnie skorelowany z wynikiem mFARS (współczynnik korelacji Pearsona $r=0,44$, $p<0,0001$).

Test 9-dołkowy (9-HPT)

W 48. tyg. obniżenie wyniku w teście 9-HPT odnotowano w obu badanych grupach. 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), natomiast nie odnotowano IS różnicy pomiędzy obiema grupami ($p=ns$).

Test chodu na dystans 25 stóp (T25-FW)

W 48. tyg. obniżenie wyniku w teście T25-FW odnotowano w obu badanych grupach (wyniki IS). Oszacowana średnia różnica pomiędzy grupami w zakresie ocenianego parametru była nieistotna statystycznie ($p=ns$).

Praca maksymalna w teście wysiłkowym

W 48. tyg. w grupie omaweloksolonu odnotowano nieistotny statystycznie wzrost pracy maksymalnej natomiast w grupie pacjentów przyjmujących placebo odnotowano IS wzrost ocenianego parametru. Różnica pomiędzy grupami OMAW vs PLC nie osiągnęła istotności statystycznej (p=ns).

Częstość upadków

Zmiana mediany (min, max) ilości upadków była mniejsza w grupie omaweloksolonu – wynik nie osiągnął IS.

Ocena według zwalidowanego dla FA kwestionariusza oceny aktywności życia codziennego (FA-ADL)

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. Różnica między badanymi grupami była IS (p=0,04) na korzyść OMAW.

Poprawę wyniku testu FA-ADL odnotowywano częściej w grupie pacjentów stosujących omaweloksolon (poprawa wyniku FA-ADL (36% vs 20%) w porównaniu do grupy PLC. Natomiast pogorszenie wyniku testu FA-ADL odnotowywano częściej w grupie pacjentów stosujących placebo vs OMAW (pogorszenie wyniku FA-ADL (47% vs 66%) (brak informacji o IS wyniku, brak wartości parametru p).

Wyniki zagregowane dla mFARS, FA-ADL oraz PGIC

Poprawa wyników w zakresie parametrów mFARS, FA-ADL oraz PGIC występowała częściej w grupie omaweloksolonu w porównaniu z placebo (15% vs 2%). Brak pogorszenia wyników w zakresie parametrów mFARS, FA-ADL oraz PGIC występował u wyższego odsetka pacjentów w grupie przyjmującej omaweloksolon vs PLC (38% vs 17%) (brak informacji o IS wyniku, brak wartości parametru p).

Tabela 22 Wyniki analizy skuteczności – pozostałe punkty końcowe, badanie MOXIE, okres trwania leczenia 48 tyg., źródło: AKL wnioskodawcy

Zmiana wyniku vs baseline		OMAW		PLC		Średnia różnica pomiędzy grupami (SEM), p
Punkt końcowy	Parametr	Wynik	N	Wynik	N	
CGIC	średnia, pkt	3,93	40	4,06	42	-0,13, p=ns
	korelacja mFARS vs CGIC, r	-		-		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		-0,0226 (0,0053), p<0001		0,0058 (0,0078), p=ns
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
Częstość upadków	mediana (min, max)	3,0 (1, 89)		8,5 (0, 131)		0,30 (0,292), p=ns
FA-ADL	średnia (SEM), pkt	-0,17 (0,450), p=ns	36	1,14 (0,42), p=0,009	41	-1,30 (0,629), p=0,042
	korelacja mFARS i FA-ADL, p	-		-		0,0041
	poprawa wyniku*, n (%)	13 (36)		8 (20)		1,85
	pogorszenie wyniku*, n (%)	17 (47)		27 (66)		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)		7 (17)		2,24
mFARS, PGIC, CGIC	korelacja, p	-	-	-	-	0,0124

* poprawę wyniku definiowano jako zmianę od wartości wyjściowej: $\leq -0,4$ pkt; pogorszenie definiowano jako zmianę od wartości wyjściowej $\geq 0,4$ pkt

9-HPT – Test 9 dołkowy (ang. 9-hole peg test); CGIC – ogólna ocena zmiany w opinii klinicysty (ang. Clinician Global Impression of Change); CI – przedział ufności (ang. confidence interval); PLC – placebo; OMAW – omaweloksolon; SEM - błąd standardowy średniej (ang. standard error of the mean); T25-FW – test chodu na dystans 25 stóp (ang. Timed 25-Foot Walk)

Chorzy, którzy nie ukończyli badania / leczenia

W trakcie 52-tygodniowego okresu leczenia udział w badaniu MOXle przerwało IS więcej (12%) pacjentów w grupie omaweloksolonu niż w grupie placebo (2%).

Leczenie przerwało 14% vs 4% chorych odpowiednio w grupie omaweloksolonu i placebo (brak IS) Główną przyczyną przerwania leczenia w obydwu grupach było występowanie zdarzeń niepożądanych (OMAW vs PLA: 8% vs 4%).

Tabela 23 Chorzy, którzy przerwali badanie/leczenie w badaniu MOXle – okres leczenia 52 tyg. źródło: AKL wnioskodawcy

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

CI – przedział ufności (ang. confidence interval); na – nie dotyczy (ang. not applicable); ns – brak istotności statystycznej (ang. non-significant); NNH – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego, niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm); OMAW – omaweloksolon; OR – iloraz szans (ang. odds ratio); p – poziom istotności statystycznej; PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

Wyniki z przedłużonej fazy badania MOXIE – faza otwarta badania (OLE)

Przedłużony okres obserwacji (ang. open-label extension, OLE) wynosił od 144 do 168 tyg., maksymalnie do 24 marca 2022 r.

Test równoważności – zmiana wyniku mFARS

Dla populacji FAS różnica w wyniku mFARS pomiędzy grupami omaweloksolonu i placebo, obserwowana na końcu randomizowanego etapu badania została zachowana na końcu 72. tygodnia przedłużonej fazy badania MOXIE (OLE). Kryteria równoważności dla populacji APR nie zostały spełnione (wynik górnej granicy 90%CI >0).

Szczegóły zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 24 Wyniki analizy skuteczności – ocena równoważności dla zmiany wyniku testu mFARS, przedłużona faza badania MOXIE, źródło: AKL wnioskodawcy

Parametr	MOXle = 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)

Analiza skuteczności (publikacja Lynch 2024, badanie cross-over)

Poniżej przedstawiono dodatkowe informacje dotyczące porównania pośredniego wyników skuteczności i bezpieczeństwa z przedłużonej obserwacji badania MOXIE (OLE) z badaniem dotyczącym naturalnego przebiegu choroby (FACOMS). Badanie FACOMS dotyczyło oceny naturalnego przebiegu ataksji Friedreicha W porównaniu uwzględniono 812 chorych.

Zmiana w skali mFARS

W ramach analizy PMC (Propensity matched comparison) wykazano, że w przebiegu badania MOXIE wynik wzrósł o 3,0 pkt. podczas gdy w badaniu FACOMS wynik mFARS wzrósł o 6,61 pkt (analiza w całej populacji).

Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść omaweloksolonu.

Tabela 25 Analiza skuteczności – zmiana w skali mFARS, MOXIE (OLE) vs FACOMS, badanie Lynch 2024, źródło: AKL wnioskodawcy

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 MOXie (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)

Odnotowano IS różnice pomiędzy wynikami uzyskiwanymi przez pacjentów z badania OLE (cała populacja i chorzy leczeni uprzednio PLC) i FACOMS (naturalny przebieg choroby) w zakresie zmiany wyniku mFARS względem baseline po 1. i 2. roku terapii. Nie odnotowano IS różnic w zakresie zmiany w skali mFARS między pacjentami z badania OLE (pacjenci leczeni od początku OMAW) i FACOMS.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26 Analiza skuteczności – zmiana w skali mFARS w zależności od punktu czasowego, MOXIE (OLE) vs FACOMS, badanie Lynch 2024, źródło: AKL wnioskodawcy

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	
PLC-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	
OMAW-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 MOXie (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)

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane (AEs) – okres obserwacji 52 tyg.

Po okresie obserwacji wynoszącym 52 tyg. u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie omaweloksolonu, w porównaniu z grupą placebo, wystąpiły następujące zdarzenia niepożądane: nudności, ból brzucha, podwyższony poziom AST, podwyższony poziom ALT, podwyższony poziom ALT \geq 3 x ULN.

Nie odnotowano różnic IS w ocenie częstości wystąpienia pozostałych AEs tj.: AEs łącznie, AEs prowadzących do przerwania leczenia, bólu głowy, infekcji górnych dróg oddechowych, przeczosów, wymiotów i biegunki.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27 Analiza bezpieczeństwa, zdarzenia niepożądane (AEs), badanie MOXIE, źródło: AKL wnioskodawcy

Zdarzenie niepożądane	OMAW N=51 n (%)	PLC N=52 n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
AEs łącznie	51 (100)	52 (100)	ne	ne	0,00 [-0,04; 0,04]	ns	na
AEs prowadzące do przerwania leczenia	4 (8)	2 (4)	2,13 [0,37; 12,16]	ns	0,04 [-0,05; 0,13]	ns	na
Poszczególne AEs, które wystąpiły u co najmniej 20% chorych							
Kontuzja	17 (33)	19 (37)	0,87 [0,39; 1,95]	ns	-0,03 [-0,22; 0,15]	ns	na
Ból głowy	19 (37)	13 (25)	1,78 [0,76; 4,15]	ns	0,12 [-0,05; 0,30]	ns	na
Infekcje górnych dróg oddechowych	14 (28)	15 (29)	0,93 [0,40; 2,20]	ns	-0,01 [-0,19; 0,16]	ns	na
Przeczosy	13 (26)	12 (23)	1,14 [0,46; 2,81]	ns	0,02 [-0,14; 0,19]	ns	na
Nudności	17 (33)	7 (14)	3,21 [1,20; 8,62]	0,02	0,20 [0,04; 0,36]	0,01	5 [2; 25]
Wymioty	11 (22)	7 (14)	1,77 [0,63; 5,00]	ns	0,08 [-0,07; 0,23]	ns	na
Biegunka	10 (20)	5 (10)	2,29 [0,72; 7,26]	ns	0,10 [-0,04; 0,24]	ns	na
Ból brzucha	11 (22)	3 (6)	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)	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)	30,28 [3,86; 237,32]	0,001	0,35 [0,22; 0,49]	<0,00001	2 [2; 4]
Podwyższony poziom ALT \geq 3 x ULN	15 (29)	0 (0)	44,59 [2,59; 769,04]	0,009	0,29 [0,17; 0,42]	<0,00001	3 [2; 5]

AEs – zdarzenia niepożądane; CI – przedział ufności (ang. confidence interval); na – nie dotyczy (ang. not applicable); ns – brak istotności statystycznej (ang. non-significant); NNH – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego, niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm); OMAW – omaweloksolon; OR – iloraz szans (ang. odds ratio); p – poziom istotności statystycznej; PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

Po okresie obserwacji wynoszącym 52 tyg. nie odnotowano różnic IS w ocenie częstości wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w obu badanych grupach.

Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

Tabela 28 Analiza bezpieczeństwa, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs), badanie MOXIE, źródło: AKL wnioskodawcy

Zdarzenie niepożądane	OMAW N=51 n (%)	PLC N=52 n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
sAEs łącznie	5 (10)	3 (6)	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)	1,02 [0,06; 16,76]	ns	0,00 [-0,05; 0,05]	ns	na
Anemia	1 (2)	0 (0)	3,12 [0,12; 78,36]	ns	0,02 [-0,03; 0,07]	ns	na
Złamanie w obrębie stawu skokowego	0 (0)	1 (2)	0,33 [0,01; 8,37]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na
Uraz czaszkowo-mózgowy	1 (2)	0 (0)	3,12 [0,12; 78,36]	ns	0,02 [-0,03; 0,07]	ns	na
Schorzenia pęcherzyka żółciowego	0 (0)	1 (2)	0,33 [0,01; 8,37]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na

Zdarzenie niepożądane	OMAW N=51 n (%)	PLC N=52 n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zapalenie krtani	1 (2)	0 (0)	3,12 [0,12; 78,36]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na
Niesercowy ból w klatce piersiowej	1 (2)	0 (0)	3,12 [0,12; 78,36]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na
Kołatanie serca	1 (2)	0 (0)	3,12 [0,12; 78,36]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na
Tachykardia zatokowa	1 (2)	0 (0)	3,12 [0,12; 78,36]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na
Częstoskurcz komorowy	1 (2)	0 (0)	3,12 [0,12; 78,36]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (2)	0 (0)	3,12 [0,12; 78,36]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na

CI – przedział ufności (ang. confidence interval); na – nie dotyczy (ang. not applicable); ns – brak istotności statystycznej (ang. non-significant); NNH – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego, niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm); OMAW – omaweloksolon; OR – iloraz szans (ang. odds ratio); p – poziom istotności statystycznej; PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

Zmiana stężenia eGFR – analiza w podgrupach

Odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie średniej zmiany poziomu eGFR w porównaniu do stanu wyjściowego na korzyść omaweloksonu we wszystkich analizowanych grupach (populacja ARP w obu punktach czasowych tj.: w 48. i 52. tyg. i pediatryczna w 48 tyg.)

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29 Analiza bezpieczeństwa – zmiana stężenia eGFR, badanie MOXIE, źródło: AKL wnioskodawcy, Zaoui 2020

Punkt końcowy	N _{OMAW}	SD względem baseline	N _{PLC}	SD względem baseline	MD [95%CI]	p
Średnia zmiana eGFR w 48. tyg. w populacji ARP, ml/min/1,73 m ² [95%CI]	51	+7,0±10,7 ml/min/1,73 m ²	52	- 4,4±11,0 ml/min/1,73 m ²	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	+0,96 ± 0,8 ml/min/1,73 m ²	52	-4,26 ± 10,9 ml/min/1,73 m ²	5,10 [0,91; 9,29]	0,02
Średnia zmiana eGFR w 48. tyg. w populacji pediatrycznej, ml/min/1,73 m ² [95%CI]	9	+5,56 ± 14,5 ml/min/1,73 m ²	15	-11,3 ± 614,3 ml/min/1,73 m ²	16,80 [4,88; 28,72]	0,006

CI – przedział ufności (ang. confidence interval); eGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate); MD – różnica średnich (ang. mean difference); OMAW – omaweloksolon; PLC – placebo

Wyniki z przedłużonej fazy badania MOXIE – faza otwarta badania (OLE)⁵

W czasie całego okresu obserwacji w badaniu MOXIE nie odnotowano zgonów.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) wystąpiły u 12% pacjentów w grupie OMAW i 8% pacjentów w grupie PLC. Wszystkie z ciężkich zdarzeń niepożądanych zostały uznane przez badaczy za niezwiązane z leczeniem, a ponadto żadne z nich nie skutkowało przerwaniem leczenia.

Zdarzenia niepożądane (AEs) wystąpiły u 93% pacjentów stosujących OMAW i 97% stosujących PLC. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów stosujących OMAW należały: infekcja górnych dróg oddechowych (23%) i infekcja koronawirusem (19%) natomiast w grupie pacjentów stosujących PLC najczęściej występowały: podwyższony poziom ALT (23%), infekcja koronawirusem (19%) i ból głowy (19%).

