



## Rekomendacja nr 19/2025

z dnia 14 lutego 2025 r.

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Skyclarys (omaweloksolon) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na ataksję Friedreicha (ICD-10: G11.1)”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Skyclarys (omaweloksolon) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na ataksję Friedreicha (ICD-10: G11.1)”.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Ocenianą interwencją jest lek Skyclarys (omaweloksolon; OMAW) w leczeniu dorosłych i młodzieży od 16 roku życia z ataksją Friedreicha (FA) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ataksję Friedreicha (ICD-10: G11.1)”. Ataksja Friedreicha to rzadka wieloukładowa, dziedziczna choroba, wywołująca liczne objawy neurologiczne, a także zwiększone ryzyko kardiomiopatii i cukrzycy. Objawy choroby przybierają na sile wraz z upływem czasu, pacjenci z tym schorzeniem przeżywają średnio 37 lat. Skyclarys to pierwszy i aktualnie jedyny lek zatwierdzony do stosowania w leczeniu ataksji Friedreicha. W odnalezionych wytycznych klinicznych technologia ta nie została ujęta, jednak były one wydane jeszcze przed rejestracją OMAW. Oceniana terapia ma na celu spowolnienie procesu choroby.

Aktualnie dla pacjentów z FA dostępne jest leczenie objawowe i podtrzymujące (m.in.: zastosowanie leków na cukrzycę i problemy z sercem, zaopatrzenie w pomoce wspomagające poruszanie się jak wózki inwalidzkie). W związku z tym potrzeba zdrowotna pacjentów jest zaspokojona jedynie ww. zakresie. Jednak brak jest leczenia przyczynowego tej choroby.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na randomizowanym badaniu MOXle, w którym porównywano OMAW względem PLC. Do badania włączano pacjentów z FA między 16 a 40 r.ż. z wyjściowym wynikiem mFARS=20-80, którzy ukończyli test maksymalnego wysiłku na poziomym rowerze stacjonarnym. Warto zwrócić uwagę, że w projekcie programu lekowego nie ujęto tego typu zapisów, co wpływa na niepewność w zakresie możliwości przeniesienia wyników badania na wszystkich pacjentów z FA, którzy będą kwalifikować się do leczenia w ramach programu. Ponadto należy podkreślić, że analizę skuteczności przeprowadzono w populacji FAS (ang. full analysis set – populacja z pełnego zestawu analiz, pacjenci bez stopy wydrążonej) natomiast dla ogólnej ARP (pacjenci poddani randomizacji niezależnie od występowania stopy wydrążonej) dostępne są wyłącznie dane dla pierwszorzędnego punktu końcowego tj. zmiany wyniku w skali mFARS oraz dla bezpieczeństwa. Wyniki w zakresie

pierwszorzędowego punktu końcowego w 48 tyg. badania w populacji FAS wskazują na przewagę terapii z wykorzystaniem OMAW względem PLC w zakresie odsetka pacjentów u których nastąpiło pogorszenie wyniku w skali mFARS<sup>1</sup> (21% OMAW vs 44% PLC; p=0,04), nie odnotowano natomiast różnicy istotnej statystycznie dla poprawy wyniku w tej skali. W populacji ARP zmiana wyniku w skali mFARS była na korzyść OMAW (średnia różnica wyników MD=-1,93 pkt [95%CI: - 3,7; -0,15], p=0,034). Istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji wykazano dla jednego z drugorzędowych punktów końcowych tj. oceny wykonywania czynności życia codziennego (kwestionariusz FA-ADL; wyniki w grupach: -0,17 pkt OMAW vs 1,14 pkt PLC; p=0,042). W przypadku pozostałych punktów końcowych różnice między grupami nie były istotne statystycznie albo istotność statystyczna nie była oceniana. W odniesieniu do bezpieczeństwa w badaniu MOXIE w 52 tyg. w populacji ARP nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami dla: zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem, AEs prowadzących do przerwania leczenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs). Ponadto do analizy klinicznej włączono także publikację Lynch 2024 (badanie cross-over) z której wynika, że progresja choroby, u pacjentów stosujących OMAW została istotnie statystycznie spowolniona o 55% w porównaniu do pacjentów nieleczonych. Dodatkowo w analizie ujęto opracowania wtórne, których wnioski są spójne z danymi pochodzącymi z badania MOXIE. Interpretując wyniki analizy klinicznej należy mieć na uwadze liczne ograniczenia wpływające na niepewność wnioskowania wśród których można wymienić m.in.: brak dowodów naukowych w populacji pacjentów z ciężką postacią choroby; niewielką liczbę pacjentów w badaniu; brak możliwości oceny długoterminowych efektów interwencji; niepewność dot. istotności klinicznej uzyskanych wyników m.in. w skali mFARS. Ponadto należy zauważyć, że przedstawione w analizie badania nie zawierają dowodów na poprawę przeżycia pacjentów z FA.

