



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Voxzogo (wosorytyd)
we wskazaniu:
leczenie achondroplazji u pacjentów
w wieku co najmniej 2 lat, których
nasady kości długiej nie są zamknięte.
Rozpoznanie achondroplazji powinno
być potwierdzone za pomocą
odpowiedniego badania genetycznego**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

Nr: 27/2022

Data ukończenia: 10.02.2022 r.

SPIS TREŚCI

1	KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE.....	4
1.1	Przedmiot analizy.....	4
1.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	4
1.3	Ocena populacji docelowej.....	5
1.4	Ocena jakości dowodów naukowych.....	5
1.5	Ocena siły interwencji.....	5
1.6	Ocena ekonomiczna.....	5
1.7	Ocena niepewności wnioskowania.....	6
2	PRZEDMIOT ANALIZY.....	7
2.1	Informacje podstawowe.....	7
2.2	Szczegółowe warunki stosowania.....	9
2.2.1.	Przeciwwskazania.....	9
2.2.2.	Diagnostyka.....	9
3	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ.....	10
3.1	Zdefiniowanie stanu klinicznego.....	10
3.1.1	Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	10
3.1.2	Problem zdrowotny - Informacje ogólne.....	12
3.1.3.	Kryteria populacji docelowej.....	12
3.2	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	14
3.3	Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT.....	16
3.4	Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	17
3.4.1.	Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych.....	17
3.4.2.	Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	17
3.5	Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	18
3.6	Horizon scanning.....	19
4	WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ.....	21
4.1	Szacowanie wielkości populacji.....	21
4.1.1.	Opis metodyki.....	21
4.1.2.	Wyniki oszacowań.....	21
4.2	Podsumowanie szacowania populacji.....	21
5	JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH.....	22
5.1	Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	22
5.2	Opis badań.....	23
5.3	Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii.....	26
5.4	Ocena jakości badań.....	27
5.4.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE.....	27
5.4.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
5.4.2.	Opis komparatora.....	27

5.4.3. Opis punktów końcowych	27
5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania.....	28
5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	28
5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	28
5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego	29
6 OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	30
6.1 Ocena skuteczności klinicznej	30
6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania	33
6.3 Podsumowanie siły interwencji	34
7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI.....	35
7.1 Założenia i dane wejściowe do modelu.....	35
7.1.1 Założenia.....	35
7.2 Oszacowanie kosztów terapii.....	35
7.2.1. Założenia	35
7.2.2. Wyniki.....	35
7.2.3. Podsumowanie.....	35
7.3. Model farmakoekonomiczny	35
7.3.1. Założenia	35
7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	35
7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	37
7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej	40
8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	41
8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego	41
8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)	41
8.3. Niepewność dodatkowych danych	41
8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego	41
8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	41
8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	41
9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH	42
9.1. Populacja docelowa	42
9.2. Wskaźniki oceny efektywności.....	42
9.3. Wskaźniki oceny efektywności.....	42
10. PIŚMIENNICTWO	43
10. ZAŁĄCZNIKI.....	45
10.1 Załącznik nr 1	45
10.2 Załącznik nr 2	45
10.3 Załącznik nr 3	45

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

- Produkt leczniczy Voxzogo (wosorytyd) jest wskazany do leczenia achondroplazji u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, których nasady kości długiej nie są zamknięte. Rozpoznanie achondroplazji powinno być potwierdzone za pomocą odpowiedniego badania genetycznego (potwierdzona mutacja FGFR3).
- Grupa ATC: M05BX07, tj. leki stosowane w leczeniu chorób kości, inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości.
- Objętość podawanego vosorytydu w zalecanej dawce zależy do masy ciała pacjenta i stężenia vosorytydu. Zwykle dawka wynosi 15 µg/kg masy ciała.
- Leczenie należy rozpocząć najszybciej jak to możliwe. Preparat podawany jest w postaci codziennego wstrzyknięcia podskórnego.
- Pacjentów należy monitorować i oceniać regularnie co 3–6 miesięcy w celu kontroli masy ciała i rozwoju fizycznego. Leczenia produktem leczniczym Voxzogo należy zaprzestać po potwierdzeniu braku potencjału dalszego wzrostu wskazanego przez szybkość wzrostu < 1,5 cm/rok i zamknięcia nasad kości długich.
- Przeciwwskazaniem do stosowania preparatu jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

- Achondroplazja jest najczęściej spotykaną formą karłowatości (stanem gdzie kości ramion i nóg nie tworzą się prawidłowo i są krótsze niż normalnie). Pacjenci z achondroplazją mają niski wzrost, powiększoną głowę z wydatnym czołem, wygięte nogi, problemy z uszami, ucisk rdzenia kręgowego, a także krótkie palce u rąk i nóg, skrócone podudzia i ramiona.
- Achondroplazja jest chorobą dziedziczną spowodowaną mutacją w genie kodującym receptor 3 dla czynnika wzrostu fibroblastów – FGFR3 (ang. fibroblast growth factor receptor 3). Pacjenci, którzy odziedziczyli wadliwy gen od obojga rodziców, są najciężej dotknięci chorobą i zwykle umierają około urodzenia lub kilka miesięcy później. U pacjentów z tylko jednym wadliwym genem FGFR3 achondroplazja powoduje długotrwałą niepełnosprawność i może skutkować skróceniem życia ze względu na powikłania spowodowane chorobami krążenia.
- Leczenie achondroplazji w EU w chwili obecnej polega na niwelowaniu skutków niepożądanych i powikłań związanych z niedoborem wzrostu. Objawy te występują zarówno ze strony ortopedycznej, neurologicznej, internistycznej, laryngologicznej, a na późniejszym etapie rozwoju również ginekologicznej. Opcją terapeutyczną do rozważenia dla pacjentów niskorosłych jest operacyjne wydłużenie kończyn metolodą Ilizarowa. W Japonii opcją terapeutyczną prócz operacji wydłużenia kończyn jest też leczenie za pomocą hormonu wzrostu, podawanego pacjentom po spełnieniu odpowiednich kryteriów.
- Opcją terapeutyczną finansowaną w Polsce w mechanizmach refundacyjnych jest zgodnie z ICD-9PL:
 - 78.323 Metoda rozciągania z lub bez korytkotomii/ostotomii- kość promieniowa
 - 78.325 Metoda rozciągania z lub bez korytkotomii/ostotomii – kość udowa/miednica
 - 78.327 Metoda rozciągania z lub bez korytkotomii/ostotomii – kość piszczelowa/strzałkowa

Procedury realizowane są w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu lecznictwa szpitalnego.

- Programy lekowe stosowania hormonu wzrostu u pacjentów niskorosłych nie obejmują chorych z rozpoznaną achondroplazją. W chwili pisania raportu brak było zarejestrowanych w Europie alternatywnych dla Voxzogo terapii lekowych.
- Nie odnaleziono wcześniejszych ocen AOTMiT odnoszących się do leczenia achondroplazji.
- Francuskie HAS wydało pozwolenie na wcześniejszy dostęp do leku Voxzogo we wskazaniu „leczenie achondroplazji u pacjentów w wieku co najmniej 5 lat i starszych, których nasady kości długiej nie są

zamknięte”, po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu potwierdzającego jego skuteczność i bezpieczeństwo. Ponadto, Komisja Przejrzystości HAS wskazała, że Voxzogo jest pierwszym lekiem wskazanym w achondroplazji, a ze względu na poważny i rzadki charakter choroby wdrożenie terapii nie może być odwlekane. Odnaleziono także informacje o trwającej ocenie prowadzonej przez niemiecki G-BA oraz przełożonej na późniejszy termin ocenie przez brytyjski NICE.