Tabela 30 Analiza bezpieczeństwa – faza przedłużona badania MOXIE (OLE), źródło: AKL wnioskodawcy

Zdarzenie niepożądane	OMAW-OMAW (N=43)	PLA-OMAW (N=106)
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs), 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)

⁵ Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji ARP tj. populacji obejmującej wszystkich chorych poddanych randomizacji w badaniu MOXIE (w obydwu badaniach z cyklu MOXIE). Omaweloksolon-omaweloksolon (OMAW-OMAW) oznacza chorych, którzy zostali przydzieleni do grupy omaweloksonu w badaniu MOXIE Part 2 i następnie kontynuowali przyjmowanie omaweloksonu w badaniu OLE. Z kolei placebo-omawelokson (PLA-OMAW) oznacza pacjentów, którzy zostali randomizowani do grupy placebo w badaniu MOXIE Part 2, a w następującym po nim w badaniu OLE przyjmowali omawelokson. Zarówno chorzy, jak i osoby oceniające pozostawali zaślepieni w odniesieniu do pierwotnej grupy randomizacji w badaniu MOXIE Part 2.

Zdarzenie niepożądane	OMAW-OMAW (N=43)	PLA-OMAW (N=106)
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 (AEs), 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)
przećzos, 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)

OMAW – omaweloksolon; PLC – placebo

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Przegląd systematyczny Umrao 2024

Celem przeglądu systematycznego Umrao 2024 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa omaweloksolonu w porównaniu z placebo w leczeniu ataksji Friedreicha (FA) u pacjentów w wieku powyżej 16 lat. Do przeglądu włączono: badanie MOXIE cz. 1 dot. dostosowywania dawki omaweloksolonu, MOXIE cz. 2 porównujące stosowanie omaweloksolonu w dawce 150 mg vs placebo oraz MOXIE cz. 3 (faza przedłużona).

Autorzy przeglądu odnieśli się do uzyskanych wyników skali mFARS. W części 2, oprócz przypadku stopy wydrążonej (pes cavus), włączenie kardiomiopatii i powtórzeń GAA jako kowariantów poprawiło wpływ OMAW na wynik mFARS, z różnicą 3,48 punktu w porównaniu do placebo ($p=0,0012$) między grupami. Zwrócono też uwagę na poprawę wyników w skalach PGIC, CGIC i FA-ADL, gdzie nie wykazano jednak istotności

statystycznej. Odniesiono się również do wyników analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w grupach OMAW i PLC. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi spowodowanymi leczeniem OMAW były zakażenie koronawirusem i zwiększony poziom ALT. Żadne ze zdarzeń niepożądanych nie doprowadziło do przerwania leczenia. U pacjentów z FA w wieku poniżej 18 lat, nie odnotowano też zgonów.

Autorzy przeglądu wskazują, że wystąpienie stopy wydrążonej jest związane z ataksją Friedreicha, jednak u większości pacjentów w badaniu MOXIE stopa wydrążona nie występowała. Ponadto autorzy zauważyli, że długość GAA1 jest proporcjonalna do ciężkości ataksji Friedreicha, jednak w badaniu MOXIE pacjenci z pes cavus mieli krótsze długości powtórzeń GAA1. Tym samym badania MOXIE wykluczały pacjentów z ciężką deformacją stopy. Może to sugerować dłuższy czas leczenia OMAW pacjentów z FA i ze stopą wydrążoną, a tym samym może być czynnikiem przyczyniającym się do większej poprawy wyniku mFARS u pacjentów bez stopy wydrążonej. Ponadto autorzy przeglądu wskazują, że dane pochodzące od pacjentów z FA i stopą wydrążoną mogą nie wykazywać istotnego wpływu w odniesieniu do objawów klinicznych. Ponadto pacjenci z pes cavus nie byli równomiernie podzieleni na grupy PLC i OMAW, co mogło wpłynąć na uzyskiwane wyniki. Zgodnie z opinią autorów przeglądu, wyniki leczenia OMAW wskazywały na trwałe korzyści dla pacjentów z FA, którzy otrzymywali OMAW przez dłuższy okres.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

FDA, EMA, URPL

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem omaweloksolonu innych niż opisanych w ChPL.

ChPL Skyclarys

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi podczas podawania produktu leczniczego Skyclarys były wzrost aktywności AlAT oraz ból głowy (37,3% w każdym przypadku); zmniejszenie masy ciała (34,0%); nudności (33,3%); wzrost aktywności AspAT oraz zmęczenie (21,6% w każdym przypadku); biegunka (19,6%); ból jamy ustnej i gardła (17,6%); wymioty (15,7%), ból pleców, skurcze mięśni i grypa (13,7% w każdym przypadku) oraz zmniejszenie łaknienia (11,8%).

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii omaweloksolonem (Skyclarys) w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją MOXIE, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo omaweloksolonu (OMAW) z placebo (PLC) w populacji wnioskowanej. Do analizy włączono również publikację Lynch 2024 (badanie cross-over) dotyczącą porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa omaweloksolonu z przedłużonej obserwacji badania MOXIE (OLE) z badaniem dotyczącym naturalnego przebiegu choroby (FACOMS) oraz przegląd systematyczny Jain 2022.

Analiza skuteczności

Pierwszorzędowy punkt końcowy (zmiana w skali mFARS)

W 48. tygodniu badania w grupie pacjentów stosujących omaweloksolon więcej chorych doświadczyło poprawy wyniku mFARS (zdef. jako zmianę od wartości wyjściowej: $\leq -1,9$ pkt) w porównaniu z placebo (47% vs 27%), wynik nie osiągnął jednak istotności statystycznej.

Natomiast u istotnie statystycznie mniejszego odsetka pacjentów w grupie omaweloksolonu odnotowano pogorszenie wyniku w skali mFARS, zdef. jako zmianę od wartości wyjściowej $\geq 1,9$ (21% vs 44%).

W badaniu MOXIE wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść omaweloksolonu w porównaniu do placebo w zakresie zmiany wartości w skali mFARS dla obu subpopulacji: ARP (wszyscy randomizowani chorzy, niezależnie od obecności stopy wydrążonej); FAS (pełna populacja, chorzy bez stopy wydrążonej).

W badaniu MOXIE wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść omaweloksolonu w porównaniu do placebo w zakresie zmiany wyniku w skali mFARS w subpopulacji pacjentów uwzględniających: kardiomiopatię w wywiadzie / chorych z dostępnymi danymi na temat dł. powtórzeń GAA1 / chorych z kardiomiopatią w wywiadzie

oraz dostępnymi danymi na temat dł. powtórzeń GAA1 / długość powtórzeń GAA1 \geq 675 / chorych poruszających się samodzielnie. Nie odnotowano IS różnic w zakresie zmiany wyniku w skali mFARS w przypadku subpopulacji uwzględniających: pacjentów dorosłych / subpopulację dzieci / długość powtórzeń GAA1 < 675 / chorych niezdolnych do samodzielnego poruszania się.

Pozostałe punkty końcowe

Zgodnie z oceną PGIC (ogólna ocena zmiany w opinii pacjenta, ang. Patient Global Impression of Change) w 48. tygodniu terapii w odniesieniu do stanu wyjściowego, w zakresie poprawy (zdef. jako zmianę od wartości wyjściowej <4 pkt.), jak i pogorszenia (zdef. jako zmianę od wartości wyjściowej <4 pkt.) wyniku nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami. W grupie chorych przyjmujących omaweloksolon nie odnotowano IS zmiany wyniku PGIC.

W 48. tygodniu terapii różnica wyniku w skali CGIC (ogólna ocena zmiany w opinii klinicysty, ang. Clinician Global Impression of Change) pomiędzy grupami wynosiła -0,13 pkt i nie była istotna statystycznie ($p=ns$).

W 48. tyg. obniżenie wyniku w teście 9-HPT (test 9 dołkowy, ang. 9-hole peg test, 9-HPT) odnotowano w obu badanych grupach. 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), natomiast nie odnotowano IS różnicy pomiędzy obiema grupami ($p=ns$).

W 48. tyg. obniżenie wyniku w teście T25-FW (test chodu na dystansie 25 stóp, ang. timed 25-foot walk test) odnotowano w obu badanych grupach (wyniki IS). Oszacowana średnia różnica pomiędzy grupami w zakresie ocenianego parametru była nieistotna statystycznie ($p=ns$).

W 48. tyg. w grupie omaweloksolonu odnotowano nieistotny statystycznie wzrost pracy maksymalnej natomiast w grupie pacjentów przyjmujących placebo odnotowano IS wzrost ocenianego parametru. Różnica pomiędzy grupami OMAW vs PLC nie osiągnęła istotności statystycznej ($p=ns$). Zmiana mediany (min, max) ilości upadków była mniejsza w grupie omaweloksolonu – wynik nie osiągnął IS.

Średnia zmiana wyniku testu FA-ADL (ocena wykonywania czynności życia codziennego, ang. Friedreich's Ataxia - validated Activities of Daily Living) (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), $p=0,009$. Różnica między badanymi grupami była IS ($p=0,04$) na korzyść OMAW (zdef. jako zmianę od wartości wyjściowej: $\leq -0,4$ pkt).

Poprawę wyniku testu FA-ADL odnotowywano częściej w grupie pacjentów stosujących omaweloksolon (poprawa wyniku FA-ADL (36% vs 20%) w porównaniu do grupy PLC (brak informacji o IS wyniku, brak wartości parametru p). Natomiast pogorszenie wyniku testu FA-ADL odnotowywano częściej w grupie pacjentów stosujących placebo vs OMAW (pogorszenie wyniku FA-ADL (47% vs 66%) (brak informacji o IS wyniku, brak wartości parametru p).

Poprawa wyników w zakresie parametrów mFARS, FA-ADL oraz PGIC występowała częściej w grupie omaweloksolonu w porównaniu z placebo (15% vs 2%), (brak informacji o IS wyniku, brak wartości parametru p). Brak pogorszenia wyników w zakresie parametrów mFARS, FA-ADL oraz PGIC występował u wyższego odsetka pacjentów w grupie przyjmującej omaweloksolon vs PLC (38% vs 17%) (brak informacji o IS wyniku, brak wartości parametru p).

Wyniki z przedłużonej fazy badania MOXIE – faza otwarta badania (OLE)

Dla populacji FAS różnica w wyniku mFARS pomiędzy grupami omaweloksolonu i placebo, obserwowana na końcu randomizowanego etapu badania została zachowana na końcu 72. tygodnia przedłużonej fazy badania MOXIE (OLE). Kryteria równoważności dla populacji APR nie zostały spełnione (wynik górnej granicy 90%CI >0).

Analiza skuteczności (publikacja Lynch 2024, badanie cross-over)

W ramach analizy PMC (Propensity matched comparison) wykazano, że w przebiegu badania MOXIE wynik mFARS wzrósł o 3,0 pkt. podczas gdy w badaniu FACOMS wynik mFARS wzrósł o 6,61 pkt (analiza w całej populacji).

Odnotowano IS różnice pomiędzy wynikami uzyskiwanymi przez pacjentów z badania OLE (cała populacja i chorzy leczeni uprzednio PLC) i FACOMS w zakresie zmiany wyniku mFARS względem baseline po 1. i 2. roku terapii. Nie odnotowano IS różnic w zakresie zmiany w skali mFARS między pacjentami z badania OLE (pacjenci leczeni od początku OMAW) i FACOMS.

Analiza bezpieczeństwa

Badanie MOXIE

Po okresie obserwacji wynoszącym 52 tyg. u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie omaweloksolonu, w porównaniu z grupą placebo, wystąpiły: nudności, ból brzucha, podwyższony poziom AST, podwyższony poziom ALT, podwyższony poziom ALT \geq 3 x ULN. Nie odnotowano różnic IS w ocenie częstości wystąpienia pozostałych AEs tj.: AEs łącznie, AEs prowadzących do przerwania leczenia, bólu głowy, infekcji górnych dróg oddechowych, przeczosów, wymiotów i biegunki.

Po okresie obserwacji wynoszącym 52 tyg. nie odnotowano różnic IS w ocenie częstości wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w obu badanych grupach.

Odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie średniej zmiany poziomu eGFR w porównaniu do stanu wyjściowego na korzyść omaweloksolonu we wszystkich analizowanych grupach (populacja ARP w obu punktach czasowych tj.: w 48. i 52. tyg. i pediatryczna w 48 tyg.)

Wyniki z przedłużonej fazy badania MOXIE – faza otwarta badania (OLE)

W czasie całego okresu obserwacji w badaniu MOXIE nie odnotowano zgonów.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) wystąpiły u 12% pacjentów w grupie OMAW i 8% pacjentów w grupie PLC. Wszystkie z ciężkich zdarzeń niepożądanych zostały uznane przez badaczy za niezwiązane z leczeniem, a ponadto żadne z nich nie skutkowało przerwaniem leczenia.

Zdarzenia niepożądane (AEs) wystąpiły u 93% pacjentów stosujących OMAW i 97% stosujących PLC. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów stosujących OMAW należały: infekcja górnych dróg oddechowych (23%) i infekcja koronawirusem (19%) natomiast w grupie pacjentów stosujących PLC najczęściej występowały: podwyższony poziom ALT (23%), infekcja koronawirusem (19%) i ból głowy (19%).

Badanie wtórne

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono przegląd systematyczny Jain 2022, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa interwencji terapeutycznych stosowanych w terapii ataksji Friedreicha (m.in. omaweloksolonu, deferipronu i reweratrolu). Do przeglądu włączono 32 publikacje, dotyczące 28 badań w tym: 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 omaweloksolonu w porównaniu do placebo (badanie MOXIE). W ramach analizy skuteczności w przeglądzie Jain 2022 oceniano m.in. zmianę wyniku mFARS w badaniu MOXIE część 1 (ustalenie odpowiedniej dawki omaweloksolonu) oraz w badaniu MOXIE część 2 (porównanie stosowanie omaweloksolonu w dawce 150 mg vs placebo). Autorzy przeglądu Jain 2022 wskazują, że leczenie omaweloksolonem przełożyło się na IS większą poprawę w skali mFARS porównaniu z placebo w przebiegu 48-tygodniowego okresu obserwacji. W przypadku analizy bezpieczeństwa autorzy przeglądu Jain 2022 wśród najczęstszych zdarzeń niepożądanych, występujących podczas stosowania omaweloksolonu, deferipronu i reweratrolu wymieniają zmiany: 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. Wyniki dotyczące drugiej części badania MOXIE były spójne z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę i przedstawionymi w ramach niniejszej AWA.

Ograniczenia analizy klinicznej

Należy podkreślić, że do badania MOXIE włączano pacjentów z wynikiem w skali mFARS=20-80 oraz takich, którzy ukończyli test maksymalnego wysiłku na poziomym rowerze stacjonarnym (ang. recumbent stationary bicycle). W badaniu wzięli udział chorzy z chorobą trwającą średnio 5 lat, a więc chorzy o średnio zaawansowanym stadium choroby. Znaczącym ograniczeniem jest brak dowodów naukowych w populacji pacjentów z ciężką postacią choroby, tym samym nie można przewidzieć efektu leczenia omaweloksolonem w tej grupie pacjentów. Ponadto należy podkreślić niepewność dot. istotności klinicznej zmian ocenianych w skali mFARS w kontekście zaawansowania choroby i wieku pacjenta. Potencjalny problem z określeniem istotności klinicznej ocenianych zmian zauważyli również eksperci kliniczni anketowani przez AOTMiT.

Ograniczenie analizy klinicznej stanowi również brak standardów oceny istotności klinicznej zmian w poszczególnych testach i skalach oceny sprawnościowej pacjentów. Istotność kliniczna zmian poszczególnych testów przeprowadzonych w ramach oceny skuteczności została określona przez autorów badania MOXIE i Wnioskodawcę. Tym samym wyniki testów i kwestionariuszy wykorzystanych do oceny w drugorzędowych punktach końcowych należy interpretować z ostrożnością.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności omaweloksolonu (Skyclarys) w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA).

