



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: OMAVELOXOLONUM

INDICAȚIE: în tratamentul ataxiei Friedreich la adulți și adolescenți cu vârsta de 16 ani și peste

Data depunerii dosarului

26.03.2025

Numărul dosarului

19855

PUNCTAJ: 70

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: OMAVELOXOLONUM

1.2. DC: Skylarys 50 mg capsule

1.3. Cod ATC: N07XX25

1.4. Data eliberării APP: 9 februarie 2024

1.5. Deținătorul de APP: Biogen Netherlands B.V., Olanda

1.6. Tip DCI: DCI nou (orfan)

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	capsulă
Concentrație	50 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din PEID x 90 caps.

1.8. Preț conform avizului de preț aprobat de Ministerul Sănătății nr. 492904/26.03.2025:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din PEID x 90 caps.
Concentrație	50 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	128.410,29
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	1.426,781

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicație terapeutică:

Skylarys este indicat în tratamentul ataxiei Friedreich la adulți și adolescenți cu vârsta de 16 ani și peste.

Doze și mod de administrare

Omaveloxolona trebuie inițiată și supravegheată de către medici cu experiență în tratamentul pacienților cu ataxie Friedreich.

Doze

Doza recomandată este de 150 mg de omaveloxolonă (3 capsule a 50 mg fiecare) o dată pe zi.

Medicamentul pierdut prin emeză nu trebuie înlocuit cu o doză suplimentară.

În cazul în care o doză este omisă, următoarea doză trebuie administrată ca de obicei în ziua următoare.

Nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Modificările dozei în contextul tratamentului concomitent

Dozele recomandate în cazul utilizării concomitente a omaveloxolonei cu inhibitori sau inductori puternici sau moderați ai citocromului P450 (CYP) 3A4 sunt descrise în Tabelul 1.

Tabelul 1: Modificări ale dozei de omaveloxolonă recomandate în cazul utilizării concomitente a inhibitorilor CYP3A4

Clasa medicamentului concomitent	Recomandări de doze
Inhibitor puternic al CYP3A4	Se recomandă evitarea utilizării concomitente. În cazul în care administrarea concomitentă nu poate fi evitată: - Se reduce doza de Skyclarys la 50 mg o dată pe zi, cu monitorizare atentă pentru decelarea reacțiilor adverse. - În cazul apariției de reacții adverse, administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4 trebuie oprită.
Inhibitor moderat al CYP3A4	Se recomandă evitarea utilizării concomitente. În cazul în care administrarea concomitentă nu poate fi evitată: - Se reduce doza de Skyclarys la 100 mg o dată pe zi, cu monitorizare atentă pentru decelarea reacțiilor adverse. - În cazul apariției de reacții adverse, doza de Skyclarys se reduce suplimentar la 50 mg o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară nicio ajustare a dozei pe baza vârstei.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh). Doza trebuie redusă la 100 mg o dată pe zi, cu monitorizare atentă pentru decelarea reacțiilor adverse la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh). Trebuie luată în considerare scăderea la 50 mg o dată pe zi în cazul apariției de reacții adverse. Administrarea medicamentului trebuie evitată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh).

Insuficiență renală

Efectul insuficienței renale moderate și severe asupra farmacocineticii omaveloxolonei nu a fost studiat.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Skyclarys la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Acest medicament este pentru administrare orală.

Omaveloxolona trebuie administrată pe stomacul gol cu cel puțin 1 oră înainte sau 2 ore după o masă.

Capsulele Skyclarys trebuie înghițite întregi.

În cazul pacienților care nu pot înghiți capsule întregi, capsulele Skyclarys pot fi deschise, iar întregul conținut poate fi presărat pe 2 linguri de piure de mere. Pacienții trebuie să consume tot amestecul de medicament/aliment imediat, pe stomacul gol cu cel puțin 1 oră înainte sau 2 ore după o masă. Acesta nu trebuie păstrat pentru utilizare ulterioară.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: alte medicamente pentru sistemul nervos, alte medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos.

Mecanismul exact prin care omaveloxolona își exercită efectul terapeutic la pacienții cu ataxie Friedreich nu este cunoscut. S-a demonstrat că omaveloxolona activează calea factorului nuclear (derivat de eritroid 2)-like 2 (Nrf2) *in vitro* și *in vivo* la animale și la om. Calea Nrf2 este implicată în răspunsul celular la stresul oxidativ. Există dovezi substanțiale că valorile și activitatea Nrf2 sunt suprimate în celulele provenite de la pacienți cu ataxie Friedreich.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul legal al autorizației de punere pe piață, Ewopharma Romania SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DC Skylarys 50 mg capsule (DCI OMAVELOXOLONUM), pentru indicația terapeutică: „Skylarys este indicat în tratamentul ataxiei Friedreich la adulți și adolescenți cu vârsta de 16 ani și peste”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 5, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată”.

Ataxia Friedreich (AF) - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Ataxia Friedreich (AF) este o afecțiune rară, ereditară, care provoacă deteriorarea progresivă a sistemului nervos. Aceasta poate duce la simptome de mișcare și senzoriale, precum și la dificultăți de mers și de coordonare a mersului. În AF, fibrele nervoase din măduva spinării și nervii periferici se degradează și devin mai subțiri. La nivelul creierului, cerebelul – partea responsabilă cu coordonarea echilibrului și a mișcărilor – este cea mai afectată.