1.3 Ocena populacji docelowej

Lek Voxzogo może być stosowany u osób od 2 roku życia, u których nasady kości długich nie są zamknięte, a rozpoznanie achondroplazji potwierdzono za pomocą odpowiedniego badania genetycznego.

Uwzględniając kryteria włączenia do terapii lekiem Voxzogo oraz przekładając je na populację Polski dokonano odpowiednich szacowań i określono wielkość populacji docelowej na 220 osób.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Głównym badaniem rejestracyjnym wosorytydu było badanie 111–301 będące 52 tygodniowym wieloośrodkowym badaniem z randomizacją z zastosowaniem placebo, prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby u pacjentów z rozpoznaną i potwierdzoną odpowiednimi testami genetycznymi achondroplazją.

Badanie obejmowało populację 121 osób, których poddano randomizacji do 2 grup: grupa otrzymująca wosorytyd raz dziennie we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 15 µg/kg mc. (N=60) oraz grupa placebo, która otrzymywała codzienne iniekcje podskórne placebo (N=61).

Jakość badania oceniano według narzędzia RoB 2.0 The Cochrane Collaboration, a uzyskany wynik świadczy o niskim ryzyku błędu systematycznego.

Ograniczenia włączonego do analizy badania:

- Krótki horyzont czasowy badania (badanie ocenia średnią szybkość wzrostu w okresie 52 tygodni),
- Populacja w badaniu rejestracyjnym była ograniczona i nie obejmowała dzieci od 2 do 5 roku życia,
- Nierówny rozkład pod względem wieku włączonych pacjentów do poszczególnych ramion badania. Grupa (5-8 lat): interwencja 51,7% vs placebo 39,3%,
- Nieznany jest wpływ długotrwałej terapii na proces kostnienia,
- Brak możliwości oszacowania ostatecznie uzyskanej wartości wzrostu oraz jej wpływu na jakość życia,
- Ocena bezpieczeństwa dokonana poza czasem obserwacji badania (52 tygodnie).

1.5 Ocena siły interwencji

Siłę interwencji oceniono za pomocą badania rejestracyjnego 111–301 będącego 52 tygodniowym wieloośrodkowym badaniem z randomizacją z zastosowaniem placebo, prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby u pacjentów z rozpoznaną i potwierdzoną odpowiednimi testami genetycznymi achondroplazją. Po tym okresie widoczna była istotna statystycznie różnica średnich prędkości wzrostu na korzyść Voxzogo 1,57 cm/rok (95%CI: 1,22 – 1,93), $p < 0,0001$.

Dane z ChPL Voxzogo:

W długoterminowym przedłużeniu badania (111-205) 10 pacjentów leczono Voxzogo w dawce 15 µg/kg ciągle przez maksymalnie 5 lat. Średnia (SD) poprawa pod względem wartości AGV w porównaniu z wartością początkową po 60 miesiącach wynosiła 1,34 (1,31) cm/rok.

Zwiększenie wzrostu po 5 latach leczenia w dawce 15 µg/kg produktu leczniczego Voxzogo była porównywalna z dopasowaną pod względem wieku i płci historyczną grupą kontrolną. 5 – letnia przekrojowa analiza porównawcza skorygowana o różnice początkowego wzrostu wykazała istotną statystycznie średnią różnicę (95% CI) wzrostu ma korzyść produktu leczniczego Voxzogo (9,08 [5,77;12,38]cm; $p=0,002$) w porównaniu z nieleczonymi pacjentami z achondroplazją.

1.6 Ocena ekonomiczna

- W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

-
- Terapia preparatem Voxzogo jest prowadzona do czasu potwierdzeniu braku potencjału dalszego wzrostu wskazanego przez szybkość wzrostu $<1,5$ cm/rok i zamknięcia nasad kości długich. Koszt rocznej terapii jednego pacjenta oszacowany z wykorzystaniem danych o cenie Voxzogo z [redacted] wyniósł ok. [redacted]. Koszt ten przekraczałby wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość [redacted].
 - Biorąc pod uwagę wysoką cenę terapii wydaje się mało prawdopodobne wykazanie efektywności kosztowej dla tej interwencji.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

- Populacja w badaniu rejestracyjnym była ograniczona i nie obejmowała dzieci od 2 do 5 roku życia.
- Badanie rejestracyjne ogranicza się tylko do bezpośredniej oceny wpływu leczenia wosorytydem na wzrost badanych. Brak możliwości oceny odnoszącej się do jakości życia i funkcjonowania w życiu codziennym osób z achondroplazją.
- Nieznana jest długofalowa dynamika wzrostu przy stosowaniu terapii (krótki czas badania rejestracyjnego).
- Nieznany jest wpływ długotrwałej terapii na proces kostnienia (np. wytrzymałość na złamania).
- Krótki okres badania rejestracyjnego i obserwacji w stosunku do czasu trwania w chorobie.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report, EPAR*).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego.