Porównywane interwencje

Analizowaną interwencją, tj. omaweloksolon dodany do leczenia standardowego (SoC) porównano z placebo w terapii dodanej do SoC, obejmującego naturalny przebieg choroby i stosowanie leków objawowych.

Perspektywa

Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 100-letnim horyzoncie czasowym.

Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model



Struktura modelu została przedstawiona na poniższym rysunku.

6 [Redacted footnote content]



Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy – źródło: AE wnioskodawcy; clinical worsening – pogorszenie kliniczne; discontinuation – przerwanie, dead – zgon; no OMAW Tx – brak leczenia OMAW; only SoC Tx – leczenie tylko SoC; mFARS - zmodyfikowana skala oceny ataksji Friedreicha; Omav – omaweloksolon; SoC – leczenia standardowe; Tx – leczenie.



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji



* dodane przez analityka Agencji; mFARS - zmodyfikowana skala oceny ataksji Friedreicha

Progresja FA

Progresja u pacjentów przyjmujących SoC

Progresja FA dla poszczególnych grup wiekowych została oparta na danych z badania FA-COMS. Dane z 13 lat zostały przeanalizowane przy użyciu wielowymiarowego modelu liniowego, umożliwiając określenie trajektorii mFARS.

Progresja choroby u pacjentów przyjmujących OMAW + SoC

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 8.5.2.1 AE wnioskodawcy.

Śmiertelność

zawiera AE wnioskodawcy rozdz. 8.5.2.3.

Dawkowanie

Zgodnie z ChPL Skyclarys (90 tabletek w opakowaniu), przyjęto, że schemat dawkowania omaweloksolanu wynosi

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty nabycia leku,
- koszty podania leku i monitorowania w programie lekowym,

⁸ Ekstrapolacja logistyczna danych z badania FA-COMS na dożywni horyzont, uznana za ekspertów klinicznych jako bardziej realistyczna, wykorzystana została w analizie podstawowej.

⁹ Okres obserwacji w badaniu OLE (badanie przedłużonej obserwacji u pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych z cyklu MOXle.

¹⁰ określony jako zmiana wyniku mFARS u pacjentów przyjmujących OMAW + SoC podzielony przez zmianę wyniku mFARS u pacjentów przyjmujących SoC.

¹¹ w modelu wykorzystano trendy przerwania leczenia zaobserwowane w kohorcie PLA → OMAW z badania OLE.

- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty wykorzystania zasobów medycznych (w tym koszty chorób współistniejących).

Koszty nabycia leku

Proponowaną cenę zbytu netto leku Skyclarlys wraz z ceną urzędową oraz hurtową zawarto w tabeli poniżej. Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

Tabela 32. Wnioskowana cena leku Skyclarlys

Produkt	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]
Skyclarlys, 90 kaps. (50 mg)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto, CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, WLF – wysokość limitu finansowania;

** [REDACTED].

Koszty podania leku i monitorowania w programie lekowym

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

[REDACTED]

[REDACTED] (uzupełnione przez analityków Agencji zgodnie z modelem farmakoekonomicznym dostarczonym przez wnioskodawcę).

Tabela 33. Zdarzenia niepożądane oraz ich koszty jednostkowe uwzględnione w modelu wnioskodawcy [REDACTED]

Zdarzenie niepożądane	Kod JGP	Nazwa grupy	Wartość punktowa***	Koszt jednostkowy PLN**	OMAW + SoC*	SoC*
[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]

12 [REDACTED]

Koszty wykorzystania zasobów medycznych

- Wizyty u specjalistów / badania okresowe / hospitalizacje:

szczegółowo przedstawiono w rozdz. 8.9.4.1 AE Wnioskodawcy.

- Zużycie wyrobów medycznych

. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 8.4.9.2 AE Wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczność dla pacjentów

Użyteczność dla opiekuna

mFARS - zmodyfikowana skala oceny ataksji Friedreicha

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie leku Skyclarys jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce terapii dotychczasowej jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła 5 574 645 PLN/QALY. Oszacowana wartość ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności¹³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	OMAW + SoC	SoC
	bez RSS	
Koszt całkowity [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [PLN/QALY]	5 574 645	

OMAW - omaweloksolon; SoC – terapia standardowa; ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years), RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi [redacted] za opakowanie leku. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto o [redacted]

¹³ 217 641 zł/QALY

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera badanie randomizowane dowodzące wyższości interwencji nad komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów analizy:

- dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych (SA1);
- względna intensywność dawki (RDI) [redacted]
- koszty monitorowania w programie lekowym: [redacted]
- koszty związane z zużyciem zasobów: [redacted]
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: [redacted]
- sposób ekstrapolacji krzywych przeżycia w populacji chorych na ataksję Friedreicha [redacted]: [redacted]
- sposób ekstrapolacji progresji FA poza 13-letni okres obserwacji z badania FA-COMS: [redacted]
- [redacted]: [redacted]

Największy wpływ na wyniki analizy mają parametry zakładające:

[redacted]

Żaden z przyjętych parametrów analizy wrażliwości nie powoduje zmiany wnioskowania.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zaprezentowano w rozdz. 6.2, 6.3 AE Wnioskodawcy, uzupełnieniach do analizy oraz w modelu farmakoekonomicznym.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczną analizę wrażliwości przeprowadzono wykonując 1 000 iteracji. [redacted] **Prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej dla leku Skyclarys** [redacted]



Rysunek 2. Scatter plot, AE wnioskodawcy



Rysunek 3. Krzywa akceptowalności, AE wnioskodawcy

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Populacja w analizie ekonomicznej została określona zgodnie z wnioskiem. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu farmakoekonomicznym oparta została głównie na danych [REDACTED]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W ramach wszystkich analiz wnioskodawca wskazuje, iż komparatorem dla wnioskowanego leku jest placebo dodane do terapii standardowej (SoC) rozumianej jako naturalny przebieg choroby i stosowanie leków objawowych. Szczegółowy komentarz dot. komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego. Biorąc pod uwagę, iż wnioskowany produkt miałby być dostępny w ramach programu lekowego, wyniki w perspektywie wspólnej są tożsame z wynikami uzyskanymi w perspektywie płatnika publicznego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z przeglądu systematycznego. Należy jednak mieć na względzie, iż założenia oparto na wynikach badania MOXIE, w którym nie przedstawiono dowodów naukowych dla populacji pacjentów z ciężką postacią choroby (do badania włączano chorych do 80 pkt. w skali mFARS) - patrz uwagi do badania w rozdz. 4.1.3.2.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	Wnioskodawca przyjął dożywotni (100-letni) horyzont czasowy. W ramach analizy wrażliwości testowano również [redacted]. Przyjęcie [redacted] horyzontu czasowego wiązało się ze [redacted] parametru ICUR o [redacted] względem analizy podstawowej. [redacted]
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK/?	Przegląd użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony w bazie informacji medycznej Medline (Pubmed) z datą odcięcia do 03.06.2024 r.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdz. 10 AE):

- (..) w opracowanym modelu posługiwano się publicznie dostępnymi danymi z rejestrów dotyczących naturalnej historii choroby, głównie z rejestrów FA-COMS oraz EFACTS.

Komentarz analityków Agencji:

Wykorzystanie danych rejestrowych pozwala na uwzględnienie rzeczywistych warunków klinicznych i szerokiej populacji pacjentów, jednak wiąże się również z pewnymi ograniczeniami. Brak randomizacji oraz potencjalna niejednorodność danych mogą prowadzić do niepewności w oszacowaniach efektów zdrowotnych i kosztów.

Aby zminimalizować te ograniczenia, wnioskodawca [redacted] oraz przeprowadził analizę wrażliwości, oceniając wpływ różnych założeń na wyniki modelu. Należy też zauważyć, że dane dot. skuteczności dotyczą pacjentów z badania MOXie z umiarkowaną zaawansowaną postacią choroby, nie ma dostępnych danych dla pacjentów z cięższymi postaciami choroby,

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Dożywotni horyzont czasowy w analizie podstawowej (100 lat) budzi wątpliwości, biorąc pod uwagę oczekiwane przeżycie pacjentów z FA. Zgodnie z informacją przekazaną w uzupełnieniach Wnioskodawcy: „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 dożywotniego horyzontu czasowego. W związku z powyższą uwagą Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości (SA 19) przyjął [redacted], który pokrywa założenie o dożywotnim horyzoncie czasowym. [redacted] horyzontu czasowego skutkuje [redacted] wartości ICUR o [redacted] w porównaniu do analizy podstawowej.
- Dodatkowo, w opracowanym modelu przyjęto wiele założeń na podstawie różnych źródeł, m.in. badania MOXie, FA-COMS, rejestru EFACTS (publikacja Indelicatio 2023), a wyniki modelowano nie tylko na długi horyzont czasowy, ale na różne stopnie ciężkości choroby, stąd mogą być one obarczone niepewnością.

Wnioskodawca [redacted]

Uwzględniony w modelu spadek użyteczności opiekunów jest właściwym podejściem jedynie w perspektywie społecznej. [redacted]

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdz. 10 AE):

- Z uwagi na to, że ataksja Friedreicha jest chorobą rzadką, opublikowane dane literaturowe dedykowane tej chorobie są dość skąpe i często, o ile są dostępne, opierają się na niewielkiej liczbie pacjentów lub krótkim okresie obserwacji, co może być źródłem niepewności co do wiarygodności danych.
- Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych wykorzystano dane nt. zużycia zasobów [redacted] (...).

Komentarz analityków Agencji: Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej zaproponował zużycie zasobów medycznych na podstawie [redacted]

Założenie to jest obarczone niepewnością, ponieważ system opieki zdrowotnej może różnić się od polskiego pod względem organizacji świadczeń, dostępności procedur oraz schematów leczenia. Dodatkowo, niepewność założeń zwiększa fakt, że wnioskodawca wykorzystał również przy określaniu innych danych wejściowych do modelu, w tym kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. Jak wskazano w analizie ekonomicznej: „W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane pochodzące z badania klinicznego, które zostały uznane za istotne z punktu widzenia klinicystów.”

- *Należy uwzględnić fakt, że wielu z pacjentów zarejestrowanych w rejestrze FA-COMS od momentu diagnozy nie miało przeprowadzonej oceny mFARS przez wiele lat. Z tego względu, w celu jak najlepszego dopasowania charakterystyki populacji chorych do niniejszego modelu, pod uwagę wzięto wyjściową charakterystykę pacjentów jedynie z wynikiem mFARS zarejestrowanym w ciągu 3 lat od diagnozy. Populację tę uznano za reprezentatywną dla populacji FA w Polsce.*
- *Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia omaweloksolonu, kosztów wydania leku i monitorowania w programie lekowym, kosztów zdarzeń niepożądanych, kosztów wykorzystania zasobów medycznych (w tym koszty chorób współistniejących). Nie uwzględniono kosztów terapii standardowej, przyjmując konserwatywne założenie, że w obydwu ocenianych ramionach będą one takie same.*

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wnioskodawca ze nie uwzględnił w modelu zwiększonego ryzyka zgonu z tego powodu. Brak uwzględnienia w modelu zwiększonego ryzyka zgonu z powodów sercowo-naczyniowych (S-N) może prowadzić do przeszacowania długości życia pacjentów i niedoszacowania wpływu FA na całkowite przeżycie. Dodatkowo dane z publikacji Indelicatio 2023 (dane z rejestru EFACTS) wskazują, że zgony z przyczyn S-N stanowiły 30% wszystkich zgonów w populacji FA (13/44 przypadków).
- W celu oszacowania efektu leczenia

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu. Podczas przeglądu wykryto nieoczekiwane zachowanie modelu, błędy implementacyjne i typograficzne. Sprawdzono poprawność obliczeń, odniesień oraz trafność przewidywanych wyników, a funkcję parametrów zweryfikowano poprzez analizę wrażliwości na wartości ekstremalne.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie zidentyfikował publikacji oceniających opłacalność leczenia lekiem Skyclarys + SoC vs placebo + SoC we wnioskowanym wskazaniu.

Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji nie była możliwa - nie odnaleziono analiz ekonomicznych opłacalności leczenia omaweloksolonem w porównaniu do placebo stosowanymi w terapii dodanej do leczenia standardowego w celu porównania wyników z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wykazała ograniczenia, jednak zostały one zaadresowane w analizie wrażliwości. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena opłacalności omaweloksolonu (Skyclarys) w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie leku Skyclarys jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce terapii dotychczasowej jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła 5 574 645 PLN/QALY. Oszacowana wartość ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi [redacted] za opakowanie leku. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto o [redacted]

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera badanie randomizowane dowodzące wyższości interwencji nad komparatorem w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że oceniana technologia [redacted]

Prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej dla leku Skyclarys [redacted]

[redacted] W żadnym z testowanych scenariuszy w ramach analizy wrażliwości nie odnotowano zmiany wnioskowania – Skyclarys pozostaje technologią droższą od komparatora, wartości parametrów ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności.

Jako ograniczenie analizy wskazać należy przyjęte w modelu dane dot. skuteczności, które dotyczą pacjentów z badania MOXIe z umiarkowanie zaawansowaną postacią choroby. Nie ma dostępnych danych dla pacjentów z cięższymi postaciami choroby, którzy również zostali uwzględnieni w modelu. Wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął dożywotni (100 lat) horyzont czasowy, natomiast dostępne są nieliczne doniesienia o chorych z ataksją Friedreicha osiągających powyżej 70 lat. W ramach analizy wrażliwości przyjęto [redacted] horyzont czasowy, co poskutkowało [redacted] parametru ICUR o [redacted] względem analizy podstawowej. Dodatkowo w modelu przyjęto wiele założeń na podstawie różnych źródeł, a wyniki modelowano nie tylko na długi horyzont czasowy, ale na różne stopnie ciężkości choroby, stąd mogą być one obarczone niepewnością. Ponadto w ramach analizy podstawowej nie uwzględniono [redacted]

Należy zauważyć,

że jedynym dostępnym badaniem długoterminowo oceniającym skuteczność leku Skyclarys jako terapii add-on do SoC jest badanie OLE, w którym mediana czasu trwania leczenia wynosi 2,76 lat. Wnioskodawca w ramach analizy podstawowej uwzględnił spadek użyteczności opiekunów, co jest właściwym podejściem jedynie w perspektywie społecznej. [redacted]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych omaweloksolonu (Skyclarys) w leczeniu ataksji Friedreicha u chorych w wieku od 16 roku życia.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na fakt, że wnioskowane jest finansowanie leku w ramach programu lekowego, w którym brak jest współpłacenia pacjenta, przyjęto, że perspektywa NFZ jest praktycznie tożsama z perspektywą wspólną.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym produkt Skyclarys nie podlega refundacji ze środków publicznych, a pacjenci są leczeni w sposób standardowy.

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono finansowanie produktu Skyclarys ze środków publicznych w ramach nowego programu lekowego „Leczenie chorych na ataksję Friedreicha (ICD-10: G11.1)”.

Warianty analizy

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano m.in. skrajne warianty liczebności populacji (min/max).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Do oszacowania liczby pacjentów wykorzystano dane raportowane w przeglądzie systematycznym dotyczącym rozpowszechnienia ataksji Friedreicha w wybranych krajach (Buesch 2022). Do oszacowań w analizie podstawowej wnioskodawca wybrał dane pochodzące z krajów europejskich, raportowane dla całych populacji (Finlandia, Norwegia, Grecja, Portugalia). Na podstawie uwzględnionych współczynników rozpowszechnienia oraz liczebności danej populacji oszacowano liczbę chorych z ataksją Friedreicha w poszczególnych krajach. W dalszym kroku z uwagi na zróżnicowanie współczynników rozpowszechnienia ataksji Friedreicha pomiędzy poszczególnymi krajami powiązane z częstością występowania haplotypu R1b w danej populacji, ustalono wpływ obecności tego haplotypu na częstość występowania choroby (EUPEDIA) i obliczono, jaki odsetek chorych z haplotypem R1b choruje na ataksję Friedreicha.