Oceniana technologia nie jest efektywna kosztowo w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (ICUR wynosi prawie 5,6 mln zł/QALY). Dodatkowe wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia na objęcie refundacją Skyclarys wyniosą ok. 125,57 mln zł w ciągu pierwszych II lat refundacji. Podstawowa niepewność oszacowań związana jest z założeniem dotyczącym liczebności populacji docelowej. Mając powyższe na uwadze, a także niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w tym wskazaniu oraz długi przewidywany czas terapii, można założyć, że rzeczywisty wpływ na budżet, będzie wyższy niż oszacowany przez Wnioskodawcę. Jednocześnie Wnioskodawca nie uwzględnił podziału ryzyka pomiędzy Wnioskodawcą a płatnikiem publicznym, w szczególności mając na uwadze wysokie wydatki generowane w analizie wpływu na budżet, a także brak efektywności kosztowej.

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację refundacyjną, w której podkreśla się jednak, że Skyclarys nie zapewnia poprawy klinicznej w strategii terapeutycznej FA.

Podsumowując, lek może stanowić wartościową opcję terapeutyczną w ocenianym wskazaniu biorąc pod uwagę przede wszystkim brak innych możliwości leczenia przyczynowego dostępnego dla pacjentów z ataksją Friedreicha. Niemniej, ze względu na ograniczenia dostępnych danych i wysoką niepewność wyników przedłożonych przez wnioskodawcę analiz, a w szczególności wysokie koszty leczenia i znaczący dodatkowy wpływ na budżet przy ryzyku niedoszacowania wielkości populacji, przy jednoczesnym braku przedłożenia propozycji instrumentu dzielenia ryzyka, refundację przedmiotowej technologii uznaje się za niezasadną.

<sup>1</sup> Pogorszenie definiowane jako zmiana od wartości wyjściowej  $\geq 1,9$

Mając na uwadze powyższe w tym uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości Prezesa Agencji rekomenduje jak w sentencji.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Skyclarys, omaveloxolonum, kapsułki twarde 50 mg, 90 kaps., kod GTIN: 00373179500443; proponowana cena zbytu netto (CZN): [REDAKTOWANE] w ramach nowego programu lekowego „Leczenie chorych na ataksję Friedreicha (ICD-10: G11.1)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w nowej grupie limitowej. Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

### **Problem zdrowotny**

Ataksja Friedreicha (ICD-10: G11.1; ang. Friedreich's ataxia; FA) jest rzadką, wieloukładową, postępującą chorobą neurodegeneracyjną o podłożu genetycznym. Rozpoczyna się w okresie dojrzewania, zwykle między 5. a 25. rokiem życia. Charakteryzuje się objawami z zakresu układu nerwowego, układu mięśniowo-szkieletowego, mięśnia sercowego i wydzielania wewnętrznego trzustki. Chorzy z FA doznają postępującego uszkodzenia układu nerwowego oraz progresywnej utraty koordynacji, osłabienia mięśni, wycieńczenia co w konsekwencji często doprowadza do utraty zdolności samodzielnego poruszania się (przed trzecią dekadą życia lub po 15–20 latach trwania choroby - zależy od źródła).

Średni wiek pacjentów w przypadku zgonu wynosi 37 lat (zakres wiekowy 12–87; około 25 lat lub więcej od wystąpienia choroby nawet u najmłodszych pacjentów) i najczęściej wywołują go dysfunkcje kardiologiczne, takie jak zastoinowa niewydolność serca lub arytmia. Inne odnotowywane przyczyny zgonu to udar niedokrwienny, inne choroby serca i zapalenie płuc.

Ataksja Friedreicha jest najbardziej powszechnym rodzajem ataksji dziedzicznej. Stanowi około 50% przypadków wszystkich ataksji, z czego blisko 75% chorych jest w wieku poniżej 25 lat. Dane epidemiologiczne wskazują, że FA występuje u 1 na 20 000 osób w południowo-zachodniej Europie natomiast w północnej i wschodniej u 1 na 250 000 osób.