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	<p>Voxzogo</p> <p>Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.</p> <p>Proszek ma barwę białą do żółtej, a rozpuszczalnik jest przezroczysty.</p> <p>0,4 mg, 0,56 mg, 1,2 mg</p> <p>Proszek do sporządzania roztworu: 0,4 mg; Rozpuszczalnik: 0,5 ml; (0,8mg/ml)</p> <p>Proszek do sporządzania roztworu: 0,56 mg; Rozpuszczalnik: 0,7 ml; (0,8mg/ml)</p> <p>Proszek do sporządzania roztworu: 1,2 mg; Rozpuszczalnik: 0,6ml; (2mg/ml)</p>																																								
Substancja czynna	<p>Wosorytyd</p>																																								
Oceniane wskazanie	<p>Do leczenia achondroplazji u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, których nasady kości długiej nie są zamknięte. Rozpoznanie achondroplazji powinno być potwierdzone za pomocą odpowiedniego badania genetycznego, kod ICD-10: Q77.4</p>																																								
Kryteria diagnostyczne	<p>Rozpoznanie achondroplazji powinno być potwierdzone odpowiednim badaniem genetycznym.</p>																																								
Pozostałe zarejestrowane wskazania	<p>Brak.</p>																																								
Dawkowanie	<p>Objętość podawanego wosorytydu w zalecanej dawce zależy do masy ciała pacjenta i stężenia wosorytydu. Zwykle dawka wynosi 15 µg/kg masy ciała.</p> <p>Objętości pojedynczej dawki według masy ciała:</p> <table border="1" data-bbox="443 1391 1445 1771"> <thead> <tr> <th>Masa ciała (kg)</th> <th>Wosorytyd 0,4 mg rozpuszczalnik (woda do wstrzykiwań) 0,5 ml stężenie: 0,8mg/ml</th> <th>Wosorytyd 0,56 mg rozpuszczalnik (woda do wstrzykiwań) 0,7 ml stężenie: 0,8mg/ml</th> <th>Wosorytyd 1,2 mg rozpuszczalnik (woda do wstrzykiwań) 0,6 ml stężenie: 2 mg/ml</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Dobowa objętość wstrzyknięcia (ml)</td> </tr> <tr> <td>10-11</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">0,30 ml</td> </tr> <tr> <td>12-16</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">0,35 ml</td> </tr> <tr> <td>17-21</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">0,40 ml</td> </tr> <tr> <td>22-32</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">0,50 ml</td> </tr> <tr> <td>33-43</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">0,25 ml</td> </tr> <tr> <td>44-59</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">0,30 ml</td> </tr> <tr> <td>60-89</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">0,35 ml</td> </tr> <tr> <td>≥90</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">0,40 ml</td> </tr> </tbody> </table>	Masa ciała (kg)	Wosorytyd 0,4 mg rozpuszczalnik (woda do wstrzykiwań) 0,5 ml stężenie: 0,8mg/ml	Wosorytyd 0,56 mg rozpuszczalnik (woda do wstrzykiwań) 0,7 ml stężenie: 0,8mg/ml	Wosorytyd 1,2 mg rozpuszczalnik (woda do wstrzykiwań) 0,6 ml stężenie: 2 mg/ml	Dobowa objętość wstrzyknięcia (ml)				10-11	0,30 ml			12-16	0,35 ml			17-21	0,40 ml			22-32	0,50 ml			33-43	0,25 ml			44-59	0,30 ml			60-89	0,35 ml			≥90	0,40 ml		
Masa ciała (kg)	Wosorytyd 0,4 mg rozpuszczalnik (woda do wstrzykiwań) 0,5 ml stężenie: 0,8mg/ml	Wosorytyd 0,56 mg rozpuszczalnik (woda do wstrzykiwań) 0,7 ml stężenie: 0,8mg/ml	Wosorytyd 1,2 mg rozpuszczalnik (woda do wstrzykiwań) 0,6 ml stężenie: 2 mg/ml																																						
Dobowa objętość wstrzyknięcia (ml)																																									
10-11	0,30 ml																																								
12-16	0,35 ml																																								
17-21	0,40 ml																																								
22-32	0,50 ml																																								
33-43	0,25 ml																																								
44-59	0,30 ml																																								
60-89	0,35 ml																																								
≥90	0,40 ml																																								
Droga podania	<p>Wstrzyknięcie podskórne.</p>																																								
Mechanizm działania	<p>Wosorytyd to zmodyfikowany peptyd natriuretyczny typu C (ang. Type C natriuretic peptide, CNP).</p> <p>U pacjentów z achondroplazją wewnątrzchrząstkowy wzrost kości regulowany jest negatywnie z powodu mutacji nabycia funkcji receptora 3 czynnika wzrostu fibroblastów (ang. Fobroblast growth factor receptor, FGFR3). Wiązanie wosorytydu</p>																																								

	do receptora typu B peptydów natriuretycznych (ang. Natriuretic peptide recptor- B, NPR-B) antagonizuje przekazywanie dalej sygnałów FGFR3, hamując regulowane sygnałem zewnątrzkomórkowym kinazy 1 i 2 (ERK1/2) szlaku kinaz białkowych aktywowanych mitagenami (ang. <i>Mitagen-activated protein kinase</i> , MAPK) na poziomie specyficznej kinazy serynowo- treoninowej RAF-1. W wyniku tego wosorytyd, podobnie jak CNP, działa jako regulator pozytywny wewnątrzchrzęstkowego wzrostu kości, ponieważ ułatwia proliferację i różnicowanie chondrocytów.
Grupa ATC	M05BX07
Status leku sierocego	Tak. Decyzja wykonawcza KE z dnia 26.8.2021 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210826152503/dec_152503_pl.pdf
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu leczniczego w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. PAES: w celu dalszej oceny skuteczności wosorytydu podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć ostateczne wyniki badania 111-206, trwającego, randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo, wielośrodowego badania fazy II mającego na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania i skuteczności wosorytydu podawanego w formie wstrzyknięć podskórnych raz dziennie mniejszych dzieci z achondroplazją. Termin: wrzesień 2022 r.
Data dopuszczenia do obrotu	2021-08-26
Podmiot odpowiedzialny	BioMarin International Limited

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Voxzogo. Ostatnia aktualizacja 10.12.2021 r.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information_pl.pdf

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którąś z substancji czynnych oraz pomocniczych znajdujących się w składzie:

- kwas cytrynowy (E330)
- cytrynian sodu (E331)
- trehaloza dwuwodna
- Mannitol (E421)
- Metionina
- Polsorbat 80 (E433)

2.2.2. Diagnostyka

W ramach diagnostyki, poniżej przedstawiono informacje zgodne z zawartymi w ChPL Voxzogo.

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Stosowanie produktu leczniczego Voxzogo jest wskazane do leczenia achondroplazji u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, których nasady kości długiej nie są zamknięte. Rozpoznanie achondroplazji powinno być potwierdzone za pomocą odpowiedniego badania genetycznego (potwierdzona mutacja FGFR3).

2.2.1.2 Monitorowanie

Pacjentów należy monitorować i oceniać regularnie co 3–6 miesięcy w celu kontroli masy ciała i rozwoju fizycznego. Leczenia produktem leczniczym Voxzogo należy zaprzestać po potwierdzeniu braku potencjału dalszego wzrostu wskazanego przez szybkość wzrostu $< 1,5$ cm/rok i zamknięcia nasad kości długich.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Voxzogo stosowany we wskazaniu „do leczenia achondroplazji u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, których nasady kości długiej nie są zamknięte. Rozpoznanie achondroplazji powinno być potwierdzone za pomocą odpowiedniego badania genetycznego” które klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii: Wady wrodzone (G71.2, P96.0, Q00-Q07.9, Q10-Q15.9, Q17-Q18.9, Q20-Q28.9, Q30-Q45.9, Q50-Q56.4, Q63.3, Q64-Q64.19, Q65-Q87.89, Q89-Q89.8, Q90-Q93.9, Q95-Q99.9, Z13.7-Z13.79, Z14-Z15.89, Z82.7-Z82 0,79, Z87.7-Z87.798). W Polsce w 2019 roku odnotowano łącznie 49 2000 nowych przypadków, chorobowość związana z kategorią: Wady wrodzone (G71.2, P96.0, Q00-Q07.9, Q10-Q15.9, Q17-Q18.9, Q20-Q28.9, Q30-Q45.9, Q50-Q56.4, Q63.3, Q64-Q64.19, Q65-Q87.89, Q89-Q89.8, Q90-Q93.9, Q95-Q99.9, Z13.7-Z13.79, Z14-Z15.89, Z82.7-Z82 0,79, Z87.7-Z87.798) wynosiła odpowiednio 463,9/ 100 000 osób u obu płci.