W kolejnym kroku oszacowano średni współczynnik rozpowszechnienia haplotypu R1b w populacji polskiej (na podstawie danych z Grochowalski 2020 i EUPEDIA) i oszacowano liczbę pacjentów z ataksją Friedreicha w Polsce.

Następnie uwzględniono odsetek chorych z ataksją Friedreicha, którzy są w wieku powyżej 16 roku życia na podstawie [redacted].

Na podstawie [redacted].

Oszacowana liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją wyniesie [redacted]. Etapy oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Etapy oszacowania liczebności populacji docelowej

Etap oszacowań		Liczebność/odsetek				Źródło
A	Średnie rozpowszechnienie ataksji Friedreicha w wybranych krajach europejskich	Kraj	Rozpowszechnienie FA na 100 tys.	Liczebność populacji	N osób z FA	Buesch 2022
		Finlandia	0,10	5 563 970	6	
		Norwegia	0,53	5 408 000	29	
		Grecja	0,87	10 394 055	90	
		Portugalia	1,00	10 467 366	105	
B	Średnia częstość występowania haplotypu R1b (% R1b) w wybranych krajach europejskich	Kraj	% R1b	Liczebność populacji	N osób z R1b	EUPEDIA
		Finlandia	3,5	5 563 970	194 739	
		Norwegia	32,0	5 408 000	1 730 560	
		Grecja	15,5	10 394 055	1 611 079	
		Portugalia	56,0	10 467 366	5 861 725	
C	Odsetek chorych z haplotypem R1b oraz ataksją Friedreicha w wybranych krajach europejskich	Kraj	(N osób z FA / N osób z RR1b) /%			N osób z FA / N osób z RR1b
		Finlandia	0,0029%			
		Norwegia	0,0016%			
		Grecja	0,0056%			
		Portugalia	0,0018%			
D	Średni odsetek chorych z haplotypem R1b oraz ataksją Friedreicha w wybranych krajach europejskich	min/podst/max 0,0026% / 0,0028% / 0,0030%				-
E	Współczynnik rozpowszechnienia haplotypu R1b, raportowany w populacji polskiej	min=12,50%				EUPEDIA
		podst=13,30%				$\frac{min + max}{2}$
		max=14,09%				Grochowalski 2020
F	Liczba osób w Polsce	37 766 327				GUS 2023
G	Liczba osób w Polsce z haplotypem R1b	F*min E / F*podst E / F*max E				-
		4 720 791 / 5 021 522 / 5 321 275				
H	Liczba chorych w Polsce z ataksją Friedreicha	G min * E min / G podst * E podst / G max * E max				-
		124 / 140 / 158				

Etap oszacowań		Liczebność/odsetek	Źródło
I	Odsetek chorych z ataksją Friedreicha, w wieku >16 r. ż.	[redacted]	[redacted]
J	Liczba chorych z ataksją Friedreicha, w wieku > 16 r. ż.	[redacted]	H*1
K	Przejmowanie rynku	[redacted]	[redacted]

Koszty

W modelu uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne: koszty omaweloksolonu, koszt podania leku, monitorowania leczenia w programie lekowym, koszty wizyt u specjalistów, badań okresowych, zużycia wyrobów medycznych i leczenia zdarzeń niepożądanych. *Nie uwzględniono kosztów terapii standardowej, przyjmując konserwatywne założenie, że w obydwu ocenianych ramionach będą one takie same.*

Wzrost kosztów związany z leczeniem chorych w scenariuszu istniejącym i nowym oszacowano na podstawie wyników kosztów dla odpowiednich schematów w I i II roku modelu ekonomicznego przy założeniu braku dyskontowania. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 5.1.2 AWA.

Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

Inne założenia

Założono stopniowe (liniowe) włączanie chorych do programu lekowego (co 1 miesiąc).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących produkt leczniczy Skyclarys w wariantie podstawowym scenariusza nowego wynosi [redacted]

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Skyclarys w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 41,12 mln zł w I roku oraz o ok. 85,45 mln zł w II roku refundacji. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy		

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty pozostałe**		
Koszty sumaryczne		
Koszty inkrementalne		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty pozostałe**		
Koszty sumaryczne	41,12	84,45

* koszty pozostałe obejmują: koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty zużycia zasobów medycznych, koszty związane z chorobami współistniejącymi

** koszty pozostałe obejmują: koszty wydania leku i monitorowania w programie lekowym, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty zużycia zasobów medycznych, koszty związane z chorobami współistniejącymi

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono kompilując dane z różnych źródeł. Należy jednak wskazać, że wielkość populacji oszacowana w AWB wnioskodawcy () wskazanym przez ekspertów ankietowanych przez Agencję, . Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Na podstawie doświadczeń rynkowych Wnioskodawca przyjął, że udział w rynku leku Skyclarys , w ramach analizy wrażliwości testowano odsetki , Według otrzymanych opinii eksperckich, odsetek pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją we wnioskowanym wskazaniu, spełniających kryteria włączenia określone w projekcie PL „Leczenie chorych na ataksję Friedreicha (ICD-10: G11.1)” wynosi od 80% do ponad 90% chorych. W opinii analityków z uwagi na brak leku stosowanego we wnioskowanym wskazaniu odsetek pacjentów stosujących lek Skyclarys i spełniających kryteria włączenia do PL w kolejnych latach analizy zbliży się do 100%.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Produkt leczniczy Skyclarys jest obecnie dostępny jedynie w ramach RDTL.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/?	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji. Komentarz do przyjętego poziomu odpłatności znajduje się w rozdziale 3.1.2 AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia refundacji w ramach nowej grupy limitowej dla wnioskowanej technologii przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analiz wrażliwości zawierającą analizę scenariuszy.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (rozdz. 6 AWB wnioskodawcy):

- Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją została oszacowana na podstawie danych europejskich, dotyczących rozpowszechnienia ataksji Friedreicha, skorygowanych o częstość występowania haplotypu R1b w odniesieniu do populacji polskiej oraz o [redacted] odsetek chorych w wieku od 16. roku życia, a także o przejmowanie rynku na podstawie założeń Wnioskodawcy. (...)

Komentarz analityków AOTMiT: Ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest brak wysokiej jakości danych epidemiologicznych dla populacji polskiej, dotyczących liczebności populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego. Oszacowania przeprowadzono na podstawie danych europejskich, [redacted] i założeń własnych Wnioskodawcy. Należy jednak wskazać, że wielkość populacji oszacowana w AWB wnioskodawcy ([redacted]) [redacted] wskazanym przez ekspertów ankietowanych przez Agencję, [redacted]. Według otrzymanych opinii eksperckich, liczba chorych w Polsce z ataksją Friedreicha wynosi od 55 do 250 osób, natomiast odsetek pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją we wnioskowanym wskazaniu, spełniających kryteria włączenia określone w projekcie PL „Leczenie chorych na ataksję Friedreicha (ICD-10: G11.1)” wynosi od 80% do ponad 90% chorych. Organizacje pacjenckie wskazują natomiast, że liczba pacjentów z FA to Polsce to 150 chorych. Dostępne dane NFZ nie pozwalają na określenie liczby chorych w Polsce z ataksją Friedreicha. Ponadto na podstawie doświadczeń rynkowych Wnioskodawca przyjął, że udział w rynku leku Skyclarys [redacted] [redacted], w ramach analizy wrażliwości testowano odsetki [redacted]. W opinii analityków z uwagi na brak leku stosowanego we wnioskowanym wskazaniu w Polsce odsetek pacjentów stosujących lek Skyclarys i spełniających kryteria włączenia do PL w kolejnych latach analizy zbliży się do 100%. Dodatkowo mając na uwadze szeroki zakres populacji wskazany przez ankietowanych ekspertów klinicznych, należy przyjąć, że oszacowania populacji obarczone są niepewnością.

- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników modelu ekonomicznego (AE Skyclarys).

Komentarz analityków AOTMiT: ograniczenia wskazane w analizie ekonomicznej dotyczą także BIA.

- Ze względu na fakt, że wnioskowane jest finansowanie leku w ramach programu lekowego, w którym brak jest współpłacenia pacjenta, przyjęto, że perspektywa NFZ jest praktycznie tożsama z perspektywą wspólną. Rzeczywisty koszt ponoszony przez pacjenta jest bardzo zindywidualizowany i trudny do określenia, a jego nieuwzględnienie jest podejściem konserwatywnym. Przyjęcie perspektywy łącznej NFZ i pacjenta poprawiłoby wyniki analizy, ponieważ, zgodnie z wynikami analizy klinicznej (AK Skyclarys), stosowanie omaweloksolonu w porównaniu z placebo znacząco opóźnia progresję choroby, a zatem chory będzie w lepszym stanie zdrowia, związanym z mniejszym zużyciem zasobów medycznych, których część pacjent ponosi z prywatnych środków (jak np. koszt wyrobów medycznych ponad limit finansowania NFZ czy modernizacja domu opłacana tylko w części z budżetu PFRON).

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych wykorzystano dane nt. zużycia zasobów

- W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono analizę wrażliwości. Uwzględnione warianty analizy wrażliwości obejmowały zmianę tych samych parametrów co w przypadku analizy wrażliwości przeprowadzonej w analizie ekonomicznej z pominięciem wariantów niemających wpływu na analizę wpływu na budżet płatnika, jak utrata QALY związanego ze zdarzeniami niepożądanymi, utrata QALY opiekuna, dyskontowanie czy ekstrapolacja progresji choroby poza 2 letni horyzont czasowy.

Ograniczenia BIA według analityków Agencji:

- Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, leczenie lekiem Skyclarys trwa do utraty skuteczności / pojawienia się przeciwwskazań / nadwrażliwości / wystąpienia działań niepożądanych. Biorąc pod uwagę niepewność oszacowań populacyjnych, liniowe wchodzenie pacjentów do modelu, niezaspokojoną potrzebę leczenia oraz długi przewidywany czas terapii, rzeczywisty wpływ na budżet może być wyższy niż oszacowany.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę scenariuszy uwzględniającą alternatywne wartości w zakresie:

- liczebności populacji (wariant min/max);
- względnej intensywności dawkowania ();
- kosztów monitorowania / koszty związane ze zużyciem zasobów / koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
- ekstrapolacji przeżycia
- ekstrapolacji efektu leczenia wg oceny mFARS ();
- alternatywnych wartości rozpowszechnienia terapii omaweloksolonem w kolejnych latach analizy

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy (rozdz. 4.2.4).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości, w związku z czym odstąpiono od obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych omaweloksolonu (Skyclarys) w leczeniu ataksji Friedreicha u chorych w wieku od 16 roku życia.

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących produkt leczniczy Skyclarys w wariantcie podstawowym scenariusza nowego wynosi [REDACTED].

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Skyclarys w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 41,12 mln zł w I roku oraz o ok. 85,45 mln zł w II roku refundacji.

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach ograniczeń analizy należy wskazać niepewności związane z oszacowaniem populacji docelowej. Oszacowania przeprowadzono na podstawie danych europejskich, [REDACTED] i założeń własnych Wnioskodawcy. Według otrzymanych opinii eksperckich, liczba chorych w Polsce z ataksją Friedreicha wynosi od 55 do 250 osób, natomiast odsetek pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją we wnioskowanym wskazaniu, spełniających kryteria włączenia określone w projekcie PL wynosi od 80% do ponad 90% chorych. Organizacje pacjenckie wskazują natomiast, że liczba pacjentów z FA to Polsce to 150 chorych. W związku z powyższym należy zauważyć, [REDACTED].

Biorąc pod uwagę niepewność oszacowań populacyjnych, liniowe wchodzenie pacjentów do modelu, niezaspokojoną potrzebę leczenia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu oraz długi przewidywany czas terapii, rzeczywisty wpływ na budżet, może być wyższy niż oszacowany. Należy mieć na względzie, że wyniki przedstawione BIA dotyczą 2-letniego horyzontu czasowego, który może być niewystarczający dla uzyskania równowagi na rynku. Dostęp do nowego leczenia może również skutkować zwiększeniem liczby wykonywanych testów genetycznych, co może wpływać na wzrost populacji, co nie zostało ujęte w analizach.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych:

Ekspertki ankietowane przez Agencję zgłosiły następujące uwagi do zapisów programu lekowego.

Prof. dr hab. Justyna Paprocka, Konsultant Krajowa w dziedzinie neurologii dziecięcej odniosła się do kryteriów wyłączenia z programu (braku skuteczności terapii) i wskazała, że *wskaźniki progresji choroby mogą znacząco różnić się pomiędzy danymi kohortami wiekowymi. Młodszy wiek w momencie rozpoznania choroby/ pojawienia się pierwszych objawów jest predyktorem szybszej progresji. W 2. roku średnia zmiana w mFARS u pacjentów z wyjściowym wiekiem poniżej 16 roku życia wynosiła 8,19+/-9,6, podczas gdy w kohorcie z wyjściowym wiekiem w chwili diagnozy >40 r.ż. zmiana wynosiła 2,02+/-7,09 punkty. Biorąc pod uwagę powyższe - zapis w programie lekowym mówiący o braku skuteczności terapii w przypadku pogorszenia o więcej niż dwa punkty w skali mFARS rocznie byłby krzywdzący dla pacjentów poniżej 16 roku życia. W grupie dzieci ze zdiagnozowaną ataksją Friedreicha można spodziewać się bardzo szybkiej progresji choroby, większej aniżeli u pacjentów dorosłych. Rozwiązaniem problemu mogłaby być zmiana informacji dotyczącej braku skuteczności terapii na znaczną progresję choroby, pomimo podjętego leczenia względem przebiegu naturalnego choroby, odpowiednio zdefiniowaną przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia chorych na ataksję Friedreicha.*

Prof. Justyna Paprocka odniosła się również do części dot. monitorowania programu lekowego i zaproponowała stworzenie Zespołu Koordynującego prowadzoną terapię.