Prezentarea clasică a ataxiei Friedreich (AF) începe în copilărie sau adolescență. Stângăcia generală și ataxia mersului sunt de obicei primele semne care apar, urmate frecvent de semne piramidale, ataxie a membrelor superioare și disartrie. Manifestările oculomotorii apar precoce și includ instabilitatea fixării (mișcări sacadate de tip „square wave jerks”) și nistagmusul. Pierderea vederii poate apărea mai târziu. Neuropatia auditivă (prezentă în 8–39% dintre cazuri) duce la dificultăți de auz. Inteligența pare să nu fie afectată. Areflexia și pierderea sensibilității distale sunt prezente în majoritatea cazurilor. Disfagia este ușoară la început, dar în stadiile avansate ale bolii poate duce la înec cu alimente sau lichide. Scolioza și deformările piciorului (picior cav și talipes equinovarus) pot varia de la forme ușoare la forme debilitante. Spasticitatea, care apare mai târziu în evoluția bolii, poate cauza disconfort,

durere, probleme de poziționare și contracturi. Afectarea cardiacă (de obicei cardiomiopatie hipertrofică) se dezvoltă de regulă în stadii mai târzii ale bolii, dar rareori poate precede manifestările neurologice. Diabetul zaharat, prezent în până la 30% dintre cazuri, apare de obicei mai târziu. Hiperactivitatea vezicii urinare a fost raportată la unii pacienți. Timpul mediu de la debutul simptomelor până la dependența de scaun rulant este de 15,5 ani (interval între 3 și 44 de ani).

În literatura de specialitate, au fost descrise mai multe forme atipice de prezentare, însă suprapunerile sunt semnificative.

AF este cauzată de o expansiune instabilă a secvenței GAA situată în intronul 1 al genei **FXN** (9q21.11), care codifică proteina frataxină. Funcția exactă a acestei proteine nu este încă pe deplin cunoscută, însă cea mai acceptată teorie susține că are un rol în biogeneza clusterilor fier-sulf. Deficiența acestei proteine duce la deteriorarea progresivă a sistemului nervos central și periferic, caracteristică pentru AF.

Lungimea alelei mai scurte este invers corelată cu vârsta de debut și cu timpul scurs între debutul bolii și necesitatea utilizării scaunului rulant, și corelată pozitiv cu prevalența cardiomiopatiei.

Pentru pacienți și familiile acestora, diagnosticul de ataxie Friedreich (AF) are un impact negativ semnificativ asupra speranței de viață și a calității vieții.

Per ansamblu, prognosticul în ataxia Friedreich (AF) este nefavorabil. Marea majoritate a pacienților ajung să fie imobilizați în scaun rulant până la vârsta de 45 de ani, iar durata medie a bolii este de 15 până la 20 de ani. Principala cauză de deces este disfuncția cardiacă, în special insuficiența cardiacă congestivă sau aritmiile. Vârsta medie la deces este de 36,5 ani, cu un interval cuprins între 12 și 87 de ani.

Disfuncția cardiacă reprezintă cea mai frecventă cauză de deces. Două treimi dintre pacienți mor din cauza insuficienței cardiace congestive sau a aritmiilor.

Epidemiologie

Ataxia Friedreich (AF) este cea mai frecventă formă de ataxie ereditară, reprezentând aproximativ 50% din toate cazurile de ataxie și aproximativ 75% dintre cazuri la pacienții cu vârsta sub 25 de ani. Prevalența globală a AF este de 1 la 40.000 de persoane. Boala apare frecvent în Europa, Orientul Mijlociu, Asia de Sud și Africa de Nord.

AF este mai frecventă în rândul populației albe decât în orice altă rasă, mutația fiind considerată ca având originea la un strămoș european comun. Se estimează că rata de purtători pentru AF este de 1 la 75. Fiind o boală autozomal recesivă, afectează în mod egal atât bărbații, cât și femeile. Vârsta de debut este, de obicei, în adolescența timpurie, cel mai frecvent între 8 și 15 ani.

Conform site-ului *Orphanet*, prevalența AF, în Europa, este estimată la aproximativ 1-9/100.000, având codul de boală *ORPHA:95*.

Management și tratament

Tratamentul ataxiei Friedreich (AF) este în mare parte simptomatic și de susținere. În prezent, nu există terapii aprobate pentru ataxia Friedreich (AF). Cele mai recente ghiduri de management clinic consensuale recomandă doar tratamentul simptomatic. Pacienții cu AF sunt îngrijiți de echipe multidisciplinare, care includ neurologi, cardiologi, kinetoterapeuți, asistenți sociali și alți specialiști. Standardul de îngrijire este similar la nivel global și include tratamente paliative și simptomatice.

Se utilizează medicamente precum chelatori de fier, suplimente vitaminice și modulatori ai nivelului de frataxină. Tratamentele simptomatice constau, de obicei, în kinetoterapie, utilizarea scaunului rulant sau intervenții chirurgicale (pentru corectarea deformărilor scheletice) în stadiile avansate ale bolii.