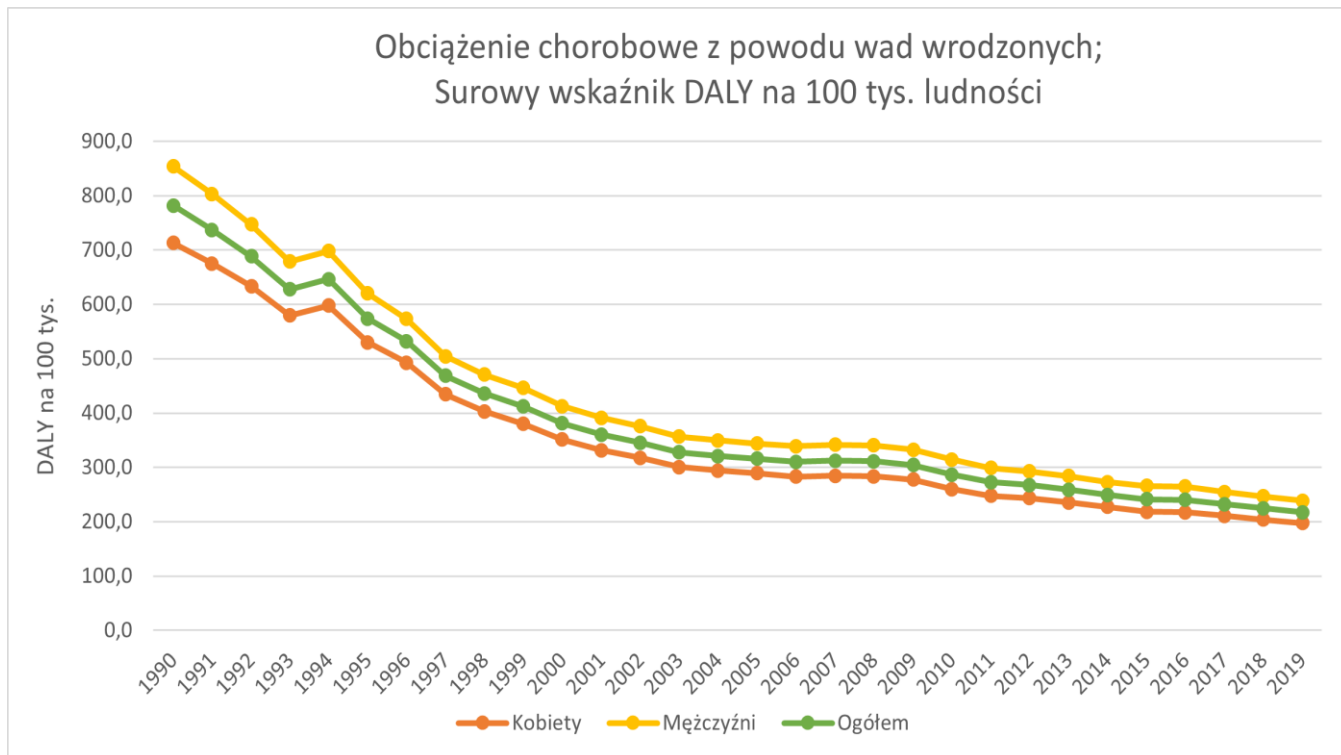
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 217,4000, (169,7 – 269,8)
 - Kobiety: 197,4000, (154,2 – 250,5)
 - Mężczyźni: 238,6000, (176,7 – 303,9)

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 150,5000, (105,8 – 199,3)
 - Kobiety: 133,9000, (96,5 – 181,2)
 - Mężczyźni: 168,1000, (111,2 – 230,4)

Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990–2019



Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990–2019

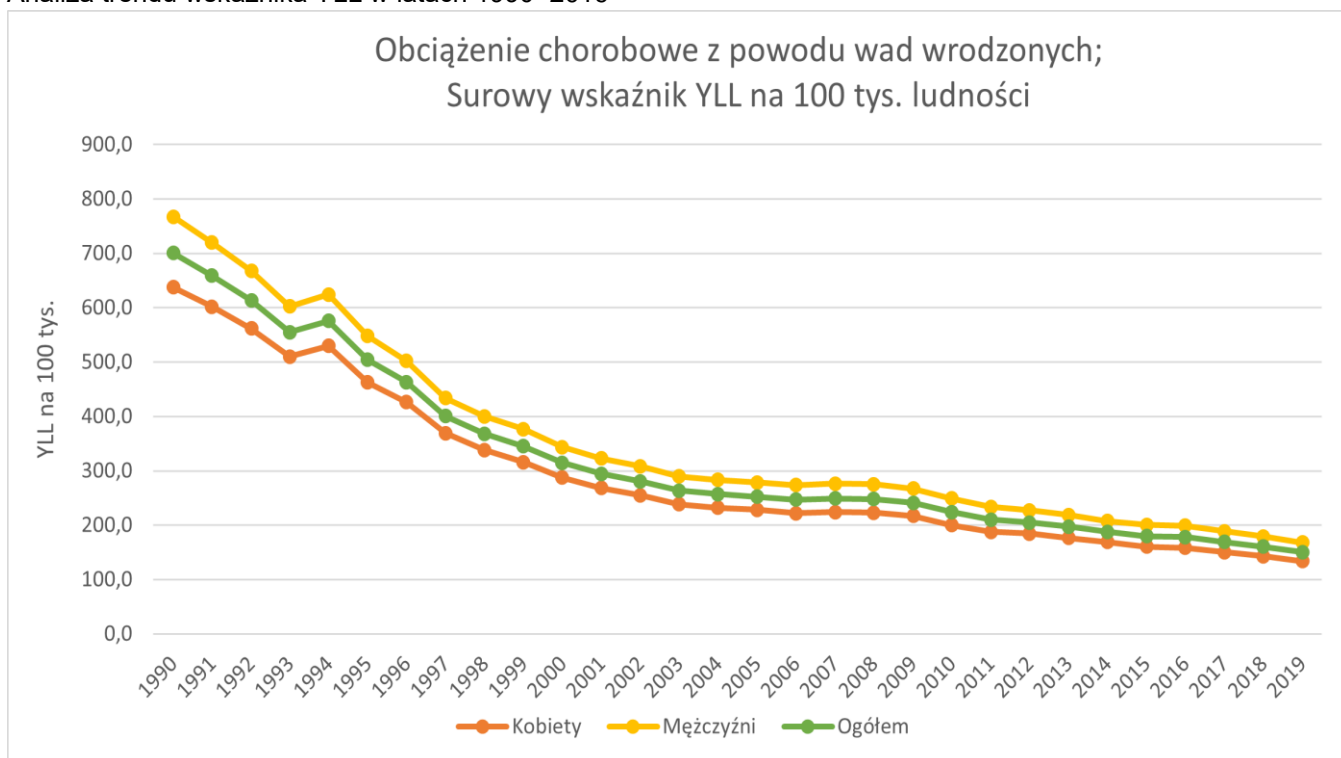


Tabela 2. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Wady wrodzone	Wrodzona wada serca, ciężka demencja, głęboka niepełnosprawność intelektualna	Łączone wagi	0,557 (0,401-0,703)
	Ciężkie zaburzenia motoryczne i poznawcze oraz wrodzona wada serca	Łączone wagi	0,542 (0,374-0,702)
	Wrodzona wada serca i ciężka demencja	Łączone wagi	0,449 (0,304-0,595)
	Wrodzona wada serca, głęboka niepełnosprawność intelektualna i ciężka niewydolność serca	Łączone wagi	0,342 (0,239-0,457)
	Wrodzona choroba serca i niepełnosprawność intelektualna/upośledzenie umysłowe, głęboka i ogólna choroba niepowikłana: zmartwienia i codzienne przyjmowanie leków	Łączone wagi	0,239 (0,167-0,325)
	Wrodzona wada serca i łagodna niewydolność serca	Łączone wagi	0,041 (0,026-0,062)
	Wrodzona wada serca i graniczne funkcjonowanie intelektualne (borderline)	Łączone wagi	0,011 (0,005-0,02)
Uwaga: To zestawienie nie zawiera wszystkich wag niesprawności przypisanych do podanego rozpoznania. W tabeli podano najwyższą i najniższą wartość wag, oraz kilka innych wybranych wag rozpoznania "wady wrodzone". Pełna lista dostępna w: http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights .			

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 02.02.2022 r.]