Z danych NFZ za 2023 r. wynika, że liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: G11.1 wyniosła 4, natomiast z G11 wyniosła 1 022 osoby.

Według szacunków ekspertów klinicznych w Polsce z FA jest od 55 do 250 osób, w ich ocenie technologia wnioskowana po jej wprowadzeniu do refundacji byłaby stosowana u 80% do ponad 90% chorych.

Wnioskodawca poinformował, że Skyclarys jest finansowany w ramach procedury RDTL u [REDAKTOWANE]

### **Alternatywna technologia medyczna**

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej w FA zalecają leczenie objawowe i podtrzymujące. W wytycznych zaprezentowano sposób postępowania i strategie, które mają na celu złagodzenie poszczególnych objawów choroby (w tym zastosowanie leków na cukrzycę i problemy z sercem; oferowanie pomocy wspomagających poruszanie się; wszczepianie rozrusznika serca lub kardiowertera-defibrylatora; stosowanie terapii logopedycznej, rehabilitacji i fizjoterapii) natomiast nie uwzględniono w nich leczenia przyczyny choroby.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu

refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. we wskazaniu ataksja Friedreicha nie jest refundowana żadna technologia lekowa.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie stosowane w praktyce klinicznej w Polsce Wnioskodawca za alternatywę dla ocenianej technologii uznał placebo dodane do leczenia standardowego (SoC), rozumianego jako naturalny przebieg choroby i stosowanie leków objawowych.

Wybór komparatora uznaje się za prawidłowy.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Omaweloksolon (OMAW) jest półsyntetycznym triterpenoidem oleananem, należącym do grupy aktywatorów czynnika jądrowego Nrf2. Dokładny mechanizm działania terapeutycznego OMAW u pacjentów z FA, nie jest znany. Szlak Nrf2 uczestniczy w odpowiedzi komórkowej na stres oksydacyjny. Istnieją dowody wskazujące, że w komórkach pacjentów z FA występuje obniżone stężenie i aktywność czynnika Nrf2.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Skyclarys (omaweloksolon, OMAW), jest wskazany w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Do analizy klinicznej Wnioskodawcy dla porównania omaweloksolonu (OMAW) z placebo (PLC) w leczeniu FA u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia włączono jedno wieloośrodkowe<sup>2</sup>, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne II fazy (MOXIE<sup>3</sup>). Do badania kwalifikowano pacjentów z FA między 16 a 40 rokiem życia z wyjściowym wynikiem mFARS=20-80, którzy ukończyli test maksymalnego wysiłku na poziomym rowerze stacjonarnym. Liczba pacjentów poddanych randomizacji (populacja ARP) wynosiła 103 (OMAW n=51; PLC, n=52), w tym bez stopy wydrążonej (populacja FAS; *ang. full analysis set* – populacja z pełnego zestawu analiz) n=82 pacjentów (OMAW: N=40; PLC: N=42). Okres obserwacji: 52 tyg. (48 tyg. leczenia + 4 tyg. obserwacji); przedłużony okres obserwacji (OLE) od 144 do 168 tyg. Skuteczność stosowania OMAW w porównaniu z PLC oceniano w populacji FAS, u pacjentów u których dostępna była co najmniej 1 ocena następująca po badaniu przesiewowym. W populacji ARP były dostępne wyniki dla zmiany wyniku mFARS oraz bezpieczeństwa. Dodatkowo uwzględniono dane, dotyczące wyników raportowanych dla poszczególnych subpopulacji pacjentów. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration oceniono na niskie we wszystkich domenach, a jakość badania w skali Jadada na 5 punktów (ocena Wnioskodawcy).

Charakterystyka pacjentów badania MOXIE w populacji FAS: średnia wieku wynosiła 23,9 lat w momencie włączenia do badania, średni wiek zachorowania 15,5 lat, wyniki oceny w skali mFARS

<sup>2</sup> 11 ośrodków - 11 ośrodków w USA, UK, Australii, Austrii, Włoszech.