Omaveloxolona este un analog triterpenoid cu biodisponibilitate orală și un activator puternic al factorului de transcripție Nrf2. Omaveloxolona se leagă selectiv și reversibil de proteina Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1), permițând translocarea nucleară a Nrf2 și activarea transcripției genelor-țintă. Nrf2 controlează expresia genelor implicate în funcția mitocondrială, echilibrul redox și inflamație. Omaveloxolona a fost dezvoltată pentru tratamentul ataxiei Friedreich la adulți și adolescenți cu vârsta de 16 ani și peste.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța Skyclarys au fost evaluate ca tratament pentru ataxia Friedreich în două părți ale unui studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (Studiul 1 [NCT02255435; EudraCT 2015-002762-23]) și într-o extensie în regim deschis, aflată în curs de desfășurare, a Studiului 1.

Studiul 1 Partea 2

Studiul 1 Partea 2 a fost un studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, pentru evaluarea siguranței și eficacității Skyclarys la pacienții cu ataxie Friedreich, cu o durată a tratamentului de 48 de săptămâni. Un total de 103 pacienți, inclusiv 24 de adolescenți, au fost randomizați (1:1) la Skyclarys 150 mg/zi (N=51) sau placebo (N=52). Pacienții au fost excluși din Studiul 1 dacă au avut valori ale BNP > 200 pg/ml înainte de intrarea în studiu sau antecedente de boală cardiacă stângă semnificativă clinic și/sau de boală cardiacă semnificativă clinic, cu excepția cardiomiopatiei ușoare până la moderate asociate cu ataxia Friedreich. În plus, pacienții au fost excluși din Studiul 1 dacă au avut antecedente de boală hepatică semnificativă din punct de vedere clinic (de exemplu, fibroză, ciroză, hepatită) sau abateri relevante din punct de vedere clinic la testele de laborator de la selecție, inclusiv ALT și/sau AST > 1,5 ori LSN, bilirubină > 1,2 ori LSN, fosfatază alcalină > 2 ori LSN sau albumină < limita inferioară a normalului (LIN). Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul *pes cavus*. Categoria de pacienți cu *pes cavus* a fost definită ca având o pierdere a sprijinului lateral și a fost stabilită dacă lumina unei

lanterne putea fi văzută sub arcada pacientului atunci când acesta era desculț și în poziție de încărcare pe picior. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost modificarea scorului pe Scala modificată de evaluare a ataxiei Friedreich (mFARS) în comparație cu placebo în Săptămâna 48 pentru pacienții fără *pes cavus* (adică setul complet de analiză [SCA]; n=82). mFARS este un instrument de evaluare clinică pentru evaluarea funcției pacienților, care este alcătuit din 4 domenii pentru a evalua funcția bulbară, coordonarea membrelor superioare, coordonarea membrelor inferioare și stabilitatea în poziție verticală. mFARS are un scor maxim de 99, un scor mai mic la mFARS însemnând o afectare fizică mai mică. În cadrul SCA, 53,7% au fost bărbați. Vârsta medie a fost de 23,9 ani la intrarea în studiu, iar vârsta medie de debut a ataxiei Friedreich a fost de 15,5 ani. Scorurile inițiale mFARS și Chestionarul privind ataxia Friedreich - Activitățile vieții de zi cu zi (FA-ADL) au fost de 39,83 și, respectiv, 10,29 puncte. Lungimea medie a repetițiilor la nivelul GAA1 a fost de 714,8. La intrarea în studiu, 92,7% dintre pacienți erau deplasabili, 37,8% aveau antecedente de cardiomiopatie, iar 2,4% aveau antecedente de diabet zaharat.

Tratamentul cu Skyclarys a îmbunătățit semnificativ scorurile mFARS, cu o diferență medie de -2,40 (eroare standard 0,956) în raport cu placebo ($p=0,0141$) (Tabelul 2). Toate componentele evaluării mFARS, inclusiv capacitatea de deglutiție (bulbară), coordonarea membrelor superioare, coordonarea membrelor inferioare și stabilitatea în poziție verticală, au favorizat Skyclarys față de placebo.

Tabelul 2: Studiul 1 Partea 2: Rezultatele mFARS (SCA)

	Skyclarys (N=40)	Placebo (N=42)
Total mFARS		
Momentul inițial		
n	40	42
Medie (AS)	40,94 (10,393)	38,77 (11,026)
Săptămâna 48		
n	34	41
Medie (AS)	39,17 (10,019)	39,54 (11,568)
Modificarea față de momentul inițial în Săptămâna 48		
Medie CMMP (ES)	-1,55 (0,689)	0,85 (0,640)
Diferența medie CMMP (ES)	-2,40 (0,956)	-
Valoarea p față de placebo	0,0141	

Abrevieri: SCA=setul complet de analiză; CMMP=metoda celor mai mici pătrate; mFARS=Scala modificată de evaluare a ataxiei Friedreich.

Notă: scorurile mFARS pot varia între 0 și 99 de puncte. În cadrul fiecărei secțiuni a mFARS, scorul minim este 0. Scorul maxim pentru fiecare secțiune este următorul: 11 puncte pentru Funcția bulbară, 36 de puncte pentru Coordonarea membrelor superioare, 16 puncte pentru Coordonarea membrelor inferioare și 36 de puncte pentru Stabilitatea în poziție verticală.