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z kategorią: Wady wrodzone (G71.2, P96.0, Q00-Q07.9, Q10-Q15.9, Q17-Q18.9, Q20-Q28.9, Q30-Q45.9, Q50-Q56.4, Q63.3, Q64-Q64.19, Q65-Q87.89, Q89-Q89.8, Q90-Q93.9, Q95-Q99.9, Z13.7-Z13.79, Z14-Z15.89, Z82.7-Z82 0,79, Z87.7-Z87.798)

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	26 544,1000	31 281,7000	57 825,7000
DALY	39 145,4000	44 408,8000	83 554,2000

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 02.02.2022 r.]

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

ICD-10: Q77.4

Achondroplazja (ACH) jest najczęściej spotykaną formą karłowatości. Jest stanem gdzie kości ramion i nóg nie tworzą się prawidłowo i są krótsze niż normalnie. Pacjenci z achondroplazją mają niski wzrost, powiększoną głowę

z wydatnym czołem, wygięte nogi, problemy z uszami, ucisk rdzenia kręgowego, a także krótkie palce u rąk i nóg, skrócone podudzia i ramiona.

Achondroplazja jest chorobą dziedziczną spowodowaną mutacją w genie kodującym receptor 3 dla czynnika wzrostu fibroblastów – FGFR3. Pacjenci, którzy odziedziczyli wadliwy gen od obojga rodziców, są najciężej dotknięci i zwykle umierają około urodzenia lub kilka miesięcy później. U pacjentów z tylko jednym wadliwym genem FGFR3 achondroplazja powoduje długotrwałą niepełnosprawność i może skutkować skróceniem życia ze względu na powikłania spowodowane chorobami krążenia.

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Voxzogo jest wskazany do stosowania w leczeniu achondroplazji u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, których nasady kości długiej są nie zamknięte. Natomiast rozpoznanie achondroplazji powinno być potwierdzone za pomocą odpowiedniego badania genetycznego.

Kryteria włączenia do badania rejestracyjnego (nr: 111-301):

- Wiek: od 5 do < 18 lat;
- **ACH, udokumentowane i potwierdzone odpowiednimi badaniami genetycznymi;**
- Co najmniej 6-miesięczny okres oceny wzrostu przed leczeniem w badaniu obserwacyjnym nr 111-901;
- W przypadku osób aktywnych seksualnie, chęć do stosowania wysoce skutecznej metody antykoncepcji;
- Zdolność do poruszania się i stania bez pomocy;
- Zgoda rodziców lub opiekunów.

Kryteria wykluczenia:

- Hipochondroplazja lub niskorosłość z powodu innego niż ACH;
- Występowanie któregośkolwiek z poniższych stanów zdrowia:
 - Niedoczynność lub nadczynność tarczycy,
 - Cukrzyca wymagająca insulinoterapii,
 - Autoimmunologiczna choroba zapalna,
 - Choroba zapalna jelit,
 - Neuropatia autonomiczna,
- Historia dowolnego z poniższych stanów zdrowia:
 - Niewydolność nerek zdefiniowana jako stężenie kreatyniny w surowicy > 2 mg/dl,
 - Przewlekła anemia,
 - Choroba serca lub naczyń,
- Występujący niestabilny stan, który może wymagać interwencji chirurgicznej podczas badania (w tym postępujący ucisk rdzenia kręgowego w odcinku szyjnym lub ciężki nieleczony bezdech senny);
- **Zmniejszona prędkość wzrostu (< 1,5 cm/rok) w okresie ostatnich 6 miesięcy lub dowód zamknięcia płytki wzrostu (koniec proksymalny kości piszczelowej, koniec dystalny kości udowej);**
- Leczenie hormonem wzrostu, insulinopodobnym czynnikiem wzrostu 1 (IGF-1) lub sterydami anabolicznymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub leczenie dłuższe niż 6 miesięcy w dowolnym momencie;
- Leczenie doustnymi kortykosteroidami w ciągu ostatnich 12 miesięcy przez okres dłuższy niż 1 miesiąc (dopuszczalne jest przyjmowanie małych dawek wziewnych steroidów w przypadku astmy lub steroidów donosowych);
- Planowana lub spodziewana operacja wydłużenia kończyn w okresie badania. Pacjenci, u których wcześniej wykonano operację wydłużania kończyn, mogą zostać zakwalifikowani, jeśli operacja miała miejsce co najmniej 18 miesięcy przed badaniem, a gojenie zakończyło się bez następstw;
- Planowana lub spodziewana operacja związana z kością (tj. operacja obejmująca przerwanie kory kości, z wyłączeniem ekstrakcji zęba) w okresie badania. Pacjenci, którzy przebyli wcześniej operację związaną z kością, mogą zostać zakwalifikowani, jeśli operacja miała miejsce co najmniej 12 miesięcy przed badaniem, a gojenie jest zakończone bez następstw;
- Złamanie kości długich lub kręgosłupa w ciągu 6 miesięcy przed badaniem;
- Historia ciężkiego nielezonego bezdechu sennego;
- Nowe rozpoczęcie leczenia bezdechu sennego (np. CPAP lub operacja łagodząca bezdech senny) w ciągu ostatnich 2 miesięcy przed badaniem przesiewowym;
- Historia operacji stawu biodrowego lub nietypowej dysplazji stawu biodrowego;
- Historia klinicznie istotnego urazu stawu biodrowego w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym;
- Historia zsunienia się nasady głowy kości udowej lub jałowej martwicy głowy kości udowej;
- Nieprawidłowe wyniki w badaniu klinicznym stawu biodrowego lub ocenach obrazowych, które uznano za istotne klinicznie;
- Współistniejąca choroba lub stan, który z jakiegokolwiek powodu zakłócałby udział w badaniu lub ocenę bezpieczeństwa;
- Stan lub okoliczność, która naraża pacjenta na wysokie ryzyko złego przestrzegania zaleceń terapeutycznych lub nieukończenia badania.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu achondroplazji przeprowadzono wyszukiwanie wolnotekstowe za pomocą wyszukiwarki internetowej www.google.pl.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 12-14.01.2022 roku, a do przeszukania zasobów posłużono się następującymi słowami kluczowymi: "achondroplasia guidelines", "achondroplasia treatment", "achondroplasia treatment standard". Odnaleziono i włączono do przeglądu wytycznych 3 dokumenty, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>Europa Achondroplasia Forum EAF 2021 Europa https://ojrd.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13023-021-01971-6.pdf</p>	<p>Członkowie EAF uzgodnili sześć zasad przewodnich, które obejmują zarządzanie chorobą przez cały okres życia osoby z achondroplazją:</p> <ul style="list-style-type: none">• Zasady podkreślają potrzebę opieki przez całe życie przez doświadczonego w leczeniu achondroplazji lekarza. Kluczowe znaczenie ma ścisłe monitorowanie pacjenta w ciągu pierwszych 2 lat życia.• W przypadku rozpoznania lub podejrzenia achondroplazji w okresie płodowym lub po urodzeniu, rodzina powinna zostać skierowana jak najszybciej do lekarza doświadczonego w achondroplazji w celu omówienia prognozy i leczenia.• Decyzje dotyczące zarządzania powinny być podejmowane w środowisku terapeutycznym wspólnie z osobą z achondroplazją lub/i ich rodziną.• Podstawowymi celami zarządzania jest umożliwienie przewidywania, identyfikacji i leczenia problemów, zapewnienie edukacji i wsparcie zachęcające do zdrowego stylu życia, pozytywnej samooceny i zdrowia psychicznego, autonomii i niezależności.• Pacjenci powinni mieć dostęp do różnych środków adaptacyjnych, wsparcia w celu zapewniania właściwej opieki i dostępu do zatwierdzonej opcji leczenia, gdy tyko taka stanie się dostępna.• Regularne monitorowanie w okresie dojrzewania i dorosłości powinno być kontynuowane w ramach zespołu terapeutycznego z doświadczeniem w achondroplazji. Opieka powinna obejmować poradnictwo genetyczne.
<p>Institute of Human Genetics, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust IHG 2011 Anglia https://adc.bmj.com/content/97/2/129.long</p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się bezpośrednio do metody leczenia achondroplazji. Opisują natomiast zasady opieki nad chorym z rozpoznany ACH przez okres od urodzenia do osiągnięcia pełnoletności.</p>