Również prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak, Kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii Instytutu "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie wskazała w uwagach do monitorowania programu, że *w przypadku choroby rzadkiej do rozważenia jest powołanie Zespołu Koordynującego dla oceny działania programu. W części dot. monitorowania leczenia prof. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak zaznaczyła, że należy uwzględnić dostęp do rehabilitacji.*

Dr hab. n. med. Anna Potulska-Chromik (Klinika Neurologii I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego) w uwagach do kryteriów wyłączenia z programu proponuje *rozważenie definicji braku skuteczności jako znacznej progresji choroby zdefiniowanej przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia chorych na ataksję Friedreicha*, ze względu na to, że *FA jest chorobą niezwykle heterogenną, w ciągu roku szczególnie młodzi pacjenci w przebiegu naturalnym choroby mogą pogorszyć się nawet o 8 pkt w skali mFARS, dlatego każda zmiana/poprawa takiego wyniku będzie dla pacjenta korzyścią z leczenia. Co więcej wskaźniki progresji choroby mogą różnić się pomiędzy kohortami wiekowymi, młodszy wiek wystąpienia objawów choroby związany jest z szybszą progresją. U chorych poniżej 16 r.ż. w drugim roku średnia zmiana w mFARS wynosiła 8,19±9,60, podczas gdy u chorych z zachorowaniem > 40 r.ż. zmiana wynosi 2,02±7,09 (Patel i wsp. 2016).*

Z kolei w uwagach do monitorowania programu dr hab. n. med. Anna Potulska-Chromik zaznaczyła, że nie ma uwag natomiast *lek ma potwierdzony profil bezpieczeństwa i nie wymaga częstego monitorowania, wskazana ocena AST i ALT oraz bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia, potem raz na mc przez pierwsze 3mc leczenia, następnie okresowo w zależności od wskazań/odchyleń.*

Prof. dr hab. n. med. Joanna Pera (Oddział Kliniczny Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie) w uwagach do kryteriów kwalifikacji odniosła się do zasadności powoływania Zespołu koordynującego - *Powoływanie Zespołu koordynacyjnego ds. Leczenia chorych na ataksję Friedreicha wydaje się zbędne, niepotrzebnie wydłużające procedurę włączenia do leczenia (chorzy, u których później włączano omaveloxolonum osiągnęli gorsze wyniki w skalach oceny stopnia ciężkości choroby w porównaniu z osobami rozpoczynającymi leczenie wcześniej) – w oparciu o przedstawiony opis programu lekowego – nie wiadomo, w oparciu o jakie dodatkowe parametry będzie podejmowana decyzja o włączeniu do programu. Istotniejszą kwestią jest dobór skali do monitorowania leczenia – mFARS nie posiada polskiej wersji, nie ma treningu dla osób mających używać tego narzędzia. Zespół koordynacyjny będzie wprawdzie otrzymywał informację o liczbie punktów uzyskanych przez chorego, ale nie o poprawności wykonania. Skala SARA jest zalecanym narzędziem przez ERN-RND, jest szybsza do wykonania. Większą wiarygodność oceny chorych zapewni prowadzenie programu w ośrodkach eksperckich – choroba Friedreicha jest chorobą rzadką, więc ważne jest doświadczenie osób prowadzących leczenie. A członkowie ERN-RND są zobligowani stosować skalę SARA do oceny chorych z ataksją od początku istnienia sieci.*

Prof. dr hab. n. med. Joanna Pera odniosła się również do kryteriów wyłączenia z programu: *z uwagi na heterogenność przebiegu choroby m.in. zależną od wieku wystąpienia pierwszych objawów, stopnia zaawansowania choroby oraz brak wystarczających danych spoza badań przedrejestracyjnych (tzw. real-world data) – uzasadnionym jest przyjęcie, że brak skuteczności leczenia powinien być definiowany jako pogorszenie w skali mFARS o więcej niż 3 punkty średnio rocznie w dwóch kolejnych ocenach rocznych – albo przyjęcie jednak skali SARA i wtedy - o co najmniej 2 pkt średnio rocznie w dwóch kolejnych ocenach rocznych.*

W przypadku badań przy kwalifikacji prof. dr hab. n. med. Joanna Pera uważa, że *pomiar masy ciała – w badaniach przedrejestracyjnych masa ciała nie determinowała włączenia do badania, zmiany masy ciała nie były przyczyną wyłączenia z badań*. Również w części programu dotyczącej monitorowania leczenia, zdaniem prof. Joanny Pera *pomiar masy ciała jest zbędny – w badaniach spadek masy ciała był często obserwowany i u chorych leczonych substancją czynną i otrzymujących placebo, natomiast nie wpływało to na kontynuację/przerwanie leczenia; ponadto ocena stopnia ciężkości choroby powinna być przeprowadzana z taką częstością, jak pozostałe badania – co 6 miesięcy w pierwszym roku, a następnie co 12 miesięcy; wybór skali – SARA zamiast mFARS*.

Ankietowane ekspertki odniosły się w przekazanych opiniach także do dodatkowych pytań MZ zawartych w piśmie zlecającym. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41 Opinie ekspertów klinicznych do zapisów programu lekowego

Pytanie MZ	prof. dr hab. Justyna Paprocka Konsultant Krajowa w dziedzinie neurologii dziecięcej	prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Józwiak Kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie	dr hab. n. med. Anna Potulska-Chromik Klinika Neurologii I Wydziału Lekarskiego Warszawski Uniwersytet Medyczny	prof. dr hab. n. med. Joanna Pera Oddział Kliniczny Neurologii Szpital Uniwersytecki w Krakowie
Ocena poprawności kryterium wyłączenia z programu: „brak skuteczności terapii definiowany jako pogorszenie o więcej niż 2 punkty średnio rocznie w skali mFARS potwierdzone w dwóch kolejnych ocenach rocznych”.	<i>Wskaźniki progresji choroby mogą znacząco różnić się pomiędzy danymi kohortami wiekowymi. Młodszy wiek w momencie rozpoznania choroby/ pojawienia się pierwszych objawów jest predyktorem szybszej progresji. W 2. roku średnia zmiana w mFARS u pacjentów z wyjściowym wiekiem poniżej 16 roku życia wynosiła 8,19+/-9,6, podczas gdy w kohorcie z wyjściowym wiekiem w chwili diagnozy >40 r.ż. zmiana wynosiła 2,02+/-7,09 punkty. Biorąc pod uwagę powyższe zapis w programie lekowym mówiący braku skuteczności terapii w przypadku pogorszenia o więcej niż dwa punkty w skali mFARS rocznie byłby krzywdzący dla pacjentów poniżej 16 roku życia. W grupie dzieci ze zdiagnozowaną ataksją Friedreicha można spodziewać się bardzo szybkiej progresji choroby, większej aniżeli u pacjentów dorosłych. Rozwiązaniem problemu mogłaby</i>	<i>W oparciu o dane literaturowe kryterium to wydaje się być uzasadnione. Dane z badania FACOMS (porównanie naturalnej historii ataksji Friedreicha z danymi pacjentów uczestniczących w badaniu klinicznym z omaweloksolonem; Lynch, 2024) wskazują, że w okresie 3 lat u pacjentów nieleczonych doszło do progresji o średnio 6,6 pkt w skali mFARS, podczas gdy pacjenci leczeni średnio pogarszali się w tym czasie o 3 pkt.</i>	<i>FA jest chorobą niezwykle heterogenną, w ciągu roku szczególnie młodszy pacjenci w przebiegu naturalnym choroby mogą pogorszyć się nawet o 8 pkt w skali mFARS, dlatego każda zmiana/poprawa takiego wyniku będzie dla pacjenta korzyścią z leczenia. Co więcej wskaźniki progresji choroby mogą różnić się pomiędzy wiekowymi, młodszy wiek wystąpienia objawów choroby związany jest z szybszą progresją. U chorych poniżej 16 r.ż. w drugim roku średnia zmiana w mFARS wynosiła 8,19±9,60, podczas gdy u chorych z zachorowaniem > 40 r.ż. zmiana wynosi 2,02±7,09 (Patel i wsp. 2016). Proponowałabym rozważenie definicji braku skuteczności jako znacznej progresji choroby zdefiniowanej przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia chorych na ataksję Friedreicha.</i>	<i>Uwaga dotycząca używanego narzędzia (skali) do oceny stopnia ciężkości choroby i heterogenności przebiegu choroby – jak poniżej (przyp. analityka – w kolejnym wierszu). Ponieważ można oczekiwać, że do programu będą włączani także chorzy o wczesnym początku wystąpienia objawów, brak skuteczności leczenia powinien być raczej definiowany jako pogorszenie o więcej niż 3 punkty średnio rocznie w dwóch kolejnych ocenach rocznych. Brak danych długoterminowych pozwalających na określenie rzeczywistego braku skuteczności leczenia w przypadku stosowania omaveloxolonum.</i>

	<p>być zmiana informacji dotyczącej braku skuteczności terapii na znaczną progresję choroby, pomimo podjętego leczenia względem przebiegu naturalnego choroby, odpowiednio zdefiniowaną przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia chorych na ataksję Friedreicha.</p>			
<p>Czy wskaźniki skuteczności terapii w części „Monitorowanie programu” załączonego projektu programu lekowego „Leczenie chorych na ataksję Friedreicha (ICD-10: G11.1)”, są odpowiednie i wystarczające w celu oceny skuteczności przedmiotowej terapii w ramach powyższego programu? Jeśli nie, to proszę o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii.</p>	<p>Przyjęta do oceny skala mFARS jest w mojej opinii całkowicie celowa i wystarczająca. Nie widzę uzasadnienia dla zastosowania dodatkowych wskaźników skuteczności terapii.</p>	<p>Wobec przytoczonych powyżej danych literaturowych przyjęte metody i punkty końcowe oraz punkty czasowe oceny skuteczności leczenia omaweloksolonem mają uzasadnienie i dają możliwość właściwej oceny bezpieczeństwa i skuteczności leczenia.</p>	<p>Skala mFARS jest uznanym wskaźnikiem skuteczności terapii omaweloksolonem stosowanym w badaniach klinicznych MOXle (Lyncha DR i wsp. Jn).</p>	<p>Nie ma polskiej wersji skali mFARS – w wersji oryginalnej do oceny dyzartrii są polecane konkretne zdania; przeprowadzenie oceny wg tej skali jest czasochłonne; natomiast skalą zalecaną do oceny chorych z ataksją (niezależnie od rodzaju ataksji) przez Europejską Sieć Referencyjną ds. Rzadkich Chorób Neurologicznych (ERN-RND) jest SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) https://www.ern-rnd.eu/disease-knowledge-hub/ataxia/ - to narzędzie powinno być wykorzystane do monitorowania leczenia;</p> <p>Tempo narastania niesprawności jest różne w zależności od m.in. stopnia zaawansowania choroby, wieku wystąpienia pierwszych objawów; w skali SARA roczna zmiana wynosi średnio do 1,6 punktu /rok (Porcu L et al. Ann Clin Transl Neurol. 2023 (doi: 10.1002/acn3.51886)); również oceniając w skali mFARS wyraźna jest heterogenność postępu choroby w zależności od wieku pierwszych objawów: od 2,62 punkta/rok, (CI 2.35–2.90; wczesny początek) do 1,18 punkta/rok u chorych z późnym początkiem (Rummey C et al. Neurology 2022 (doi: 10.1212/WNL.0000000000200913) ocena stopnia ciężkości choroby powinna być przeprowadzana z taką częstością, jak pozostałe badania – co 6 miesięcy w pierwszym roku, a następnie co 12 miesięcy.</p>

Ponadto analitycy AOTMiT zwrócili się do ankietowanych ekspertów z pytaniem, dotyczącym kryteriów włączenia do programu lekowego: W projekcie programu lekowego dla leku Skyclarys nie określono w kryteriach włączenia wyjściowego wyniku mFARS. Należy zauważyć, że w kryteriach włączenia do badania MOXle zawarto kryterium odnośnie do wyjściowej wartości wyniku w skali mFARS. Czy brak takiego kryterium w projekcie programu lekowego jest właściwe? Czy zasadnym byłoby włączanie do programu pacjentów z określonym wynikiem w skali mFARS?

Wszystkie ankietowane ekspertki uważają, że nie należy określać w kryteriach włączenia do programu wyjściowego wyniku mFARS, jedynie prof. Katarzyna Kotulska-Józwiak jest zdania, że dolna granica mFARS jest niepotrzebna, natomiast problemem pozostaje granica górna, gdyż w tej populacji pacjentów o wynikach ich leczenia niewiele wiadomo. Szczegóły przekazane w odpowiedziach ekspertek przedstawiono poniżej.

Prof. Justyna Paprocka wskazała, że nie powinniśmy ograniczać dostępu do leczenia, a tym samym oznaczać początkowego punktu na skali. Porównując z programem lekowym SMA, tam także nie było wartości wyjściowej kwalifikującej do terapii nusinersenem czy risdiplamem w skali CHOP INTEND czy HFMSE.

Prof. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak odpowiedziała, że faktycznie badanie obejmowało pacjentów, których wyjściowe wyniki mieściły się między 20 a 80 pkt. Dolna granica wydaje się niepotrzebna - pacjenci objawowi zapewne i tak ją przekroczą, a poza tym oczywiście chcielibyśmy leczyć pacjentów jak najwcześniej. Pewnym problemem pozostaje granica górna – tej populacji pacjentów i wynikach ich leczenia niewiele wiadomo.

Według prof. Anny Potulskiej-Chromik w chorobach neurozwyrodnieniowych genetycznych powinniśmy włączać leki zaraz po rozpoznaniu aby jak najszybciej odwrócić proces neurozwyrodnienia (...), wyjątkiem moim zdaniem są choroby genetyczne, w których mamy dostępną enzymatyczną terapię zastępczą - tam powinniśmy leczyć raczej już objawowych chorych bo tam nie zapobiegamy aż tak, raczej uzupełniamy ERT aby zmniejszyć progres i konsekwencje (...) generalnie AF nie wykrywa się przypadkiem tylko u objawowych chorych.

Prof. Joanna Pera wskazała, iż wynik mFARS albo innej skali oceniającej stopień nasilenia deficytu neurologicznego, nie powinien stanowić kryterium włączenia do programu dla leku Skyclarys. Brak jest wystarczających danych, które pozwalają oceniać efektywność leczenia omaweloksolonem chorych z różnym stopniem niesprawności. W badaniu MOXle przyjęto za kryteria włączenia m.in. wyjściowy wynik mFARS 20-80 i zdolność ukończenia testu wysiłkowego na rowerze stacjonarnym. Można założyć, że przy tak niewielkich liczebnie badanych kohortach starano się uzyskać w miarę homogeną grupę pacjentów pod względem nasilenia niesprawności. Pacjenci z wynikiem >80 pkt w skali mFARS nie byłoby w stanie ukończyć testu wysiłkowego. W podgrupie chorych nie chodzących było zaledwie 6 chorych analizowanych, ale i tak średni wynik w grupie leczonej był lepszy niż w placebo, choć z bardzo szerokim zakresem ufności i różnica była nieznamienista statystycznie. Jeśli zaś chodzi o dolną wartość graniczną zakresu skali mFARS przyjętej do badania MOXle - chorzy z mniejszym deficytem neurologicznym są po prostu na wcześniejszym etapie choroby, z mniej zaawansowaną chorobą. Wyniki analiz skutków opóźnionego włączenia omaweloksolonu wskazują, że u chorych, u których lek włączono później wprawdzie też uzyskiwano dobrą odpowiedź na leczenie, ale różnica pomiędzy grupami o wcześniejszym i późniejszym rozpoczęciu leczenia utrzymywała się przez cały czas obserwacji. To oznacza, że wcześniejsze rozpoczęcie leczenia - u chorych z mniejszym deficytem neurologicznym (a tym samym mniejszą liczbą punktów w skali mFARS, czy innej) - pozwala na spowolnienie przebiegu choroby i spowolnienie tempa narastania niesprawności ruchowej. Omaweloksolon jest lekiem modyfikującym przebieg choroby. Nie ma, jak na razie, leku, który wyleczy z ataksji Friedreicha. Jest to choroba uwarunkowana genetycznie i uszkodzenie jakie powoduje w układzie nerwowym jest nieodwracalne. O ile więc nie zostanie udowodnione, że stosowanie leku Skyclarys nie jest efektywne u chorych z mniejszym bądź większym deficytem neurologicznym, nie ma merytorycznego uzasadnienia dla przyjęcia wyjściowego wyniku w skali mFARS, jako kryterium włączenia do programu lekowego.