<sup>3</sup> MOXIE było cyklem 2 badań, z których pierwsze dotyczyło jedynie dostosowywania odpowiedniej dawki OMAW. W związku z tym Wnioskodawca analizie poddał jedynie wyniki 2 badania z cyklu MOXIE.

wynosiły wyjściowo 39,83 pkt, a w skali FA-ADL 10,29 pkt., 93% chorych poruszało się samodzielnie, u 37,8% występowała kardiomiopatia, a u 2,4% cukrzyca w wywiadzie. Pozostałe informacje dotyczące charakterystyki pacjentów dostępne są w Analizie Klinicznej Wnioskodawcy (AKL).

Ponadto do analizy Wnioskodawca włączył publikację Lynch 2024 (badanie cross-over; porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa OMAW badanie MOXIe (OLE) z naturalnym przebiegiem choroby badanie FACOMS (badanie obserwacyjne; liczba pacjentów z FA N=812, horyzont 3 lata)) oraz przegląd systematyczny Jain 2022. Dodatkowo Agencja odnalazła i opisała w AWA przegląd Umrao 2024.

Nie odnaleziono badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

### *Skuteczność kliniczna*

#### OMAW vs PLC (MOXIe)

Wyniki wykazują istotną statystycznie przewagę OMAW w porównaniu do grupy PLC w 48. tygodniu badania w zakresie:

- zmiany wyniku w skali mFARS<sup>4</sup> (pierwszorzędowy punkt końcowy):
  - pogorszenie wyniku w skali mFARS: 21% OMAW vs 44% PLC; OR=0,33 [95%CI: 0,12; 0,93], p=0,04.  
Poprawa wyniku w skali mFARS nie była istotna statystycznie pomiędzy grupami.
  - zmiana wyniku w skali mFARS w 48 tyg. vs stan wyjściowy

*Populacja FAS (modele mieszane pomiarów powtórzonych tzw.: MMRN (ang. mixed models repeated measure))*

większa zmiana wyniku mFARS w grupie OMAW w porównaniu do PLC (OMAW -1,55 pkt vs PLC 0,85 pkt). Średnia różnica OMAW vs PLC: MD=-2,40 pkt (SEM=0,96) [95%CI: -4,31; -0,5], p=0,014.

#### *Populacja ARP*

Średnia różnica OMAW vs PLC: MD=-1,93 pkt (SEM=0,90) [95%CI: - 3,7; -0,15], p=0,034.

#### *Inne subpopulacje (szczegółowe wyniki ujęte w AWA)*

uwzględniające: chorych z kardiomiopatią w wywiadzie; chorych z dostępnymi danymi na temat dł. powtórzeń GAA1; zmiana mFARS u chorych z kardiomiopatią w wywiadzie oraz dostępnymi danymi na temat dł. powtórzeń GAA1; płeć męska, długość powtórzeń GAA1  $\geq 675$ ; chorych poruszających się samodzielnie.

---

<sup>4</sup> Zmodyfikowana Skala Oceny Ataksji Friedreicha (mFARS) obejmuje ocenę objawów opuszkowych, ocenę koordynacji kończyn górnych i dolnych oraz ocenę równowagi. Maksymalna, możliwa do zdobycia ilość punktów w skali mFARS wynosi 93 (wyższy wynik to cięższa postać choroby). Autorzy badania zmodyfikowali liczbę punktów w skali mFARS na 99 pkt. przyjęli, że zmiana wyniku mFARS w odniesieniu do wartości wyjściowej:  $\leq -1,9$  pkt oznaczała spowolnienie progresji choroby;  $> -1,9$  i  $< 1,9$  pkt oznaczała stabilną progresję choroby;  $\geq 1,9$  pkt oznaczała postępującą progresję choroby. Poprawę wyniku definiowano jako zmianę od wartości wyjściowej:  $\leq -1,9$  pkt; pogorszenie definiowano jako zmianę od wartości wyjściowej  $\geq 1,9$ .

Istotność kliniczna: zgodnie z interpretacją Wnioskodawcy już 1 punktowa zmiana jest odczuwalna dla pacjentów i stanowi zmianę istotną klinicznie. W literaturze nie odnaleziono jednak informacji o zmianie istotnej klinicznie.