În populația randomizată totală (N=103), care a inclus toți pacienții, indiferent de statusul *pes cavus*, Skyclarys a îmbunătățit scorurile mFARS în raport cu placebo, cu o diferență medie prin metoda celor mai mici pătrate de -1,93 (eroare standard 0,895) (valoarea p nominală=0,0342).

În analizele exploratorii pe subgrupuri, estimările punctuale pentru modificările mFARS au favorizat în mod consecvent Skylarys în raport cu placebo în subgrupurile bazate pe vârsta inițială, statusul deplasabil și lungimea repetițiilor la nivelul GAA1 (Tabelul 3).

Tabelul 3: Studiul 1 Partea 2: Modificarea mFARS la Săptămâna 48 în subgrupuri (SCA)

Subgrup	Diferența medie prin metoda celor mai mici pătrate ^a (ÎI 95%)	Valoare p
Vârstă		
< 18 ani (n=20)	-4,16 (-8,43, 0,12)	0,0565
≥ 18 ani (n=62)	-1,60 (-3,78, 0,58)	0,1485
Lungimea repetițiilor la nivelul GAA1 ≥ 675		
Da (n=39)	-4,27 (-6,96, -1,57)	0,0025
Nu (n=28)	-1,94 (-5,19, 1,31)	0,2355
Statusul deplasabil		
Pacienți nedeplasabili (n=6)	-4,57 (-11,42, 2,27)	0,1867
Pacienți deplasabili (n=76)	-2,19 (-4,22, -0,17)	0,0344

Abrevieri: ÎI=interval de încredere; SCA=setul complet de analiză; lungimea repetițiilor la nivelul GAA1=lungimea repetițiilor de trinucleotid compus din 1 guanină și 2 adenine la nivelul alelei GAA1; mFARS=Scala modificată de evaluare a ataxiei Friedreich.

a - Diferența medie prin metoda celor mai mici pătrate este pentru Skylarys - placebo.

Deși Studiul 1 nu a avut puterea de a depista o diferență în ceea ce privește principalele criterii secundare de evaluare – Impresia globală a pacientului privind schimbarea (PGIC) și Impresia clinică globală privind schimbarea (CGIC) –, scorurile PGIC și CGIC în Săptămâna 48 s-au îmbunătățit numeric la pacienții tratați cu Skylarys în raport cu placebo în cadrul populației de analiză primară (diferența medie prin metoda celor mai mici pătrate [CMMP] a PGIC = -0,43, diferența medie CMMP a CGIC = -0,13). În plus, tratamentul pacienților cu Skylarys a dus la îmbunătățirea numerică a scorurilor FA-ADL în raport cu placebo, cu o diferență medie CMMP de -1,30 puncte (eroare standard=0,629; valoare p nominală=0,0420).

Într-o analiză *post hoc*, corespondentă din punct de vedere al tendinței, a tratamentului în regim deschis pe termen lung cu Skylarys, pacienții tratați cu Skylarys au avut scoruri mFARS mai mici la 3 ani, în comparație cu un grup de pacienți corespondent cu istoric natural al bolii. Această analiză exploratorie trebuie interpretată cu precauție, având în vedere limitările datelor colectate în afara unui studiu controlat, care pot fi supuse unor factori de confuzie.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Skylarys la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 16 ani în tratamentul ataxiei Friedreich.

Profilul de siguranță

Reacțiile adverse apărute cel mai frecvent observate cu Skyclarys sunt valori crescute ale ALT și cefalee (37,3% fiecare); scădere ponderală (34,0%); greață (33,3%); valori crescute ale AST și fatigabilitate (21,6% fiecare); diaree (19,6%); durere orofaringiană (17,6%); vărsături (15,7%), dursalgie, spasme musculare și gripă (13,7% fiecare); și scădere a apetitului (11,8%).

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în cadrul studiului randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo la 51 de pacienți tratați cu Skyclarys 150 mg/zi timp de 48 de săptămâni (expunere mediană 0,92 pacient-ani) sunt enumerate în Tabelul 4, în funcție de clasificarea pe aparate, organe și sisteme și de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Reacțiile adverse selectate sunt descrise mai detaliat în Tabelul 4 prezentat în continuare.

Tabelul 4: Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Termen preferat	Categorie de frecvență
Infecții și infestări	Gripă	Foarte frecvente
	Infecție a tractului urinar	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Apetit alimentar scăzut	Foarte frecvente
	Hipertrigliceridemie	Frecvente
	Valori crescute ale lipoproteinelor cu densitate foarte mică	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Durere orofaringiană	Foarte frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Foarte frecvente
	Diaree	Foarte frecvente
	Vărsături	Foarte frecvente
	Durere în etajul abdominal superior	Frecvente
	Durere abdominală	Frecvente
Tulburări hepatobiliare	Valori crescute ale ALT	Foarte frecvente
	Valori crescute ale AST	Foarte frecvente
	Valori crescute ale GGT	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dorsalgie	Foarte frecvente
	Spasme musculare	Foarte frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Dismenoree	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Foarte frecvente
Investigații diagnostice	Valori crescute ale BNP ^a	Frecvente
	Scădere ponderală ^b	Foarte frecvente

a - Pe baza evaluărilor de laborator cu valori > 200 pg/ml. b - Pe baza greutății corporale măsurate în clinică, cu o pierdere ponderală sub tratament $\geq 5\%$. ALT=alanin aminotransferază; AST=aspartat aminotransferază; BNP=peptid natriuretic de tip B; GGT=gama glutamiltransferază.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tulburări gastro-intestinale