<p>Japan Society of Pediatric Endocrinology</p> <p>JSPE</p> <p>2020</p> <p>Japonia</p> <p>http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20190111.pdf</p>	<p>Dostępne możliwości terapeutyczne w ACH.</p> <p>Leczenie hormonem wzrostu w Japonii jest zatwierdzone dla pacjentów spełniających poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek co najmniej 3 lata zarówno dla chłopców jak i dziewcząt (wzrost może być mierzony w pozycji stojącej); • Wiek kostny dla chłopców poniżej 17 lat, dla dziewczynek poniżej 15 lat; • Obecna wysokość ciała jest o 3SD poniżej standardu w porównaniu z dziećmi tej samej płci i w tym samym wieku; • Pacjent musi wykazywać fizyczne cechy ACH; • Badanie MRI; • Badanie CT nie wykazuje powikłań takich jak: zwężenie otworu wielkiego, zwężenie kanału kręgowego odcinka lędźwiowego; • Wodogłowie i kompresja kręgosłupa/ ogona końskiego wystarczająca by uzasadnić leczenie chirurgiczne; • Dodatkowo brak kliniczne trudnych objawów neurologicznych z powodu kompresji (ta powinna być wykrywalna). <p>Badania świadczą o krótkotrwałej skuteczności leczenia hormonem wzrostu.</p> <p>Zabiegi wydłużania kończyn są zwykle wykonywane w celu zwiększenia niskiego wzrostu i skróconych kończyn u pacjentów z ACH. Zabiegi wydłużenia kończyn dolnych z użyciem stabilizatorów zewnętrznych wymagają długiego okresu leczenia i często występują powikłania; dlatego wskazane jest aby decyzje o poddaniu się operacji wydłużenia nóg podejmował sam pacjent. Rozważając wiek pacjenta zalecane jest >12 lat.</p>
---	---

Podsumowanie

W żadnym z odnalezionych dokumentów nie odniesiono się do analizowanej interwencji (zarówno jako substancji czynnej jak i nazwy handlowej). Opisane wytyczne obejmują najczęściej kompleksową opiekę nad pacjentem, u którego rozpoznano chorobę. Leczenie achondroplazji w Unii Europejskiej w chwili obecnej polega na niwelowaniu skutków niepożądanych i powikłań związanych z niedoborem wzrostu. Objawy te występują zarówno ze strony ortopedycznej, neurologicznej, internistycznej, laryngologicznej, a na późniejszym etapie rozwoju również ginekologicznej. Ze względu na rozległy obszar życia na jaki wpływ ma choroba zaleca się objęcie opieką przez zespół specjalistów doświadczonych w leczeniu dysplazji szkieletowych. Opcją terapeutyczną dla rozważenia dla pacjentów niskorosłych jest operacyjne wydłużenie kończyn metodą Ilizarowa. W Japonii opcją terapeutyczną prócz operacji wydłużenia kończyn jest też leczenie za pomocą hormonu wzrostu, podawanego pacjentom po spełnieniu odpowiednich kryteriów. Niemniej jednak badania świadczą o krótkotrwałej skuteczności leczenia.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Nie odnaleziono wcześniejszych ocen AOTMiT odnoszących się do leczenia achondroplazji.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: brak;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - operacja wydłużania kończy metodą Ilizarowa,
 - leczenie za pomocą hormonu wzrostu (Japonia),
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: brak.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. w ocenianym wskazaniu **nie są refundowane** żadne technologie lekowe.

Natomiast w ramach przedmiotowego wskazania możliwe jest wykonanie refundowanego zabiegu operacyjnego z wykorzystaniem procedur ICD-9PL w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego:

- 78.323 Metoda rozciągania z lub bez koryktomii/ostotomii - kość promieniowa/ kość łokciowa
- 78.325 Metoda rozciągania z lub bez koryktomii/ostotomii - kość udowa/ miednica
- 78.327 Metoda rozciągania z lub bez koryktomii/ostotomii - kość piszczelowa/ kość strzałkowa

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

Po konsultacji telefonicznej z [REDAKTOWANE], uzyskano informacje, że programy lekowe stosowania hormonu wzrostu u pacjentów niskorosłych nie obejmują chorych z rozpoznaną achondroplazją. Kryteria włączenia do programu potwierdzają informacje.

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

W chwili pisania raportu brak było zarejestrowanych w Europie alternatywnych dla Voxzogo terapii lekowych. Pacjenci małoletni chorujący na achondroplazję bardzo często poddawani byli operacyjnemu wydłużeniu kończyn metodą Ilizarowa. Polega ona na zastosowaniu przestrzennego stabilizatora zewnętrznego (aparatu Ilizarowa) do wydłużenia, scalenia oraz korekcji kształtu kości. Zabieg ten ze względu na jego rozległość i długotrwałe następstwa wykonywany jest u dzieci, które mogą podjąć świadomą zgodę.

3.6 Horizon scanning

Nazwa produktu leczniczego	Substancja czynna	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych/Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza badania/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA) w określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Data zatwierdzenia/ Planowana data zatwierdzenia	Inne informacje np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
Voxozogod	Wosorytyd	BioMarin Pharmaceutical Inc.	Receptory peptydów natriuretycznych	zmodyfikowany peptyd natriuretyczny typu C (ang. type C natriuretic peptide, CNP)	Dopuszczony do obrotu	Produkt dopuszczony do obrotu	-	11.2021	
TransCon CNP		Ascendis Pharma A/S	Receptory peptydów natriuretycznych		Faza II	15%	23%	-	Kolejne dane kliniczne do 06.2022 r.
Truseltiq		BridgeBio Pharma, Inc.	Receptor czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR)		Faza II	15%	-	-	-
TA-46		TherAchon AG	Receptor czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR)		Badania kliniczne prowadzona poza USA	-	-	-	-

Nazwa produktu leczniczego	Substancja czynna	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych/Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza badania/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA) w określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Data zatwierdzenia/ Planowana data zatwierdzenia	Inne informacje np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
RBM-007		RIBOMIC, Inc.	Receptor czynnika wzrostu fibroblastów-2		Badania kliniczne prowadzona poza USA	-	-	-	Badania kliniczne prowadzone na terenie Korei
SAR442501		Sanofi	Receptor czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR)		Faza I	6%	-	-	-
LB-100		Lixte Biotechnology Holdings, Inc.	PP2A (specyficzna białkowa fosfataza serynowo/treoninowa 2A) (ang. PP2A (Serine/threonine-specific protein phosphatase 2A))		przedkliniczna	-	-	-	-

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Voxzogo do leczenia mogą zostać zakwalifikowani pacjenci w wieku co najmniej 2 lat u których nasady kości długich nie są zamknięte, a rozpoznanie ACH zostało potwierdzone za pomocą odpowiedniego badania genetycznego.