- oceny wykonywania czynności życia codziennego (FA-ADL)<sup>5</sup> w 48. tyg. terapii vs stan początkowy: średnia różnica pomiędzy grupami -1,30 (SEM=0,629), p=0,042. W grupie OMAW -0,17 pkt (SEM=0,450; p=ns) vs w grupie PLC 1,14 pkt (SEM=0,42, p=0,009).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla porównania OMAW vs PLC w zakresie:

- zmiany wyniku w skali mFARS w subpopulacjach uwzględniających: pacjentów dorosłych, dzieci, długość powtórzeń GAA1<675, chorych niezdolnych do samodzielnego poruszania się;
- ogólnej oceny zmiany w opinii pacjenta (PGIC);
- ogólnej oceny zmiany w opinii klinicysty (CGIC)<sup>6</sup>;
- testu 9-dołkowego (9-HPT)<sup>7</sup>;
- testu chodu na dystans 25 stóp (T25-FW)<sup>8</sup>;
- pracy maksymalnej w teście wysiłkowym;
- częstości upadków.

#### Faza otwarta badania MOXle (OLE)

Wyniki analizy równoważności (ang. *non-inferiority*) przy użyciu pojedynczego modelu MMRM (modele mieszane pomiarów powtórzonych) wskazują, że dla:

- Populacja FAS - różnica w wyniku mFARS pomiędzy grupami OMAW i PLC, obserwowana na końcu randomizowanego etapu badania (-2,17 pkt; p=0,0471)<sup>9</sup> została zachowana na końcu 72. tygodnia przedłużonej fazy badania (-2,91 pkt; p=0,0433). Górna granica 90% CI dla testu równoważności ( $\Delta_2 - 0,5 \times \Delta_1$ ) była mniejsza od 0 (-0,090), co stanowi istotny dowód równoważności.
- Populacja APR - kryteria równoważności nie zostały spełnione (wynik górnej granicy 90%CI >0).

#### *Bezpieczeństwo*

#### OMAW vs PLC (MOXle)

<sup>5</sup> Zwalidowany dla FA kwestionariusz oceny aktywności życia codziennego (FA-ADL) - obejmuje 9 domen: (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. Wyższy wynik FA-ADL, oznacza cięższy przebieg choroby. W badaniu MOXle: zmiana wyniku FA-ADL w stosunku do wartości wyjściowej:  $\leq -0,4$  - oznaczała poprawę jakości życia;  $> -0,4$  i  $< 0,4$  - oznaczała stabilną jakość życia;  $\geq 0,4$  - oznaczała pogorszenie jakości życia.

Istotność kliniczna: Wnioskodawca zakłada, że zmiana wyniku FA-ADL o  $\pm 0,4$  pkt jest zmianą istotną klinicznie. W literaturze nie odnaleziono informacji o zmianie istotnej klinicznie.

<sup>6</sup> CGIC to 7-punktowa skala podobna do PGIC z tą różnicą, że w skali CGIC ocena stanu zdrowia przeprowadzania jest przez lekarza.

Istotność kliniczna: Wnioskodawca uznał tym samym zmianę istotną klinicznie o: 1 pkt. W literaturze nie odnaleziono informacji o zmianie istotnej klinicznie.

<sup>7</sup> 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.

Istotność kliniczna: Wnioskodawca wskazuje, że wielkość zmiany omawianego parametru nie jest stała, a zależna od choroby i stanu klinicznego pacjenta. W literaturze nie odnaleziono informacji o zmianie istotnej klinicznie.

<sup>8</sup> T25-FW test 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.

Istotność kliniczna: Wnioskodawca wskazuje, że wielkość zmiany omawianego parametru nie jest stała, a zależna od choroby i stanu klinicznego pacjenta. W literaturze nie odnaleziono informacji o zmianie istotnej klinicznie.

<sup>9</sup> Różnica pomiędzy grupami w badaniu MOXle, wynosiła -2,4 pkt. Wnioskodawca wskazał, że „niewielka niespójność wyników jest spowodowana uwzględnieniem dodatkowych wizyt w modelu uwzględnionym w badaniu OLE”

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami (okres obserwacji 52 tyg.) dla: zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem, AEs prowadzących do przerwania leczenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs).

W zakresie poszczególnych AEs, które wystąpiły u co najmniej 20% chorych, w grupie OMAW w odniesieniu do PLC raportowano istotnie statystyczny większy odsetek zdarzeń: nudności, ból brzucha, podwyższony poziom AST, podwyższony poziom ALT, podwyższony poziom ALT $\geq$ 3 x ULN. Natomiast różnica nie osiągnęła istotności statystycznej dla: bólu głowy, infekcji górnych dróg oddechowych, przeczosów, wymiotów i biegunki.