Na powyższe pytanie odpowiedziała także dr Anna Sobańska. Jej zdaniem w badaniu Moxie naukowcy musieli określić poziom mFARS, od którego będą oceniać chorych, aby uzyskać wyniki poddające się analizie statystycznej. W rzeczywistości pacjenci chorują od momentu poczęcia. To, kiedy ujawni się choroba zależy od możliwości kompensacyjnych organizmu. U ok 10% chorych pierwsze objawy są nieneurologiczne - więc nie zmierzmy ich badaniem mFARS. W momencie, gdy mamy rozpoznanie choroby potwierdzone badaniem genetycznym i oczekiwanie aż pacjent pogorszy się nam klinicznie, aby włączyć leczenie jest nieetyczne. Dlatego rozumiem i popieram brak wyjściowej wartości wyniku w skali mFARS. W związku z tym, że choroba jest dziedziczona autosomalnie recesywnie rzadko będzie się zdarzała sytuacja, wykrycia jej w stadium przedklinicznym lub skąpo objawowym, ponieważ czas do postawienia rozpoznania zajmuje średnio kilka lat.

Uwagi Wnioskodawcy – przekazane w ramach uzupełnień wymagań minimalnych

Do kwestii braku w kryteriach włączenia do projektu PL wyjściowego wyniku mFARS odniósł się także Wnioskodawca w przekazanych uzupełnieniach.

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.

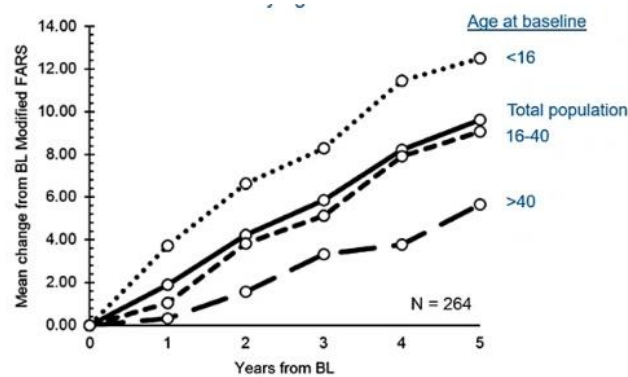
Dodatkowo chcieliśmy zwrócić uwagę na definicję nieskuteczności terapii w programie lekowym:

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

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 MOXle. 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).



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

Rysunek 4. Średnia zmiana wyniku mFARS w czasie w zależności od wieku w chwili rozpoczęcie leczenia w badaniu FA-COMS.

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, spowalniającym 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.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Skyclarys (omaweloksolon) we wskazaniu ataksją Friedreicha, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.01.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Skyclarys, omaveloxolone. Odnaleziono jedną rekomendację pozytywną HAS z 2024 r. i jedną opinię oceniającą występowanie dodatkowej korzyści klinicznej G-BA z 2024 r. Zidentyfikowano ponadto informację na stronie NICE, zgodnie z którą decyzja refundacyjna dla omaweloksolonu w leczeniu ataksji Friedreicha jest w toku (przewidywana data publikacji rekomendacji NICE to 13 sierpnia 2025 r.). Ponadto lek jest obecnie w trakcie oceny prowadzonej przez NCPE, Zorginstituut Nederland oraz CDA-AMC. Wg pozytywnej opinii HAS 2024 Skyclarys nie zapewnia poprawy (ASMR V) w strategii terapeutycznej ataksji Friedreicha w porównaniu do dostępnych opcji leczenia, zwrócono też uwagę na ograniczenia dostępnych dowodów naukowych. G-BA 2024 wskazuje, że w ogólnej ocenie zidentyfikowano niemierzalną dodatkową korzyść, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na jej ilościowe określenie. W opinii G-BA nie można wnioskować o istotności klinicznej uzyskanego efektu (zmiana wyniku w mFARS) w badaniu MOXIe. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne dla Skyclarys w leczeniu ataksji Friedreicha

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2024	Leczenie ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 16 roku życia.	<p>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. Proponowana stawka refundacji w przypadku wpisania na listę specjalności podlegających refundacji świadczeniobiorcom z ubezpieczenia społecznego: 35%.</p> <p>Przy wydaniu decyzji wzięto pod uwagę następujące aspekty:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ataksja Friedreicha jest rzadką, poważną i upośledzającą chorobą neurogenetyczną. Objawy choroby mają poważny wpływ na wszystkie aspekty codziennego życia. Ma również wpływ na życie rodzinne, społeczne i zawodowe. - Skyclarys to leczenie objawowe mające na celu spowolnienie procesu chorobowego. - Stosunek skuteczności do działań niepożądanych wydaje się ograniczony w perspektywie krótkoterminowej i pozostaje do wyjaśnienia w dłuższej perspektywie, biorąc pod uwagę niski poziom dowodów i/lub brak danych na temat dalszego działania leku, jakości życia i przeżywalności pacjentów. - Jest to leczenie pierwszego rzutu w przypadku braku klinicznie istotnego komparatora. <p>Jednocześnie zwrócono uwagę na:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zastrzeżenia co do istotności klinicznej zaobserwowanego efektu w porównaniu z placebo na podstawie wyniku oceny neurologicznej mFARS u pacjentów bez stopy wydrążonej w badaniu MOXle część 2 (-2,4 pkt., 95% CI [-4,31; -0,50]) i brak dowodów na różnice w porównaniu z placebo w priorytetowych drugorzędnych punktach końcowych, - wątpliwości co do możliwości przeniesienia wyników na wszystkich pacjentów z ataksją Friedreicha, w szczególności na pacjentów z zaawansowaną kardiomiopatią, niekontrolowaną cukrzycą lub zaawansowaną postacią choroby, - zastrzeżenia wyrażone co do poziomu dowodowego i interpretacji wyników uzyskanych z porównania pośredniego, - częstotliwość zgłaszanych działań niepożądanych i ich identyfikacja, u pacjentów leczonych omaweloksolonem zaobserwowano znaczny wzrost poziomu enzymów wątrobowych i BNP; nie można wykluczyć związanego z produktem ryzyka uszkodzenia wątroby i/lub zastoinowej niewydolności serca, - pomimo ogromnego zapotrzebowania medycznego na skuteczne i dobrze tolerowane leki, Komisja uważa, że Skyclarys nie zapewnia poprawy (ASMR V) w strategii terapeutycznej ataksji Friedreicha. <p>Szacuje się, że populację docelową we Francji stanowi około 800 pacjentów.</p> <p>*Kliniczna wartość dodana (ASMR) odpowiada klinicznej poprawie oferowanej przez produkt leczniczy w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia. Rada Przejrzystości HAS ocenia poziom ASMR od I (istotna) do IV (nieznaczną). Poziom V ASMR (odpowiadający „braku klinicznej wartości dodanej”) oznacza „brak poprawy klinicznej”.</p>
G-BA 2024	Leczenie ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 16 roku życia.	<p>G-BA wskazuje, że w ogólnej ocenie zidentyfikowano niemierzalną dodatkową korzyść, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na kwantyfikację (zmierzenie ilościowe). Roczny koszt terapii wynosi € 326 441,32. W ocenie G-BA dane oparte o definicję poprawy lub pogorszenia klinicznego zdef. jako spadek o $\leq 1,9$ lub wzrost o $\geq 1,9$ punktów w mFARS/ $\leq 0,4$ punktu rocznie w skali ALD nie mogą być interpretowane na podstawie literatury, a także nie odpowiadają one progowi istotności 15% zakresu skali uznawanego za odpowiedni do oceny korzyści. Ocena średniej zmiany w mFARS w 48. tygodniu w porównaniu z wartością wyjściową w badaniu MOXIE wykazała statystycznie istotną różnicę na korzyść omaweloksolonu w porównaniu z placebo. 95% przedział ufności wielkości efektu g Hedgеса nie znajduje się całkowicie poza zakresem nieistotności od - 0,2 do 0,2, więc nie można wnioskować, że efekt jest klinicznie istotny. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w punktach końcowych dotyczących ogólnego stanu zdrowia i czynności dnia codziennego. Jeśli chodzi o jakość życia, dostępne dane nie wykazują statystycznie istotnych różnic w sumarycznym wyniku komponentu fizycznego ani psychicznego SF-36. W odniesieniu do oceny bezpieczeństwa również nie było statystycznie istotnych różnic w ocenie częstości wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Ze względu na nierównomierny rozkład w charakterystyce wyjściowej pacjentów w badaniu MOXIE i różnice między ramionami leczenia w liczbie osób przedwcześnie utraconych z badania, a także na tle potencjalnie ograniczonego zaślepienia z powodu częstego występowania określonych działań niepożądanych w ramieniu omaweloksolonu, ryzyko błędu w części 2 badania MOXle ocenia się jako wysokie. Przy ocenie nie wzięto pod uwagę porównania pośredniego przedłużonej fazy OLE z rzeczywistym przebiegiem choroby z uwagą na ograniczenia metodologiczne dotyczące identyfikacji czynników zakłócających i różnice między populacjami, a także na tle potencjalnego błędu selekcji z powodu wysokiego odsetka osób, które zrezygnowały z badania w części 2 badania MOXle.</p>

Skróty: mFARS – zmodyfikowana skala oceny ataksji Friedreicha (ang. modified Friedreich's Ataxia Rating Scale);

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Refundowany	Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym Indywidualna refundacja	■
Belgia	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	■
Bułgaria	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	■
Chorwacja	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	■
Cypr	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	■
Czechy	Refundowany	Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym Indywidualna refundacja	■
Dania	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	■
Estonia	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	■
Finlandia	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	■
Francja	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	■
Grecja	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	■
Hiszpania	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	■
Holandia	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	■
Irlandia	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	■
Islandia	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	■
Liechtenstein	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	■
Litwa	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	■
Luksemburg	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	■
Łotwa	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	■
Malta	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	■
Niemcy	Refundowany	Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym Standardowa refundacja	■
Norwegia	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	■
Portugalia	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	■
Rumunia	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	■
Słowacja	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	■
Słowenia	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	■
Szwajcaria	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	■
Szwecja	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	■
Węgry	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	■
Włochy	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	■

* lek nie jest dostępny w obrocie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Skyclarys jest dostępny i finansowany w 3 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych) zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym. Nie podano informacji o poziomie finansowania. ■. Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 22.10.2024 r., znak PLR.4500.2248.2024.16.JWI (data wpływu do AOTMiT 22.10.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Skyclarys, omaveloxolonum, kapsułki twarde 50 mg, 90 kaps., kod GTIN: 00373179500443

w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na ataksję Friedreicha (ICD-10: G11.1)”.

Ponadto MZ zwrócił się z prośbą o ocenę:

- czy wymienione wskaźniki efektywności terapii w części „Monitorowanie programu” uzgodnionego programu lekowego, tj. projektu programu lekowego „Leczenie chorych na ataksję Friedreicha (ICD-10: G11.1)”, są odpowiednie i wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu., a jeśli nie, to proszę o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii;
- poprawności zaproponowanego kryterium wyłączenia z programu: „brak skuteczności terapii definiowany jako pogorszenie o więcej niż 2 punkty średnio rocznie w skali mFARS potwierdzone w dwóch kolejnych ocenach rocznych”.

Problem zdrowotny

Ataksja Friedreicha (FA) jest zaburzeniem wieloukładowym dziedzicznym w sposób autosomalnie recesywny, spowodowanym mutacją w genie FXN, która prowadzi do obniżenia poziomu frataksyny - białka mitochondrialnego, występującego w całym organizmie, które odgrywa istotną rolę w homeostazie żelaza i łagodzeniu skutków stresu oksydacyjnego. W FA niedobór frataksyny prowadzi do zmniejszenia produkcji ATP poprzez związki żelazowo-siarkowe, odkładanie żelaza w mitochondriach, zwiększoną produkcję reaktywnych form tlenu, co skutkuje większym obciążeniem stresem oksydacyjnym. FA powiązana jest z objawami z zakresu ośrodkowego jak i obwodowego układu nerwowego, układu mięśniowo-szkieletowego, mięśnia sercowego i wydzielania wewnętrznego trzustki. Najczęstszymi objawami są ataksja chodu i kończyn, dyzartria, zaburzenia równowagi, utrata odruchów z kończyn dolnych z głęboką utratą czucia, późniejsze stadia choroby wiążą się z występowaniem objawów ze strony układu piramidowego i manifestują się one zwłaszcza w obrębie kończyn dolnych w postaci osłabienia siły mięśniowej oraz nieprawidłowego napięcia mięśniowego. Większość pacjentów zmuszona jest do korzystania z wózka siedzącego, w zależności od źródła, przed trzecią dekadą życia lub po 15–20 latach trwania choroby. U około dwóch trzecich pacjentów występuje kliniczna lub subkliniczna neuropatia nerwu wzrokowego, a ostrość wzroku ma tendencję do powolnego zmniejszania się wraz z chorobą, aż u niewielkiej liczby osób dochodzi do ślepoty. Typowe nieprawidłowości układu mięśniowo-szkieletowego obejmują skoliozę, stopę wydrążoną (pes cavus) i stopę końsko-szpotawą. W FA występują też objawy związane z kardiomiopatią przerostową. Ataksja Friedreicha jest chorobą postępującą. Dowody sugerują, że osoby z wcześniejszym początkiem choroby mają cięższy i dynamiczniej postępujący przebieg choroby. Najczęstszą przyczyną zgonu w FA są dysfunkcje kardiologiczne, takie jak zastoinowa niewydolność serca lub arytmia. Średni wiek zgonu wynosi 37 lat (zakres wiekowy 12–87; około 25 lat lub więcej od wystąpienia choroby nawet u najmłodszych pacjentów). Inne odnotowywane przyczyny zgonu to udar niedokrwieny, choroby serca i zapalenie płuc. Postępowanie w FA od lat koncentruje się na leczeniu objawowym, realizowanym przez multidyscyplinarne zespoły fizjoterapeutów, logopedów i lekarzy specjalizacji dziecięcych oraz dorosłych.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla omaweloxolonu wskazał placebo dodane do leczenia standardowego (SoC) rozumianego jako naturalny przebieg choroby i stosowanie leków objawowych. Odnalezione wytyczne kliniczne dotyczą jedynie leczenia objawowego i podtrzymującego w FA.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii omaweloxolonem (Skyclarys) w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją MOXIE, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo omaweloxolonu (OMAW) z placebo (PLC) w populacji

wnioskowanej. Do analizy włączono również publikację Lynch 2024 (badanie cross-over) dotyczącą porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa omaweloksolonu z przedłużonej obserwacji badania MOXIE (OLE) z badaniem dotyczącym naturalnego przebiegu choroby (FACOMS) oraz przegląd systematyczny Jain 2022.

Analiza skuteczności

Pierwszorzędowy punkt końcowy (zmiana w skali mFARS)

W 48. tygodniu badania w grupie pacjentów stosujących omaweloksolon więcej chorych doświadczyło poprawy wyniku mFARS (zdef. jako zmianę od wartości wyjściowej: $\leq -1,9$ pkt) w porównaniu z placebo (47% vs 27%), wynik nie osiągnął jednak istotności statystycznej.

Natomiast u istotnie statystycznie mniejszego odsetka pacjentów w grupie omaweloksolonu odnotowano pogorszenie wyniku w skali mFARS, zdef. jako zmianę od wartości wyjściowej $\geq 1,9$ (21% vs 44%).

W badaniu MOXIE wykazano też istotną statystycznie różnicę na korzyść omaweloksolonu w porównaniu do placebo w zakresie zmiany wartości w skali mFARS dla obu subpopulacji: ARP (wszyscy randomizowani chorzy, niezależnie od obecności stopy wydrążonej); FAS (pełna populacja, chorzy bez stopy wydrążonej).