În rândul pacienților tratați cu Skyclarys în cadrul studiului randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, au apărut greață la 33,3% dintre pacienți, diaree la 19,6% dintre pacienți, vărsături la 15,7% dintre pacienți, durere în etajul abdominal superior la 9,8% dintre pacienți și durere abdominală la 7,8% dintre pacienți. Toate evenimentele au fost evaluate ca fiind de severitate ușoară sau moderată, iar 75,8% dintre evenimente au apărut în primele 12 săptămâni de tratament.

Creșteri ale valorilor aminotransferazei

În rândul pacienților tratați cu Skyclarys în cadrul studiului randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, reacțiile adverse de creșteri ale valorilor aminotransferazelor au inclus: valori crescute ale ALT la 37,3% dintre pacienți, valori crescute ale AST la 21,6% dintre pacienți și valori crescute ale gama-glutamyltransferazei (GGT) la 5,9% dintre pacienți. Întreruperi ale tratamentului din cauza creșterilor aminotransferazei au avut loc la 11,8% din totalul pacienților tratați cu Skyclarys. Un pacient (2%) a oprit administrarea din cauza creșterii aminotransferazei, conform protocolului.

La pacienții tratați cu Skyclarys, incidența creșterilor ALT sau AST $\geq 3 \times$ LSN sub tratament a fost de 29,4%, iar 15,7% au înregistrat creșteri $\geq 5 \times$ LSN. Creșterile $\geq 3 \times$ LSN au fost în general tranzitorii și reversibile, 80% dintre acești pacienți înregistrând niveluri maxime în primele 12 săptămâni de tratament. Niciunul dintre acești pacienți nu a avut niveluri de ALT sau AST $\geq 3 \times$ LSN la vizita de retragere a tratamentului. Valorile medii au scăzut, în general, spre valorile inițiale odată cu continuarea tratamentului sau după întreruperea acestuia. Niciun pacient nu a prezentat o creștere concomitentă a bilirubinei totale $> 1,5 \times$ LSN.

Creșterea valorilor BNP

În studiul randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, au fost observate creșteri ale evaluărilor de laborator ale BNP la pacienții tratați cu Skyclarys. Valorile medii ale BNP au fost crescute în Săptămâna 4 și au rămas crescute până în Săptămâna 48, cu creșteri medii de vârf în Săptămâna 24. Valorile medii ale BNP s-au menținut sub LSN (< 100 pg/ml). Un total de 13,7% dintre pacienții tratați cu Skyclarys au prezentat o creștere față de momentul inițial a valorilor BNP și valori ale BNP peste LSN (100 pg/ml), comparativ cu 3,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo; 3,9% dintre pacienți au avut valori ale BNP care au depășit 200 pg/ml în timpul tratamentului. Nu au existat întreruperi ale administrării din cauza valorilor crescute ale BNP.

Rezultate anormale ale lipidelor

În rândul pacienților tratați cu Skyclarys în cadrul studiului randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, hipertrigliceridemia a fost raportată la 3,9% dintre pacienți, valori crescute ale lipoproteinelor cu densitate

foarte mică (VLDL) a fost raportată la 3,9% dintre pacienți, iar hipercolesterolemia a fost raportată la 2,0% dintre pacienți. În Săptămâna 48, în grupul de tratament cu Skyclarys, valoarea medie a LDL a crescut cu aproximativ 25 mg/dl și valoarea medie a HDL a scăzut cu aproximativ 5 mg/dl. După retragerea tratamentului cu Skyclarys, valorile medii ale LDL și HDL au revenit la valorile inițiale.

Scădere ponderală

În cadrul studiului randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, scăderea ponderală a fost raportată la 2,0% dintre pacienții tratați cu Skyclarys și 1,9% dintre pacienții tratați cu placebo. Nu au fost raportate reacții adverse grave sau opriri ale administrării din cauza scăderii apetitului sau scăderii ponderale în niciunul dintre grupurile de tratament.

Scăderea greutatei corporale a fost observată după Săptămâna 24. Scăderea ponderală medie față de momentul inițial a fost de 1,35 kg (AS 3,585 kg) în grupul Skyclarys și creșterea ponderală medie față de momentul inițial a fost de 1,17 kg (AS 4,108 kg) în grupul la care s-a administrat placebo după 48 de săptămâni de tratament. În rândul tuturor pacienților cu IMC inițial < 25 kg/m² în ambele grupuri de tratament (Skyclarys, n=37; placebo, n=37), s-a observat o scădere ponderală de cel puțin 5% față de momentul inițial la 32,4% dintre pacienții tratați cu Skyclarys, comparativ cu 2,7% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Copii și adolescenți

Pe baza evaluării Skyclarys în studiile randomizate, controlate cu placebo, profilul de siguranță al Skyclarys la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 16 și sub 18 ani (n=24) a fost în concordanță cu profilul de siguranță la pacienții adulți.

2. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN AL DC SKYCLARYS - DCI OMAVELOXOLONUM

Avizul inițial al Comitetului pentru Produse Medicamentoase Orfane (COMP), care a stat la baza desemnării inițiale a medicamentului orfan în 2018, s-a bazat pe următoarele considerente:

- Intenția de a trata această afecțiune cu produsul medicamentos care conține omaveloxolonă a fost considerată justificată pe baza datelor preclinice care au demonstrat întârzierea deteriorării funcției neurologice;
- Afecțiunea este cronic debilitantă și pune viața în pericol din cauza ataxiei, a dizabilității progresive care duce la necesitatea utilizării scaunului rulant, precum și a afectării cardiace sub forma cardiomiopatiei hipertrofice;

- S-a estimat că afecțiunea afecta aproximativ 0,5 din 10.000 de persoane în Uniunea Europeană la momentul depunerii cererii;
- Solicitantul a demonstrat, de asemenea, că nu există nicio metodă satisfăcătoare de tratament disponibilă în Uniunea Europeană pentru pacienții afectați de această boală.

Astfel, COMP concluzionează că cerințele prevăzute la articolul 3(1)(a) și (b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 privind medicamentele orfane sunt îndeplinite. ***Prin urmare, COMP recomandă desemnarea acestui produs medicamentos, care conține omaveloxolonă, ca produs medicamentos orfan pentru indicația orfană: tratamentul ataxiei Friedreich.***

După examinarea cererii depuse de companie la data de 15 decembrie 2023, Comitetul pentru Produse Medicamentoase Orfane (COMP) a concluzionat că:

- indicația terapeutică propusă se încadrează în întregime în domeniul afecțiunii rare pentru care medicamentul a fost desemnat ca produs medicamentos orfan;
- prevalența ataxiei Friedreich (denumită în continuare „afecțiunea”) a fost estimată a rămâne sub 5 la 10.000 de persoane și s-a concluzionat că este de aproximativ 0,5 la 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, la momentul evaluării criteriilor de desemnare;
- afecțiunea este cronic debilitantă din cauza ataxiei, a progresiei dizabilității care necesită utilizarea scaunului cu roțile, și este amenințătoare de viață din cauza cardiomiopatiei hipertrofice care poate duce la insuficiență cardiacă;
- în prezent, nu există niciun tratament satisfăcător autorizat în Uniunea Europeană pentru pacienții afectați de această boală.

Având în vedere informațiile furnizate de companie și pe baza articolului 5(12)(b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, COMP este de părere că:

- criteriile pentru desemnare prevăzute în primul paragraf al articolului 3(1)(a) sunt îndeplinite;
- criteriile pentru desemnare prevăzute la articolul 3(1)(b) sunt îndeplinite.

În concluzie, Comitetul pentru Produse Medicamentoase Orfane recomandă ca Skylarys, omaveloxolonă, pentru tratamentul ataxiei Friedreich (EU/3/18/2037), să nu fie eliminat din Registrul Comunitar al Produselor Medicamentoase Orfane.

Evaluări HTA internaționale – prezentate în scop informativ

HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat la data de 11 septembrie 2024, a considerat că **beneficiul terapeutic** al tratamentului cu medicamentul cu DC Skylarys 50 mg capsule (DCI OMAVELOXOLONUM), pentru indicația terapeutică: „*tratamentul ataxiei Friedreich la adulți și adolescenți cu vârsta de 16 ani și peste*”, este **moderat**.

Luând în considerare:

- rezervele privind relevanța clinică a efectului observat comparativ cu placebo asupra scorului de evaluare neurologică mFARS la pacienții fără deformare de tip „picioar scobit” din studiul MOXle partea 2 (-2,4 puncte, IC95% [-4,31 ; -0,50]) și lipsa unei diferențe semnificative față de placebo în ceea ce privește criteriile secundare de evaluare ierarhizate,
- incertitudinile legate de aplicabilitatea rezultatelor la întreaga populație cu ataxie Friedreich, în special la pacienții cu cardiomiopatie avansată, diabet necontrolat sau o formă evoluată a bolii,
- rezervele exprimate cu privire la nivelul dovezilor și interpretarea rezultatelor provenite din datele de comparație indirectă,
- frecvența reacțiilor adverse raportate și identificarea unor riscuri de leziuni hepatice și insuficiență cardiacă congestivă,
- și în ciuda unei nevoi medicale majore pentru medicamente eficiente și bine tolerate la acești pacienți,

Comisia consideră că SKYCLARYS 50 mg capsule (DCI OMAVELOXOLONUM) *nu aduce o îmbunătățire a serviciului medical oferit (ASMR V) în strategia terapeutică pentru ataxia Friedreich.*

Locul în strategia terapeutică:

SKYCLARYS (omaveloxolona) este *singurul medicament care deține în prezent o autorizație de punere pe piață (APP) pentru tratamentul ataxiei Friedreich.*

NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

Pe site-ul oficial al autorităților de reglementare din Marea Britanie (NICE) în domeniul medicamentului, la data de 6 mai 2025 au fost publicate informații conform cărora NICE (Institutul Național pentru Sănătate și Excelență în Îngrijire din Marea Britanie) **nu poate face o recomandare privind omaveloxolona (Skylarys) pentru tratamentul ataxiei Friedreich la persoanele cu vârsta de 16 ani și peste**. Acest lucru se datorează faptului că Biogen și-a retras dosarul cu datele clinice.