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

#### Faza otwarta badania MOXIe (OLE)

- SAEs wystąpiły u 12% pacjentów stosujących dalej OMAW (OMAW-OMAW) i 8% pacjentów wcześniej przyjmujących PLC (PLC-OMAW) – badacze uznali wszystkie SAEs za niezwiązane z leczeniem, żadne z SAEs nie skutkowało przerwaniem leczenia.
- AEs wystąpiły u 93% OMAW-OMAW i 97% PLC-OMAW. W grupie OMAW-OMAW najczęściej występowały infekcja górnych dróg oddechowych (23%) i infekcja koronawirusem (19%), a w grupie PLC-OMAW podwyższony poziom ALT (23%), infekcja koronawirusem (19%) i ból głowy (19%).

#### *Dodatkowe informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa*

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

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

Odnotowano istotne statystycznie 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 różnic istotnych statystycznie w zakresie zmiany w skali mFARS między pacjentami z badania OLE (pacjenci leczeni od początku OMAW) i FACOMS.

##### Opracowania wtórna (Jain 2022, Umrao 2024)

Wnioski płynące z przeglądów systematycznych są spójne z danymi pochodzącymi z badania pierwotnego uwzględnionego w analizie klinicznej.

#### ChPL

Wg ChPL produktu leczniczego Skyclarys (omaweloksolon; OMAW) do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq$ 1/10; częstości występowania wszystkich stopni wg CTCAE) należą: grypa, zmniejszone łaknienie, ból głowy, ból jamy ustnej i gardła, nudności, biegunka, wymioty, wzrost aktywności ALAT, wzrost aktywności ASPAT, ból pleców, skurcze mięśni, zmęczenie, zmniejszenie masy ciała.

#### *Ograniczenia*

- Brak dowodów naukowych w populacji pacjentów z ciężką postacią choroby.
- Niepewność dotycząca tego jaką zmianę w skali mFARS można uznać ze zmianę istotną klinicznie w kontekście zaawansowania choroby i wieku pacjenta. Na powyższe zwracali także uwagę eksperci kliniczni ankietowani przez Agencję – omówiono w AWA.

- Brak standardów oceny istotności klinicznej zmian w poszczególnych testach i skalach oceny sprawnościowej pacjentów (ocena istotności klinicznej określona przez autorów badania MOXIE i Wnioskodawcę).
- Niewielka liczba pacjentów.
- Brak badań dotyczących skuteczności praktycznej.
- Najdłuższy okres obserwacji w badaniu wynosi od 144 do 168 tyg. (MOXIE OLE).

Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji RSS.

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł (3 x 72 547 zł).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.*

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym (100-letnim) horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), natomiast perspektywę wspólną (NFZ i pacjent) uznano za tożsamą. Omaweloksolon (OMAW) porównano ze standardowym postępowaniem (SoC). Uwzględniono następujące kategorie kosztów: nabycia leku, podania leku i monitorowania w programie lekowym, leczenia zdarzeń niepożądanych, wykorzystania zasobów medycznych (w tym koszty chorób współistniejących).

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy dla porównania OMAW z SoC ICUR=5 574 645 zł/QALY. Wartość ICUR przekracza próg opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Różnica w QALY między analizowaną interwencją, a komparatorem wynosi [ ] QALY na korzyść interwencji ocenianej.

Wartość progowej ceny zbytu netto leku (przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu opłacalności) oszacowana przez Wnioskodawcę wynosi [ ] zł za opakowanie leku. Progowa CZN jest niższa o [ ] względem wnioskowanej CZN.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości przetestowano wiele wariantów analizy, jednak żaden z nich nie spowodował zmiany wnioskowania. W probabilistycznej analizie wykazano, że prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej dla leku Skyclarys wynosi [ ]

**Ograniczenia**



- Główny wpływ na niepewność oszacowań przeprowadzonych w analizie ekonomicznej mają ograniczenia analizy klinicznej, które przekładają się na założenia przyjęte w modelu ekonomicznym.
- W ramach analizy podstawowej nie uwzględniono [REDAKTOWANE].
- Jedynym dostępnym badaniem długoterminowo oceniającym skuteczność leku Skyclarys jest badanie OLE z medianą czasu trwania leczenia 2,76 lat.
- W analizie podstawowej Wnioskodawca przyjął dożywotni (100 lat) horyzont czasowy, natomiast dostępne są nieliczne doniesienia o chorych z FA osiągających powyżej 70 lat. W analizie wrażliwości testowano [REDAKTOWANE] horyzont czasowy [REDAKTOWANE].

Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930).**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty: omaweloksolonu, podania leku, monitorowania leczenia w programie lekowym, wizyt u specjalistów, badań okresowych, zużycia wyrobów medycznych i leczenia zdarzeń niepożądanych. Nie uwzględniono kosztów terapii standardowej, zakładając konserwatywnie, że w obydwu ocenianych ramionach będą one takie same. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ), a wspólną (NFZ i pacjent) uznano za tożsamą.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I. oraz [redacted] [redacted] w II. roku analizy w scenariuszu nowym. Wnioskodawca przyjął założenie, że udział w rynku leku Skyclarys wyniesie [redacted]<sup>10</sup> odpowiednio w I i II roku analizy.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Skyclarys (omaweloksolon; OMAW) spowoduje, wzrost wydatków płatnika o:

- ok. 41,12 mln zł (min. 36,2 mln. zł; max. 46,4 mln. zł) w I roku refundacji;
- ok. 85,45 mln zł (min. 75,2 mln zł; max. 96,3 mln. zł) w II roku refundacji.

Koszty refundacji leku Skyclarys wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji.

Analiza wrażliwości nie wpłynęła na zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej, tj. dodanie OMAW do SoC wiąże się z dodatkowymi wydatkami po stronie płatnika publicznego. Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miały scenariusze [redacted]

### *Ograniczenia*

Główne ograniczenia analizy dotyczą niepewności związanych z oszacowaniem wielkości populacji docelowej.

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w AWA.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie przedłożył propozycji RSS.

### **Uwagi do programu lekowego**

Omówione w AWA.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Nie dotyczy.

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

#### *Rekomendacje kliniczne*

Włączono trzy wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z FA: Clinical Management Guidelines Writing Group (CMG 2022); Guidelines Development Group (GDG 2019) i European Reference Network for Rare Neurological Diseases (ERN-RND 2019).

W odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do leczenia przyczynowego FA, a zalecenia dotyczą jedynie leczenia objawowego i podtrzymującego. Niemniej wytyczne zostały wydane przed rejestracją ocenianej interwencji.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

<sup>10</sup> Populacja oszacowana przez ekspertów ankietowanych przez Agencję: zakres ok. 49-225; organizacje pacjenckie wskazywały na: 150 pacjentów.

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację refundacyjną dotyczącą ocenianej technologii wydaną przez HAS w 2024 r. i jedną opinię oceniającą występowanie dodatkowej korzyści klinicznej G-BA również z 2024 r.

W pozytywnej rekomendacji zwrócono uwagę, że pomimo ogromnego zapotrzebowania medycznego na skuteczne i dobrze tolerowane leki, Skyclarys nie zapewnia poprawy klinicznej (ASMR V<sup>11</sup>) w strategii terapeutycznej FA. Ponadto wskazano także na wątpliwości co do możliwości przeniesienia wyników na wszystkich pacjentów z FA, w szczególności na pacjentów z zaawansowaną kardiomiopatią, niekontrolowaną cukrzycą lub zaawansowaną postacią choroby.

W opinii G-BA wskazuje się, że nie można wnioskować o istotności klinicznej uzyskanego efektu (zmiany wyniku w skali mFARS) w badaniu MOXIe.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę produkt leczniczy Skyclarys w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 3 krajach (Austria, Czechy, Niemcy) UE i EFTA (na 30 krajów UE i EFTA),

PREZES

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.10.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.2248.2024.16.JWI) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Skyclarys, omaveloxolonum, kapsułki twarde 50 mg, 90 kaps., kod GTIN: 00373179500443, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ataksję Friedreicha (ICD-10: G11.1)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 19/2025 z dnia 10 lutego 2025 roku w sprawie oceny leku Skyclarys (omaweloksolon) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ataksję Friedreicha (ICD10: G11.1)”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 19/2025 z dnia 10 lutego 2025 roku w sprawie oceny leku Skyclarys (omaweloksolon) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ataksję Friedreicha (ICD10: G11.1)”
2. Raport nr OT.423.1.65.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Skyclarys (omaweloksolon) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na ataksję Friedreicha (ICD-10: G11.1)””. Data ukończenia: 31 stycznia 2025 r.

---

<sup>11</sup> 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 (nieznaczna). Poziom V ASMR (odpowiadający „braku klinicznej wartości dodanej”) oznacza „brak poprawy klinicznej”.