W badaniu MOXIE wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść omaweloksolonu w porównaniu do placebo w zakresie zmiany wyniku w skali mFARS w subpopulacjach pacjentów uwzględniających: kardiomiopatię w wywiadzie / chorych z dostępnymi danymi na temat dł. powtórzeń GAA1 / chorych z kardiomiopatią w wywiadzie oraz dostępnymi danymi na temat dł. powtórzeń GAA1 / długość powtórzeń GAA1 ≥ 675 / chorych poruszających się samodzielnie. Nie odnotowano IS różnic w zakresie zmiany wyniku w skali mFARS w przypadku subpopulacji uwzględniających: pacjentów dorosłych / subpopulację dzieci / długość powtórzeń GAA1 < 675 / chorych niezdolnych do samodzielnego poruszania się.

Pozostałe punkty końcowe

Zgodnie z oceną PGIC (ogólna ocena zmiany w opinii pacjenta, ang. Patient Global Impression of Change) w 48. tygodniu terapii w odniesieniu do stanu wyjściowego, w zakresie poprawy (zdef. jako zmianę od wartości wyjściowej < 4 pkt.), jak i pogorszenia (zdef. jako zmianę od wartości wyjściowej < 4 pkt.) wyniku nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami. W grupie chorych przyjmujących omaweloksolon nie odnotowano IS zmiany wyniku PGIC.

W 48. tygodniu terapii różnica wyniku w skali CGIC (ogólna ocena zmiany w opinii klinicysty, ang. Clinician Global Impression of Change) pomiędzy grupami wynosiła $-0,13$ pkt i nie była istotna statystycznie ($p=ns$).

W 48. tyg. obniżenie wyniku w teście 9-HPT (test 9 dołkowy, ang. 9-hole peg test, 9-HPT) odnotowano w obu badanych grupach. 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), natomiast nie odnotowano IS różnicy pomiędzy obiema grupami ($p=ns$).

W 48. tyg. obniżenie wyniku w teście T25-FW (test chodu na dystansie 25 stóp, ang. timed 25-foot walk test) odnotowano w obu badanych grupach (wyniki IS). Oszacowana średnia różnica pomiędzy grupami w zakresie ocenianego parametru była nieistotna statystycznie ($p=ns$).

W 48. tyg. w grupie omaweloksolonu odnotowano nieistotny statystycznie wzrost pracy maksymalnej natomiast w grupie pacjentów przyjmujących placebo odnotowano IS wzrost ocenianego parametru. Różnica pomiędzy grupami OMAW vs PLC nie osiągnęła istotności statystycznej ($p=ns$).

Zmiana mediany (min, max) ilości upadków była mniejsza w grupie omaweloksolonu – wynik nie osiągnął IS.

Średnia zmiana wyniku testu FA-ADL (ocena wykonywania czynności życia codziennego, ang. Friedreich's Ataxia - validated Activities of Daily Living) (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), $p=0,009$. Różnica między badanymi grupami była IS ($p=0,04$) na korzyść OMAW (zdef. jako zmianę od wartości wyjściowej: $\leq -0,4$ pkt).

Poprawę wyniku testu FA-ADL odnotowywano częściej w grupie pacjentów stosujących omaweloksolon (poprawa wyniku FA-ADL (36% vs 20%) w porównaniu do grupy PLC (brak informacji o IS wyniku, brak wartości parametru p). Natomiast pogorszenie wyniku testu FA-ADL odnotowywano częściej w grupie pacjentów stosujących placebo vs OMAW (pogorszenie wyniku FA-ADL (47% vs 66%) (brak informacji o IS wyniku, brak wartości parametru p).

Poprawa wyników w zakresie parametrów mFARS, FA-ADL oraz PGIC występowała częściej w grupie omaweloksolonu w porównaniu z placebo (15% vs 2%) (brak informacji o IS wyniku, brak wartości parametru p). Brak pogorszenia wyników w zakresie parametrów mFARS, FA-ADL oraz PGIC występował u wyższego odsetka pacjentów w grupie przyjmującej omaweloksolon vs PLC (38% vs 17%) (brak informacji o IS wyniku, brak wartości parametru p).

Wyniki z przedłużonej fazy badania MOXIE – faza otwarta badania (OLE)

Dla populacji FAS różnica w wyniku mFARS pomiędzy grupami omaweloksolonu i placebo, obserwowana na końcu randomizowanego etapu badania została zachowana na końcu 72. tygodnia przedłużonej fazy badania MOXIE (OLE). Kryteria równoważności dla populacji APR nie zostały spełnione (wynik górnej granicy 90%CI >0).

Analiza skuteczności (publikacja Lynch 2024, badanie cross-over)

W ramach analizy PMC (Propensity matched comparison) wykazano, że w przebiegu badania MOXIE wynik wzrósł o 3,0 pkt. podczas gdy w badaniu FACOMS wynik mFARS wzrósł o 6,61 pkt (analiza w całej populacji).

Odnotowano IS różnice pomiędzy wynikami uzyskiwanymi przez pacjentów z badania OLE (cała populacja i chorzy leczeni uprzednio PLC) i FACOMS w zakresie zmiany wyniku mFARS względem baseline po 1. i 2. roku terapii. Nie odnotowano IS różnic w zakresie zmiany w skali mFARS między pacjentami z badania OLE (pacjenci leczeni od początku OMAW) i FACOMS.

Analiza bezpieczeństwa

Badanie MOXIE

Po okresie obserwacji wynoszącym 52 tyg. u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie omaweloksolonu, w porównaniu z grupą placebo, wystąpiły następujące zdarzenia niepożądane: nudności, ból brzucha, podwyższony poziom AST, podwyższony poziom ALT, podwyższony poziom ALT \geq 3 x ULN. Nie odnotowano różnic IS w ocenie częstości wystąpienia pozostałych AEs tj.: AEs łącznie, AEs prowadzących do przerwania leczenia, bólu głowy, infekcji górnych dróg oddechowych, przeczosów, wymiotów i biegunki.

Po okresie obserwacji wynoszącym 52 tyg. nie odnotowano różnic IS w ocenie częstości wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w obu badanych grupach.

Odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie średniej zmiany poziomu eGFR w porównaniu do stanu wyjściowego na korzyść omaweloksolonu we wszystkich analizowanych grupach (populacja ARP w obu punktach czasowych tj.: w 48. i 52. tyg. i pediatryczna w 48 tyg.).

Wyniki z przedłużonej fazy badania MOXIE – faza otwarta badania (OLE)

W czasie całego okresu obserwacji w badaniu MOXIE nie odnotowano zgonów.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) wystąpiły u 12% pacjentów w grupie OMAW i 8% pacjentów w grupie PLC. Wszystkie z ciężkich zdarzeń niepożądanych zostały uznane przez badaczy za niezwiązane z leczeniem, a ponadto żadne z nich nie skutkowało przerwaniem leczenia.

Zdarzenia niepożądane (AEs) wystąpiły u 93% pacjentów stosujących OMAW i 97% stosujących PLC. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów stosujących OMAW należały: infekcja górnych dróg oddechowych (23%) i infekcja koronawirusem (19%) natomiast w grupie pacjentów stosujących PLC najczęściej występowały: podwyższony poziom ALT (23%), infekcja koronawirusem (19%) i ból głowy (19%).

Badanie wtórne

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono przegląd systematyczny Jain 2022, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa interwencji terapeutycznych stosowanych w terapii ataksji Friedreicha (m.in. omaweloksolonu, deferipronu i reweratrolu). Do przeglądu włączono 32 publikacje, dotyczące 28 badań w tym: 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 omaweloksolonu w porównaniu do placebo (badanie MOXIE). W ramach analizy skuteczności w przeglądzie Jain 2022 oceniano m.in. zmianę wyniku mFARS w badaniu MOXIE część 1 (ustalenie odpowiedniej dawki omaweloksolonu) oraz w badaniu MOXIE część 2 (porównanie stosowanie omaweloksolonu w dawce 150 mg vs placebo). Autorzy przeglądu Jain 2022 wskazują, że leczenie omaweloksolonem przełożyło się na IS większą poprawę w skali mFARS porównaniu z placebo w przebiegu 48-tygodniowego okresu obserwacji. W przypadku analizy bezpieczeństwa autorzy przeglądu Jain 2022 wśród najczęstszych zdarzeń niepożądanych, występujących podczas stosowania omaweloksolonu, deferipronu i reweratrolu wymieniają zmiany: 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. Wyniki dotyczące drugiej części badania MOXIE były spójne z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę i przedstawionymi w ramach niniejszej AWA.

Ograniczenia analizy klinicznej

Należy podkreślić, że do badania MOXIE włączano pacjentów z wynikiem w skali mFARS=20-80 oraz takich, którzy ukończyli test maksymalnego wysiłku na poziomym rowerze stacjonarnym (ang. recumbent stationary

bicycle). W badaniu wzięli udział chorzy z chorobą trwającą średnio 5 lat, a więc chorzy o średnio zaawansowanym stadium choroby. Znaczącym ograniczeniem jest brak dowodów naukowych w populacji pacjentów z ciężką postacią choroby, tym samym nie można przewidzieć efektu leczenia omaweloksolonem w tej grupie pacjentów. Ponadto należy podkreślić niepewność dot. istotności klinicznej zmian ocenianych w skali mFARS w kontekście zaawansowania choroby i wieku pacjenta. Potencjalny problem z określeniem istotności klinicznej ocenianych zmian zauważyli również eksperci kliniczni ankieterowani przez AOTMiT.

Ograniczenie analizy klinicznej stanowi również brak standardów oceny istotności klinicznej zmian w poszczególnych testach i skalach oceny sprawnościowej pacjentów. Istotność kliniczna zmian poszczególnych testów przeprowadzonych w ramach oceny skuteczności została określona przez autorów badania MOXIE i Wnioskodawcę. Tym samym wyniki testów i kwestionariuszy wykorzystanych do oceny w drugorzędowych punktach końcowych należy interpretować z ostrożnością.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy była ocena opłacalności omaweloksolonu (Skyclarys) w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie leku Skyclarys jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce terapii dotychczasowej jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła 5 574 645 PLN/QALY. Oszacowana wartość ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi [redacted] za opakowanie leku. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto o [redacted].

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera badanie randomizowane dowodzące wyższości interwencji nad komparatorem w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że oceniana technologia [redacted]

[redacted] Prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej dla leku Skyclarys [redacted]

[redacted] W żadnym z testowanych scenariuszy w ramach analizy wrażliwości nie odnotowano zmiany wnioskowania – Skyclarys pozostaje technologią droższą od komparatora, wartości parametrów ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności.

Jako ograniczenie analizy wskazać należy przyjęte w modelu dane dot. skuteczności, które dotyczą pacjentów z badania MOXIE z umiarkowaną zaawansowaną postacią choroby. Nie ma dostępnych danych dla pacjentów z cięższymi postaciami choroby, którzy również zostali uwzględnieni w modelu. Wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął dożywotni (100 lat) horyzont czasowy, natomiast dostępne są nieliczne doniesienia o chorych z ataksją Friedreicha osiągających powyżej 70 lat. W ramach analizy wrażliwości przyjęto [redacted] horyzont czasowy, co poskutkowało [redacted] parametru ICUR o [redacted] względem analizy podstawowej. Dodatkowo w modelu przyjęto wiele założeń na podstawie różnych źródeł, a wyniki modelowano nie tylko na długi horyzont czasowy, ale na różne stopnie ciężkości choroby, stąd mogą być one obarczone niepewnością. Ponadto w ramach analizy podstawowej nie uwzględniono [redacted]

[redacted] Należy zauważyć, że jedynym dostępnym badaniem długoterminowo oceniającym skuteczność leku Skyclarys jako terapii add-on do SoC jest badanie OLE, w którym mediana czasu trwania leczenia wynosi 2,76 lat. Wnioskodawca w ramach analizy podstawowej uwzględnił spadek użyteczności opiekunów, co jest właściwym podejściem jedynie w perspektywie społecznej. [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych omaweloksolonu (Skyclarys) w leczeniu ataksji Friedreicha u chorych w wieku od 16 roku życia.

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących produkt leczniczy Skyclarys w wariantie podstawowym scenariusza nowego wynosi [redacted].

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Skyclarys w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 41,12 mln zł w I roku oraz o ok. 85,45 mln zł w II roku refundacji.

W ramach ograniczeń analizy należy wskazać niepewności związane z oszacowaniem populacji docelowej. Oszacowania przeprowadzono na podstawie danych europejskich, [redacted] i założeń własnych Wnioskodawcy. Według otrzymanych opinii eksperckich, liczba chorych w Polsce z ataksją Friedreicha wynosi od 55 do 250 osób, natomiast odsetek pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją we wnioskowanym wskazaniu, spełniających kryteria włączenia określone w projekcie PL wynosi od 80% do ponad 90% chorych. Organizacje pacjenckie wskazują natomiast, że liczba pacjentów z FA to Polsce to 150 chorych. W związku z powyższym należy zauważyć, [redacted].

Biorąc pod uwagę niepewność oszacowań populacyjnych, liniowe wchodzenie pacjentów do modelu, niezaspokojoną potrzebę leczenia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu oraz długi przewidywany czas terapii, rzeczywisty wpływ na budżet, może być wyższy niż oszacowany. Należy mieć na względzie, że wyniki przedstawione BIA dotyczą 2-letniego horyzontu czasowego, który może być niewystarczający dla uzyskania równowagi na rynku. Dostęp do nowego leczenia może również skutkować zwiększeniem liczby wykonywanych testów genetycznych, co może wpływać na wzrost populacji, co nie zostało ujęte w analizach.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych:

Ekspertki ankietowane przez Agencję zgłosili następujące uwagi do zapisów programu lekowego.

Prof. dr hab. Justyna Paprocka, Konsultant Krajowa w dziedzinie neurologii dziecięcej odniosła się do kryteriów wyłączenia z programu (braku skuteczności terapii) i wskazała, że *wskaźniki progresji choroby mogą znacząco różnić się pomiędzy danymi kohortami wiekowymi. Młodszy wiek w momencie rozpoznania choroby/ pojawienia się pierwszych objawów jest predyktorem szybszej progresji. W 2. roku średnia zmiana w mFARS u pacjentów z wyjściowym wiekiem poniżej 16 roku życia wynosiła 8,19+/-9,6, podczas gdy w kohorcie z wyjściowym wiekiem w chwili diagnozy >40 r.ż. zmiana wynosiła 2,02+/-7,09 punkty. Biorąc pod uwagę powyższe - zapis w programie lekowym mówiący o braku skuteczności terapii w przypadku pogorszenia o więcej niż dwa punkty w skali mFARS rocznie byłby krzywdzący dla pacjentów poniżej 16 roku życia. W grupie dzieci ze zdiagnozowaną ataksją Friedreicha można spodziewać się bardzo szybkiej progresji choroby, większej aniżeli u pacjentów dorosłych. Rozwiązaniem problemu mogłaby być zmiana informacji dotyczącej braku skuteczności terapii na znaczną progresję choroby, pomimo podjętego leczenia względem przebiegu naturalnego choroby, odpowiednio zdefiniowaną przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia chorych na ataksję Friedreicha.*

Prof. Justyna Paprocka odniosła się również do części dot. monitorowania programu lekowego i zaproponowała stworzenie Zespołu Koordynującego prowadzoną terapię.