SMC (Scottish Medical Consortium)

Pe site-ul oficial al autorităților de reglementare din Marea Britanie (SMC) în domeniul medicamentului, nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DC Skyclarys 50 mg capsule (DCI OMAVELOXOLONUM), pentru indicația terapeutică: „Skyclarys este indicat în tratamentul ataxiei Friedreich la adulți și adolescenți cu vârsta de 16 ani și peste”.

IQWIG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)

Conform raportului de evaluare G24-06, emis la data de 6 iunie 2024, autoritățile de evaluare germane au concluzionat următoarele aspecte:

- Omaveloxolona este un medicament orfan, fiind un medicament aprobat pentru tratamentul unei boli rare.
- Conform secțiunii 35a alin. 1, fraza 11 din Codul Social German (SGB) V, beneficiul medical suplimentar al medicamentelor orfane este considerat deja dovedit prin aprobarea lor.
- Amploarea beneficiului suplimentar este evaluată de către G-BA. Din acest motiv, evaluarea beneficiului suplimentar nu este obiectul raportului IQWIG.
- Prin urmare, G-BA a delegat IQWIG, conform secțiunii 35a, aliniat 1, fraza 11, SGB V, să evalueze dosarul depus de compania farmaceutică exclusiv în ceea ce privește informațiile despre numărul de pacienți din populația țintă și costurile terapiei.

G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Conform raportul G-BA publicat la data de 19 septembrie 2024 s-a evaluat existența unui beneficiu suplimentar al omaveloxolonei pentru indicația terapeutică: „Skyclarys este indicat în tratamentul ataxiei Friedreich la adulți și adolescenți cu vârsta de 16 ani și peste”, conform autorizației de punere pe piață din 9 februarie 2024.

Pentru evaluarea beneficiilor, compania farmaceutică a prezentat rezultatele din studiul MOXie de fază II, un studiu randomizat dublu-orb, în care omaveloxolona a fost comparată cu placebo pe o durată de tratament de 48 de săptămâni.

În concluzie, studiul a arătat un beneficiu statistic pentru funcționarea fizică, dar fără relevanță clinică clară. Nu au fost diferențe semnificative privind calitatea vieții, starea generală sau siguranța. Din cauza limitărilor metodologice și a riscului mare de bias, s-a concluzionat că există **un indiciu a unui beneficiu suplimentar necuantificabil** pentru omaveloxolonă.

3. PRECIZARE SERVICIUL EVALUARE TEHNOLOGII DE SĂNĂTATE

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Ewopharma Romania SRL, a solicitat pentru evaluarea documentației din dosarul înregistrat cu numărul 19855/26.03.2025, aplicarea criteriilor de evaluare prevăzute în anexa nr. 1, tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Menționăm faptul că solicitantul nu a inclus în dosar niciunul dintre următoarele documente:

- autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;
- evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;
- autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;
- avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.

Calculul costurilor terapiei - prezentat în scop informativ

Omaveloxolona trebuie inițiată și supravegheată de către medici cu experiență în tratamentul pacienților cu ataxie Friedreich.

Doze

Doza recomandată este de 150 mg de omaveloxolonă (3 capsule a 50 mg fiecare) o dată pe zi.

Medicamentul pierdut prin emeză nu trebuie înlocuit cu o doză suplimentară.

În cazul în care o doză este omisă, următoarea doză trebuie administrată ca de obicei în ziua următoare. Nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Prețul conform avizului de preț aprobat de Ministerul Sănătății nr. 492904/26.03.2025 este următorul:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din PEID x 90 caps.
Concentrație	50 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	128.410,29
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	1.426,781

Având în vedere prevederile OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Art.23:

Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient.

Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiasi segment populational ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”,

calculul costurilor terapiei se va efectua pentru o perioadă de **un an calendaristic**.

Luând în considerare cele de mai sus, costul maxim al terapiei per pacient pentru o perioadă de un an calendaristic este prezentat în tabelul 5.

Tabelul 5: Cost terapie/pacient

DC	Skyclarys 50 mg capsule - cutie cu 1 flac. din PEID x 90 caps.
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	128.410,29
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	1.426,781
Cost terapie/an	365 x 3 x 1.426,781 = 1.562.325,195 lei

Observație:

Menționăm faptul că, în calculul costurilor terapiei nu s-au luat în considerare și situațiile când sunt necesare ajustări ale dozelor întrucât nu deținem date disponibile din practica clinică națională referitoare la procentul de pacienți care ar necesita ajustări ale dozelor, conform precizărilor din RCP. Calculul costurilor terapiei s-a realizat pe baza dozelor recomandate a medicamentului evaluat, conform ordinului amintit anterior.

4. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 5 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată

Criterii de evaluare	Punctaj
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:	
a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă; d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.	0
TOTAL	70

NOTĂ: DAPP poate să depună la dosarul de evaluare o estimare a populației eligibile corespunzătoare indicației medicamentului orfan sau pentru terapie avansată, cu indicarea surselor datelor depuse.

5. CONCLUZII

- Ataxia Friedreich (AF) este o afecțiune rară, ereditară, care provoacă deteriorarea progresivă a sistemului nervos. Aceasta poate duce la simptome de mișcare și senzoriale, precum și la dificultăți de mers și de coordonare a mersului. În AF, fibrele nervoase din măduva spinării și nervii periferici se degradează și devin mai subțiri. La nivelul creierului, cerebelul – partea responsabilă cu coordonarea echilibrului și a mișcărilor – este cea mai afectată.
- AF este cauzată de o expansiune instabilă a secvenței GAA situată în intronul 1 al genei **FXN** (9q21.11), care codifică proteina frataxină. Funcția exactă a acestei proteine nu este încă pe deplin cunoscută, însă cea mai acceptată teorie susține că are un rol în biogeneza clusterilor fier-sulf. Deficiența acestei proteine duce la deteriorarea progresivă a sistemului nervos central și periferic, caracteristică pentru AF.

- Prognosticul în ataxia Friedreich (AF) este nefavorabil. Marea majoritate a pacienților ajung să fie imobilizați în scaun rulant până la vârsta de 45 de ani, iar durata medie a bolii este de 15 până la 20 de ani. Principala cauză de deces este disfuncția cardiacă, în special insuficiența cardiacă congestivă sau aritmiile.
- Pentru pacienți și familiile acestora, diagnosticul de ataxie Friedreich (AF) are un impact negativ semnificativ asupra speranței de viață și a calității vieții.
- Prevalența globală a AF este de 1 la 40.000 de persoane. Boala apare frecvent în Europa, Orientul Mijlociu, Asia de Sud și Africa de Nord.
- Conform site-ului *Orphanet*, prevalența AF, în Europa, este estimată la aproximativ 1-9/100.000, având codul de boală *ORPHA:95*.
- Tratamentul ataxiei Friedreich (AF) este în mare parte simptomatic și de susținere. În prezent, nu există terapii aprobate pentru ataxia Friedreich (AF). Cele mai recente ghiduri de management clinic consensuale recomandă doar tratamentul simptomatic. Pacienții cu AF sunt îngrijiți de echipe multidisciplinare, care includ neurologi, cardiologi, kinetoterapeuți, asistenți sociali și alți specialiști. Standardul de îngrijire este similar la nivel global și include tratamente paliative și simptomatice.
- Afecțiunea este cronic debilitantă din cauza ataxiei, a progresiei dizabilității care necesită utilizarea scaunului cu roțile, și este amenințătoare de viață din cauza cardiomiopatiei hipertrofice care poate duce la insuficiență cardiacă.
- În prezent, nu există niciun tratament satisfăcător autorizat în Uniunea Europeană pentru pacienții afectați de această boală.
- SKYCLARYS (OMAVELOXOLONUM) este un medicament orfan, indicat în tratamentul ataxiei Friedreich la adulți și adolescenți cu vârsta de 16 ani și peste.

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI OMAVELOXOLONUM** și cu **DC Skylarys 50 mg capsule**, pentru indicația terapeutică: „*Skylarys este indicat în tratamentul ataxiei Friedreich la adulți și adolescenți cu vârsta de 16 ani și peste*”, întrunește punctajul de **includere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, *SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%*.

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI OMAVELOXOLONUM** și cu **DC Skylarys 50 mg capsule**, pentru indicația terapeutică: „*Skylarys este indicat în tratamentul ataxiei Friedreich la adulți și adolescenți cu vârsta de 16 ani și peste*”.

Referințe bibliografice:

- 1.RCP Skylarys (Skylarys, INN-Omaveloxolone)
- 2.EPAR Skylarys (Skylarys, INN-omaveloxolone)
- 3.DECIZIE COMP medicament orfan (Orphan Maintenance Assessment Report - Skylarys)
- 4.Orphanet (Orphanet: Friedreich ataxia)
- 5.Orphanet (Orphanet: SKYLARYS)
- 6.NORD (<https://rarediseases.org/rare-diseases/friedreichs-ataxia/>)
- 7.Aviz HAS (CT-20800_SKYLARYS PIC INS_AvisDef_CT20800.pdf)
- 8.Aviz NICE (Omaveloxolone for treating Friedreich's ataxia in people 16 years and over (terminated appraisal))
- 9.Aviz IQWiG (G24-06 - Omaveloxolon - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V - Version 1.0)
10. Aviz G-BA (https://www.g-ba.de/downloads/91-1455-1067/2024-09-19_Current-Version_Omaveloxolone_D-1049_EN.pdf)
11. <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/friedreich-ataxia>
12. <https://www.nhs.uk/conditions/ataxia/symptoms/>
13. <https://www.mda.org/disease/friedreichs-ataxia>
14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563199/>

Raport finalizat în data de: 09.05.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU