

Liečivo omaveloxolón (Skyclarys) na liečbu dospelých a dospievajúcich pacientov od 16 rokov na liečbu Friedreichovej ataxie

projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 35533 ATC skupina: N07XX25; ŠÚKL kód: 5446E)

Zadávatel': Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 18.04.2025*

Autori: Mgr. Henrieta Oravcová, PhD., Mgr. Marek Juračka, Mgr. Ivan Piovarči, PhD., MUDr. Matej Palenčár, Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z. z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo omaveloxolón (Skyclarys) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z. z. je deň doplnenia žiadosti, t.j. 09.12.2024. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 10.12.2024), t.j. termín 18.04.2025. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z. z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z. z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Skyclarys aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Skyclarys je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Skyclarys zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 18.04.2025** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR).

Rozhodnutie bude zverejnené na: kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/35533

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Skyclarys. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Problematika

Friedreichova ataxia (FRDA) je zriedkavé dedičné neurodegeneratívne ochorenie spôsobené mutáciou v géne kódujúcom proteín frataxín. Táto mutácia vedie k zníženej produkcii frataxínu, čo narušuje metabolizmus železa a spôsobuje hromadenie železa v tkanivách, oxidačný stres a zápal nervového tkaniva. FRDA spôsobuje progresívne, nezvratné poškodenie miechy, periférnych nervov a mozog.

Prevalencia FRDA sa celosvetovo pohybuje od 1/20 000 do 1/250 000. V slovenskej populácii je odhadovaná prevalencia 1/44 100. FRDA je genetické ochorenie s autozómovo recesívnym typom dedičnosti¹, ktoré postihuje rovnako mužov aj ženy. Príznaky sa zvyčajne objavujú medzi 10. a 15. rokom života. Skorší nástup ochorenia znamená závažnejší priebeh, rýchlejšiu progresiu a častejší výskyt kardiovaskulárnych komplikácií.

FRDA spôsobuje viaceré závažné zdravotné problémy. Pacienti majú ťažkosti s pohybom, rečou, sluchom a zrakom, pričom dochádza k postupnej strate reflexov v končatinách. Ochorenie často postihuje srdce a endokrinné žľazy, čo vedie ku kardiomyopatii (ochorenie srdcového svalu) a cukrovke. Časom sa u pacientov vyvíjajú problémy s prehĺtaním – v pokročilom štádiu potrebujú špeciálne upravenú stravu alebo musia prijímať výživu cez sondu. Zhoršuje sa aj funkcia tráviaceho systému, prejavujúca sa spomalenou činnosťou čriev a zápchou. Pacienti trpia problémami s dýchaním počas spánku (spánkovým apnoe), ktoré sa postupne zhoršuje. Bežné sú aj poruchy držania tela, najmä vykrivenie chrbtice (skolióza) a deformácie končatín. Skolióza sa typicky objavuje v ranom štádiu ochorenia a často vyžaduje chirurgický zákrok.

Priemerný vek úmrtia pacientov s FRDA je 30–40 rokov, pričom najčastejšou príčinou je srdcové zlyhanie (viac ako 50 % pacientov). Väčšina pacientov je do 20 rokov od nástupu ochorenia odkázaná na invalidný vozík, pri skorom nástupe príznakov už do 15 rokov. Existujúca liečba sa zameriava na kontrolu prejavov a príznakov ochorenia.

Držiteľ registrácie požiadal 31.10.2024 o úhradu lieku Skyclarys (liečivo omaveloxolón) pre balenie p.o. 50 mg tvrdé kapsuly, cps dur 90x50 mg (fl.HDPE) na liečbu dospelých a dospievajúcich pacientov vo veku od 16 rokov s Friedreichovou ataxiou a s ďalšími podmienkami (Tabuľka 1). EMA² odporučila použitie lieku Skyclarys v predmetnej indikácii v 12/2023.

Cieľ

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva omaveloxolón (liek Skyclarys) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii Friedreichovej ataxie na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa liečivo omaveloxolón (liek Skyclarys) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva omaveloxolón (liek Skyclarys)?

¹ Typ dedičnosti, pri ktorom sa ochorenie prejaví len vtedy, ak jedinec zdedí mutovaný gén od oboch rodičov. Každý rodič je nositeľom jednej kópie zmeneného génu, pričom sám nemusí mať príznaky ochorenia.

² EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> Friedreichova ataxia MKCH-10³: G11.1 <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dospelí a dospelievajúci pacienti vo veku od 16 rokov na liečbu Friedreichovej ataxie. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov: <ol style="list-style-type: none"> vo veku ≥ 16 rokov, s modifikovaným skóre FARS (mFARS) ≤ 80, s diagnózou Friedreichovej ataxie, potvrdenej molekulárno-genetickým testovaním a prítomnosťou bialelického patogénneho variantu v géne FXN, ktorí nemajú závažné poškodenie funkcie pečene (Child-Pugh C), ktorí nemajú nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus (HbA1c $> 11,0\%$). Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou, ak je zistené aspoň jedno z týchto kritérií: <ol style="list-style-type: none"> srdcové zlyhanie vyhodnotené kardiológom podľa aktuálnych štandardných klinických usmernení, ALT alebo AST > 5-násobok ULN s príznakmi zlyhania pečene. Hradená liečba sa môže indikovať na pracoviskách Univerzitnej nemocnice Bratislava, Univerzitnej nemocnice Martin, Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice a Národnom ústave detských chorôb v Bratislave. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Preskripčné obmedzenie: Neurológ <p>MeSH⁴: Friedreich Ataxia; Friedreich's Ataxia; Friedreich Familial Ataxia</p>
Intervencia (z angl. Intervention)	<p>Omaveloxolón (OMA) + Najlepšia podporná liečba (BSC)</p> <ul style="list-style-type: none"> Presný mechanizmus, ktorým má vyvolávať svoj terapeutický účinok u pacientov s Friedreichovou ataxiou, nie je známy. OMA by mal aktivovať dráhu Nrf2. Dráha Nrf2 sa podieľa na bunkovej odpovedi na oxidačný stres. Existujú dôkazy, že hladiny a aktivita Nrf2 sú v bunkách pacientov s Friedreichovou ataxiou potlačené. Odporúčaná dávka OMA je 150 mg (3 tvrdé kapsuly po 50 mg) raz denne. <p>MeSH: Omaveloxolone</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p>Najlepšia podporná liečba (BSC)</p> <ul style="list-style-type: none"> BSC predstavuje kombináciu rôznych farmakologických a nefarmakologických intervencií, prispôsobených individuálnym potrebám a prejavom ochorenia pacienta.
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> Skóre mFARS (z angl. modified Friedreich Ataxia Rating Scale; modifikovaná hodnotiacia škála Friedreichovej ataxie)

³ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10).

⁴ MeSH z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník SF-36⁵ <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁵ [SF-36](#) z angl. Short Form Health Survey je 36 položkový dotazník kvality života v súvislosti so zdravím. Dotazník obsahuje osem zdravotných domén (fyzické fungovanie, telesná bolesť, obmedzenia z dôvodu fyzických problémov, obmedzenia z dôvodu osobných alebo emocionálnych problémov, emocionálna pohoda, sociálne fungovanie, energia/únava a všeobecné vnímanie zdravia).

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Medzinárodné klinické postupy na manažment a liečbu Friedreichovej ataxie a odporúčania UpToDate.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁶ SÚKL⁷).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁸, IQWiG⁹, CADTH¹⁰, HAS¹¹, ZIN¹²).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁶ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁷ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁸ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁹ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

¹⁰ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹¹ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹² [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:**Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?**

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu, a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.