Również prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak, Kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii Instytutu "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie wskazała w uwagach do monitorowania programu, że *w przypadku choroby rzadkiej do rozważenia jest powołanie Zespołu Koordynującego dla oceny działania programu. W części dot. monitorowania leczenia prof. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak zaznaczyła, że należy uwzględnić dostęp do rehabilitacji.*

Dr hab. n. med. Anna Potulska-Chromik (Klinika Neurologii I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego) w uwagach do kryteriów wyłączenia z programu proponuje *rozważenie definicji braku skuteczności jako znacznej progresji choroby zdefiniowanej przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia chorych na ataksję Friedreicha*, ze względu na to, że *FA jest chorobą niezwykle heterogenną, w ciągu roku szczególnie młodzi pacjenci w przebiegu naturalnym choroby mogą pogorszyć się nawet o 8 pkt w skali mFARS, dlatego każda zmiana/poprawa takiego wyniku będzie dla pacjenta korzyścią z leczenia. Co więcej wskaźniki progresji choroby mogą różnić się pomiędzy kohortami wiekowymi, młodszy wiek wystąpienia objawów choroby związany jest z szybszą progresją. U chorych poniżej 16 r.ż. w drugim roku średnia zmiana w mFARS wynosiła 8,19±9,60, podczas gdy u chorych z zachorowaniem > 40 r.ż. zmiana wynosi 2,02±7,09 (Patel i wsp. 2016).*

Z kolei w uwagach do monitorowania programu dr hab. n. med. Anna Potulska-Chromik zaznaczyła, że nie ma uwag natomiast *lek ma potwierdzony profil bezpieczeństwa i nie wymaga częstego monitorowania, wskazana*

ocena AST i ALT oraz bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia, potem raz na mc przez pierwsze 3 mc leczenia, następnie okresowo w zależności od wskazań/odchyleń.

Prof. dr hab. n. med. Joanna Pera (Oddział Kliniczny Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie) w uwagach do kryteriów kwalifikacji odniosła się do zasadności powoływania Zespołu koordynującego - *Powoływanie Zespołu koordynacyjnego ds. Leczenia chorych na ataksję Friedreicha wydaje się zbędne, niepotrzebnie wydłużające procedurę włączenia do leczenia (chorzy, u których później włączano omaveloxolonum osiągnęli gorsze wyniki w skalach oceny stopnia ciężkości choroby w porównaniu z osobami rozpoczynającymi leczenie wcześniej) – w oparciu o przedstawiony opis programu lekowego – nie wiadomo, w oparciu o jakie dodatkowe parametry będzie podejmowana decyzja dotycząca o włączeniu do programu. Istotniejszą kwestią jest dobór skali do monitorowania leczenia – mFARS nie posiada polskiej wersji, nie ma treningu dla osób mających używać tego narzędzia. Zespół koordynacyjny będzie wprawdzie otrzymywał informację o liczbie punktów uzyskanych przez chorego, ale nie o poprawności wykonania. Skala SARA jest zalecanym narzędziem przez ERN-RND, jest szybsza do wykonania. Większą wiarygodność oceny chorych zapewni prowadzenie programu w ośrodkach eksperckich – choroba Friedreicha jest chorobą rzadką, więc ważne jest doświadczenie osób prowadzących leczenie. A członkowie ERN-RND są zobligowani stosować skalę SARA do oceny chorych z ataksją od początku istnienia sieci.*

Prof. dr hab. n. med. Joanna Pera odniosła się również do kryteriów wyłączenia z programu: *z uwagi na heterogenność przebiegu choroby m.in. zależną od wieku wystąpienia pierwszych objawów, stopnia zaawansowania choroby oraz brak wystarczających danych spoza badań przedrejestracyjnych (tzw. real-world data) – uzasadnionym jest przyjęcie, że brak skuteczności leczenia powinien być definiowany jako pogorszenie w skali mFARS o więcej niż 3 punkty średnio rocznie w dwóch kolejnych ocenach rocznych – albo przyjęcie jednak skali SARA i wtedy - o co najmniej 2 pkt średnio rocznie w dwóch kolejnych ocenach rocznych.*

W przypadku badań przy kwalifikacji prof. dr hab. n. med. Joanna Pera uważa, że *miarę masy ciała – w badaniach przedrejestracyjnych masa ciała nie determinowała włączenia do badania, zmiany masy ciała nie były przyczyną wyłączenia z badań. Również w części programu dotyczącej monitorowania leczenia, zdaniem prof. Joanny Pera pomiar masy ciała jest zbędny – w badaniach spadek masy ciała był często obserwowany i u chorych leczonych substancją czynną i otrzymujących placebo, natomiast nie wpływało to na kontynuację/przerwanie leczenia; ponadto ocena stopnia ciężkości choroby powinna być przeprowadzana z taką częstotliwością, jak pozostałe badania – co 6 miesięcy w pierwszym roku, a następnie co 12 miesięcy; wybór skali – SARA zamiast mFARS.*

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono jedną rekomendację pozytywną HAS z 2024 r. i jedną opinię oceniającą występowanie dodatkowej korzyści klinicznej G-BA z 2024 r. Zidentyfikowano ponadto informację na stronie NICE, zgodnie z którą decyzja refundacyjna dla omaweloxolonu w leczeniu ataksji Friedreicha jest w toku, lek jest także w trakcie oceny prowadzonej przez NCPE, Zorginstituut Nederland oraz CDA-AMC. Wg pozytywnej opinii HAS 2024 Skyclarys nie zapewnia poprawy (ASMR V) w strategii terapeutycznej ataksji Friedreicha w porównaniu do dostępnych opcji leczenia, zwrócono też uwagę na ograniczenia dostępnych dowodów naukowych. G-BA 2024 wskazuje, że w ogólnej ocenie zidentyfikowano niemierzalną dodatkową korzyść dla omaweloxolonu, ale dane naukowe nie pozwalają na jej ilościowe określenie. Ponadto w opinii G-BA nie można wnioskować o istotności klinicznej uzyskanego efektu (zmiany wyniku w skali mFARS) w badaniu MOXIe.

Uwagi dodatkowe

W piśmie zlecającym MZ zwrócił się również z prośbą o ocenę:

- czy wymienione wskaźniki efektywności terapii w części „Monitorowanie programu” projektu programu lekowego „Leczenie chorych na ataksję Friedreicha (ICD-10: G11.1)”, są odpowiednie i wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu., a jeśli nie, to proszę o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii;
- poprawności zaproponowanego kryterium wyłączenia z programu: „brak skuteczności terapii definiowany jako pogorszenie o więcej niż 2 punkty średnio rocznie w skali mFARS potwierdzone w dwóch kolejnych ocenach rocznych”.

Według 3 ekspertek: prof. dr hab. Justyny Paprockiej (Konsultant Krajowej w dziedzinie neurologii dziecięcej), prof. dr hab. n. med. Katarzyny Kotulskiej-Jóźwiak (Kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii Instytutu "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie), dr hab. n. med. Anny Potulskiej-Chromik (Klinika Neurologii I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego) wskaźniki efektywności terapii w części „Monitorowanie programu” uzgodnionego programu lekowego są wystarczające do oceny skuteczności.

Natomiast zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Joanny Pery (Oddział Kliniczny Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie) *nie ma polskiej wersji skali mFARS – w wersji oryginalnej do oceny dyzartrii są polecane konkretne zdania; przeprowadzenie oceny wg tej skali jest czasochłonne; natomiast skalą zalecaną do oceny chorych z ataksją (niezależnie od rodzaju ataksji) przez Europejską Sieć Referencyjną ds. Rzadkich Chorób Neurologicznych (ERN-RND) jest SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) (...) - to narzędzie powinno być wykorzystane do monitorowania leczenia. Tempo narastania niesprawności jest różne w zależności od m.in. stopnia zaawansowania choroby, wieku wystąpienia pierwszych objawów; w skali SARA roczna zmiana wynosi średnio do 1,6 punktu /rok (...); również oceniając w skali mFARS wyraźna jest heterogenność postępu choroby w zależności od wieku pierwszych objawów: od 2,62 punkta/rok, (CI 2.35–2.90; wczesny początek) do 1,18 punkta/rok u chorych z późnym początkiem (...) ocena stopnia ciężkości choroby powinna być przeprowadzana z taką częstością, jak pozostałe badania – co 6 miesięcy w pierwszym roku, a następnie co 12 miesięcy.*

Natomiast w przypadku oceny poprawności zaproponowanego kryterium wyłączenia z programu: „brak skuteczności terapii definiowany jako pogorszenie o więcej niż 2 punkty średnio rocznie w skali mFARS potwierdzone w dwóch kolejnych ocenach rocznych” prof. Justyna Paprocka uważa, że *wskaźniki progresji choroby mogą znacząco różnić się pomiędzy danymi kohortami wiekowymi. Młodszy wiek w momencie rozpoznania choroby/ pojawienia się pierwszych objawów jest predyktorem szybszej progresji. W 2. roku średnia zmiana w mFARS u pacjentów z wyjściowym wiekiem poniżej 16 roku życia wynosiła 8,19+/-9,6, podczas gdy w kohorcie z wyjściowym wiekiem w chwili diagnozy >40 r.ż. zmiana wynosiła 2,02+/-7,09 punkty. Biorąc pod uwagę powyższe- zapis w programie lekowym mówiący braku skuteczności terapii w przypadku pogorszenia o więcej niż dwa punkty w skali mFARS rocznie byłby krzywdzący dla pacjentów poniżej 16 roku życia. W grupie dzieci ze zdiagnozowaną ataksją Friedreicha można spodziewać się bardzo szybkiej progresji choroby, większej aniżeli u pacjentów dorosłych. Rozwiązaniem problemu mogłaby być zmiana informacji dotyczącej braku skuteczności terapii na znaczną progresję choroby, pomimo podjętego leczenia względem przebiegu naturalnego choroby, odpowiednio zdefiniowaną przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia chorych na ataksję Friedreicha. Analogiczne stanowisko przedstawiła dr hab. n. med. Anna Potulska-Chromik (patrz: Tabela 41).*

Z kolei wg prof. Katarzyny Kotulskiej-Jóźwiak kryterium to wydaje się być uzasadnione.

Natomiast prof. Joanna Pera uważa, że *brak skuteczności leczenia powinien być raczej definiowany jako pogorszenie o więcej niż 3 punkty średnio rocznie w dwóch kolejnych ocenach rocznych. Brak danych długoterminowych pozwalających na określenie rzeczywistego braku skuteczności leczenia w przypadku stosowania omaveloxolonum. Ponadto prof. Joanna Pera jest zdania, że skalą zalecaną do oceny chorych z ataksją (niezależnie od rodzaju ataksji) przez Europejską Sieć Referencyjną ds. Rzadkich Chorób Neurologicznych (ERN-RND) jest SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) (...) - to narzędzie powinno być wykorzystane do monitorowania leczenia.*

Ponadto analitycy AOTMiT zwrócili się do ankietowanych ekspertek z pytaniem, dotyczącym zasadności określenia w kryteriach włączenia do PL wyjściowego wyniku mFARS. Należy zauważyć, że w kryteriach włączenia do badania MOXIe zawarto kryterium odnośnie do wyjściowej wartości wyniku w skali mFARS, natomiast w projekcie programu lekowego nie ma takiego warunku.

Wszystkie ankietowane ekspertki uważają, że nie należy określać w kryteriach włączenia do programu wyjściowego wyniku mFARS, jedynie prof. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak jest zdania, że dolna granica mFARS jest niepotrzebna, natomiast problemem pozostaje granica górna, gdyż w tej populacji pacjentów o wynikach ich leczenia niewiele wiadomo. Do powyższej kwestii odniósł się także Wnioskodawca w przekazanych uzupełnieniach, zaznaczając,

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalnych określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Lynch D. Correction to Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXle Study). *Ann Neurol*. 2023 Dec;94(6):1190. doi: 10.1002/ana.26808. Epub 2023 Oct 5. Erratum for: *Ann Neurol*. 2021 Feb;89(2):212-225. PMID: 37795909.
- 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. *Mov Disord*. 2023 Feb;38(2):313-320. doi: 10.1002/mds.29286. Epub 2022 Nov 29. PMID: 36444905.
- 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.
- Badanie MOXIE
- 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. *Ann Clin Transl Neurol*. 2023 Sep 10. doi: 10.1002/acn3.51897. Epub ahead of print. PMID: 37691319.
- Hendrix, S., et al. (2023). "Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's Ataxia: Post-Hoc Analysis Using Global Statistics Test to Strengthen Secondary Endpoint Analyses." *Neurology* 100(17).
- Zaoui, Philippe & Chin, Melanie & Delatycki, Martin & Giunti, Paola & Goldsberry, Angie & Meyer, Colin & O'Grady, Megan & Perlman, Susan & Subramony, Sankar & Zesiewicz, Theresa & Lynch, David. (2020). P0222KIDNEY EFFECTS IN THE MOXIE TRIAL: A STUDY OF OMAVELOXOLONE IN PATIENTS WITH FRIEDRICH'S ATAXIA. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 35. 10.1093/ndt/gfaa142.P0222.
- RTA 408 Capsules in Patients With Friedreich's Ataxia – MOXle, [ClinicalTrials.gov ID NCT02255435](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02255435)
- Jain P, Badgujar L, Spooendonk J, Buesch K. Clinical evidence of interventions assessed in Friedreich ataxia: a systematic review. *Ther Adv Rare Dis*. 2022 Nov 29; 3:26330040221139872. doi: 10.1177/26330040221139872. PMID: 37180421; PMCID: PMC10032438.
- Jain 2022
- Umrao, A., Pahuja, M. & Chatterjee, N.S. Safety and efficacy of omaveloxolone v/s placebo for the treatment of Friedreich's ataxia in patients aged more than 16 years: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 19, 495 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03474-6>
- Umrao 2024

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- 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.
- 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.
- G-BA 2024
- Pharmaceutical Directive/Annex XII: Pharmaceutical Directive/Annex XII: Omaveloxolone (Friedreich's ataxia, ≥ 16 years; dostęp: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1067/#english>
- GDG 2019
- de Silva R, Greenfield J, Cook A, Bonney H, Vallortigara J, Hunt B, Giunti P. Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Feb 20;14(1):51. doi: 10.1186/s13023-019-1013-9. PMID: 30786918; PMCID: PMC6381619.
- HAS 2023
- HAS, Commission de la Transparence, Skyclarys, Omaveloxolone; dostęp: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3542845/fr/skyclarys-omaveloxolone-ataxie-de-friedreich#ancreDocAss

Pozostałe publikacje

- ChPL Skyclarys
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Skyclarys (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 13.01.2025 r.)
- FA-COMS
- 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.]
- Indelicio 2023
- Indelicio E, Reetz K, Maier S, et al. Predictors of survival in Friedreich's ataxia: a prospective cohort study. *Mov Disord*. 2023; doi:10.1002/mds.29687

13. Załączniki

- Załącznik 1. ██, Omaweloksolon (Skyclarlys®) w leczeniu ataksji Friedreicha, Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest Sp. z o o., Warszawa 2024 r.;
- Załącznik 2. ██, Omaweloksolon (Skyclarlys®) w leczeniu ataksji Friedreicha, Analiza kliniczna, HealthQuest Sp. z o o., Warszawa 2024 r.;
- Załącznik 3. ██, Omaweloksolon (Skyclarlys®) w leczeniu ataksji Friedreicha, Analiza ekonomiczna, HealthQuest Sp. z o o., Warszawa 2024 r.;
- Załącznik 4. ██, Omaweloksolon (Skyclarlys®) w leczeniu ataksji Friedreicha, Analiza wpływu na budżet, HealthQuest Sp. z o o., Warszawa 2024 r.;
- Załącznik 5. ██, Omaweloksolon (Skyclarlys®) w leczeniu ataksji Friedreicha, Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań, HealthQuest Sp. z o o., Warszawa 2025 r.