1. W celu wyliczenia populacji Polski w wieku 2–18 lat skorzystano z danych udostępnionych na stronie Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) odnoszących się do liczby urodzeń w latach z podziałem na płeć. Według szacowań liczba populacji Polski w wieku 2–18 lat wynosi **6 045 582 osób**.
2. Jako kryterium wyłączenia z leczenia lekiem Voxzogo producent informuje o zamkniętej nasadzie kości długich. Do oceny wieku zamknięcia kości długich przyjęto czas zamknięcia nasady kości długich na 17,43 rok życia u chłopców (95% CI: 15,97–19,07) oraz 16,23 rok życia (95% CI: 14,16–18,32) u dziewcząt [Boeyer 2018]. Do celów szacunkowych przyjęto połowę populacji kobiet urodzonej w roku 2005 oraz połowę populacji mężczyzn urodzonej w 2004 roku [GUS] – założenie konserwatywne wynikające z procesów naturalnych zamknięcia nasady kości długiej. Po obliczeniach całkowita liczba osób spełniających kryteria nie zamknięcia nasady kości długich i powyżej 2 roku życia w Polsce wynosi ok. **5 901 802 osób**.
3. Chcąc ustalić liczbę osób dotkniętych przez chorobę ustalono pułap zapadalności na 3,72 os./100 000 urodzeń. Dane te pochodzą z jedyne badania epidemiologicznego, które zostało przeprowadzone przez ostatnie 25 lat, według którego częstość występowania achondroplazji w 28 rejestrach EUROCAT w latach 1991–2015 wynosi 3,72 os./100 000 urodzeń, ze stałą chorobowością od 1991 roku, ale z heterogenicznością we wskaźnikach chorobowości wśród państw oraz regionów europejskich. Najwyższe szacunki częstości występowania achondroplazji obserwowane były dla Malty, Paryża i Ukrainy [Coi 2019]. Podwyższone wskaźniki urodzeń notowano również w Afryce Północnej i Bliskim Wschodzie. Biorąc pod uwagę ww. wskaźnik zapadalności oraz oszacowania ludności Polski w wieku 2–16,5/17,5 **oszacowana liczba osób dotkniętych achondroplazją wynosi ok 220 osób**.

Szacowana liczba osób chorych na achondroplazję, które są w wieku co najmniej 2 lat i ich nasady kości długich nie są zamknięte i mogą zostać objęte leczeniem z wykorzystaniem leku Voxzogo wynosi ok. 220 osób.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 3,72 os./100 000 urodzeń = 12 osób (2022 r., wg GUS).

Liczba osób leczonych rocznie: 220.

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: ok. 220 osób.

Przyjmując założenie liniowego rozkładu pacjentów w populacji kwalifikującej się do leczenia preparatem Voxzogo, zakłada się, że liczba osób włączana do leczenia będzie równa liczbie osób wykluczanych i będzie oscylować na stałym poziomie ok. 220. Niewielkie wahania przewidziane są w dłuższej perspektywie czasu i mogą one mieć związek z postępującym niżem demograficznym.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Szacunkowa liczba osób chorych na achondroplazję i spełniających kryteria włączenia do terapii wynosi ok. 220.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących wosorytydu we wskazaniu „leczenie achondroplazji u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, których nasady kości długiej nie są zamknięte. Rozpoznanie achondroplazji powinno być potwierdzone za pomocą odpowiedniego badania genetycznego” przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 20.01.2022 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategii wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole’a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 2. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Do leczenia achondroplazji u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, których nasady kości długiej nie są zamknięte. Rozpoznanie achondroplazji powinno być potwierdzone za pomocą odpowiedniego badania genetycznego	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	wosorytyd	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub in vitro

5.2 Opis badań

Do przeglądu systematycznego włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją, będące również badaniem rejestracyjnym. Charakterystykę badania włączonego do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>Typ: Badanie rejestracyjne 111-301 oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania</p> <p>Akronim: Savarirayan 2020</p> <p>Źródło finansowania: BioMarin Pharmaceutical</p>	<p>liczba ośrodków (wielo/jednoośrodkowe): Wielośrodkowe</p> <p>liczba ramion: 2</p> <p>randomizacja: Tak</p> <p>zaślepienie: podwójnie zaślepione</p> <p>typ hipotezy: superiority</p> <p>okres obserwacji: 52 tygodnie</p> <p>inne informacje: brak</p> <p>Liczba pacjentów ogółem: 121</p> <p>w grupie interwencji: 60</p> <p>w grupie komparatora: 61</p>	<p>Kryteria włączenia: Wiek: 5 do < 18 lat</p> <p>ACH, udokumentowane i potwierdzone odpowiednimi badaniami genetycznymi</p> <p>Co najmniej 6-miesięczny okres oceny wzrostu przed leczeniem w badaniu obserwacyjnym 111-901</p> <p>W przypadku osób aktywnych seksualnie, chęć do stosowania wysoce skutecznej metody antykoncepcji</p> <p>Zdolność do poruszania się i stania bez pomocy</p> <p>Zgoda rodziców lub opiekunów</p> <p>Kryteria wykluczenia: Zmniejszona prędkość wzrostu (< 1,5 cm/rok) w okresie ostatnich 6 miesięcy lub dowód zamknięcia płytki wzrostu (koniec proksymalny kości piszczelowej, koniec dystalny kości udowej)</p> <p>Hipochondroplazja lub niskorosłość z powodu innego niż ACH</p> <p>Występowanie któregośkolwiek z poniższych stanów zdrowia: Niedoczynność lub nadczynność tarczycy -- - Cukrzyca wymagająca insulinoterapii</p> <p>Autoimmunologiczna choroba zapalna</p> <p>Choroba zapalna jelit</p> <p>Neuropatia autonomiczna</p> <p>Historia dowolnego z poniższych stanów zdrowia: Niewydolność nerek zdefiniowana jako</p>	<p>Interwencja: Wosorytyd</p> <p>Badani otrzymywali pojedynczą dzienną dawkę 15ug/kg m.c wosorytydu w podskórnej iniekcji przez 52 tygodnie</p> <p>Komparator: Placebo</p> <p>Badani otrzymywali pojedynczą dzienną dawkę placebo w podskórnej iniekcji przez 52 tygodnie</p>	<p>Pierwszorzędowy: Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w średniej rocznej prędkości wzrostu (52 tygodnie)</p> <p>-Zmiana wyniku Z wzrostu w stosunku do wartości początkowej (52 tygodnie)</p> <p>-Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w stosunku do ciała z górnego do dolnego segmentu (52 tygodnie)</p> <p>-Częstość występowania zdarzeń niepożądanych [Bezpieczeństwo i tolerancja] (54 tygodnie)</p> <p>Pozostałe : Farmakokinetyka</p>

		<p>stężenie kreatyniny w surowicy > 2 mg/dl</p> <p>Przewlekła anemia</p> <p>Choroba serca lub naczyń</p> <p>Występujący niestabilny stan, który może wymagać interwencji chirurgicznej podczas badania (w tym postępujący ucisk rdzenia kręgowego w odcinku szyjnym lub ciężki nieleczone bezdech senny)</p> <p>Leczenie hormonem wzrostu, insulinopodobnym czynnikiem wzrostu 1 (IGF-1) lub sterydami anabolicznymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub leczenie dłuższe niż 6 miesięcy w dowolnym momencie</p> <p>Leczenie doustnymi kortykosteroidami w ciągu ostatnich 12 miesięcy przez okres dłuższy niż 1 miesiąc (dopuszczalne jest przyjmowanie małych dawek wziewnych steroidów w przypadku astmy lub steroidów donosowych)</p> <p>Planowana lub spodziewana operacja wydłużenia kończyn w okresie badania. Pacjenci, u których wcześniej wykonano operację wydłużania kończyn, mogą zostać zakwalifikowani, jeśli operacja miała miejsce co najmniej 18 miesięcy przed badaniem, a gojenie zakończyło się bez następstw</p> <p>Planowana lub spodziewana operacja związana z kością (tj. operacja obejmująca przerwanie kory kostnej, z wyłączeniem ekstrakcji zęba) w okresie badania. Pacjenci, którzy przebyli wcześniej operację związaną z kością, mogą zostać zakwalifikowani, jeśli operacja miała miejsce co najmniej 12 miesięcy przed badaniem, a gojenie jest zakończone bez następstw</p> <p>Złamanie kości długich lub kręgosłupa w ciągu 6 miesięcy przed badaniem</p>		
--	--	---	--	--

		<p>Historia ciężkiego nieleczonego bezdechu sennego</p> <p>Nowo rozpoczęte leczenie bezdechu sennego (np. CPAP lub operacja łagodząca bezdech senny) w ciągu ostatnich 2 miesięcy przed badaniem przesiewowym</p> <p>Historia operacji stawu biodrowego lub nietypowej dysplazji stawu biodrowego</p> <p>Historia klinicznie istotnego urazu stawu biodrowego w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym</p> <p>Historia zsunięcia się nasady głowy kości udowej lub jałowej martwicy głowy kości udowej</p> <p>Nieprawidłowe wyniki w badaniu klinicznym stawu biodrowego lub ocenach obrazowych, które uznano za istotne klinicznie</p> <p>Współistniejąca choroba lub stan, który z jakiegokolwiek powodu zakłócałby udział w badaniu lub ocenę bezpieczeństwa</p> <p>Stan lub okoliczność, która naraża pacjenta na wysokie ryzyko złego przestrzegania zaleceń terapeutycznych lub nieukończenia badania</p>		
--	--	---	--	--

5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

- 111-205 Biomarin – otwarte badanie 2 fazy, mające na celu długoterminową ocenę bezpieczeństwa, skuteczności i tolerancji wosorytydu. Planowane zakończenie badania: październik 2022 r.
- 111-206 Biomarin - głównym celem badania jest ocena bezpieczeństwa wosorytydu i jego wpływu na wzrost niemowląt i młodszych dzieci w wieku od urodzenia do 60 miesiąca życia (5 lat) z genetycznie potwierdzoną achondroplazją. Planowane zakończenie badania: luty 2022 r.
- 111-302 Biomarin - otwarte badanie, stanowi rozszerzenie badania 111-301. Planowane zakończenie badania: grudzień 2024 r.

5.4 Ocena jakości badań

5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of Bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

Tabela 7 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie

Istnieje niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Podsumowanie oceny jakości badań:

Jakość badania rejestracyjnego oceniono według narzędzia The Cochrane Collaboration RoB 2.0. na 5/5 pkt. Tym samym ogólne ryzyko błędy systematycznego w badaniu zostało ocenione jako „niskie”.

5.4.2. Opis komparatora

Codziennie wstrzyknięcie podskórne placebo. Biorąc pod uwagę brak skutecznej opcji terapeutycznej w analizowanym wskazaniu wybór komparatora był uzasadniony.

5.4.3. Opis punktów końcowych

- Śmiertelność – nie oceniano;
- Jakość życia – oceniano jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) zdefiniowaną jako zmiany w czasie w kwestionariuszach: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) oraz Quality of Life of Short Statured Youth (QoLISSY), a także związaną z niezależnością funkcjonalną zdefiniowaną jako zmiany w czasie w kwestionariuszu: Functional Independence Measure for children (WeeFIM);
 - W badaniu nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w raportowanej jakości życia i nie podano szczegółowych wyników dla kwestionariuszy.
- Wyleczenie – nie oceniano;

-
- Surogaty - w badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Voxzogo dokonano oceny skuteczności na podstawie poniższych punktów końcowych:
 - Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w średniej rocznej prędkości wzrostu (52 tygodnie),
 - Zmiana stosunku wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego w odniesieniu do wartości wyjściowej (52 tygodnie),
 - Zmiana od linii bazowej wartości wskaźnika Z wzrostu,
 - Ocena profilu bezpieczeństwa (54 tygodnie).

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

- W badaniu brali udział jedynie pacjenci w wieku 5+.
- HAS odniósł się w swojej rekomendacji jedynie do pacjentów w wieku 5+ zgodnie z badaniem rejestracyjnym, a nie zarejestrowanym wskazaniem.

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie ocenia średnią szybkość wzrostu w okresie 52 tygodni.
- Nieznany jest wpływ długotrwałej terapii na proces kostnienia.
- Nierówny rozkład wieku włączonych pacjentów do poszczególnych ramion badania (grupa 5-8 lat): interwencja 51,7% vs placebo 39,3%.
- Nieznana jest długofalowa dynamika wzrostu przy stosowaniu terapii i jej wpływ na jakość życia.
- Krótki horyzont czasowy badania.
- Ocena bezpieczeństwa dokonana poza okresem obserwacji badania (52 tygodnie).

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Krótki okres trwania obserwacji.
- Brak danych oceniających jakość życia pacjentów po długotrwałej terapii Voxzogo.

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Voxzogo oceniono na podstawie poprawnie zaprojektowanego badania rejestracyjnego 111-301 typu RCT o wysokiej wiarygodności wyników. Dla wszystkich domen ryzyko błędu systematycznego, wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration oceniano jako niskie. Wątpliwość budzić może krótki czas trwania badania (52 tygodnie) w stosunku do zakładanego czasu objęcia leczeniem (ok. 14 lat). Nieznany jest również wpływ leku na inne długofalowe następstwa choroby oraz jakość życia pacjentów z achondroplazją w dłuższej perspektywie czasu trwania terapii.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań włączonych do przeglądu.

Badanie 1	Savarirayan 2020
Punkt końcowy 1	
Charakterystyka populacji	Pacjenci w wieku co najmniej 2 lat, u których nasady kości długich nie są zamknięte. Achondroplazje potwierdzono za pomocą odpowiedniego badania genetycznego.
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej rocznej szybkości wzrostu (AGV).
Parametr	Inny
Typ parametru	cm/rok
Wartość parametru	1,5700
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1,2200
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1,9300
Wartość p	<0,001
Parametr interwencja	1,7100
Parametr_komparator	0,1300
Punkt końcowy 2	
Charakterystyka populacji	Pacjenci w wieku co najmniej 2 lat, u których nasady kości długich nie są zamknięte. Achondroplazje potwierdzono za pomocą odpowiedniego badania genetycznego.

Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Zmiana stosunku wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego w odniesieniu do wartości wyjściowej (52 tygodnie).
Parametr	Inny
Typ parametru	Zmiana stosunku wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego.
Wartość parametru	-0,0100
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-0,0500
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0,0200
Wartość p	=0,51
Punkt końcowy 3	
Charakterystyka populacji	Pacjenci w wieku co najmniej 2 lat, u których nasady kości długich nie są zamknięte. Achondroplazje potwierdzono za pomocą odpowiedniego badania genetycznego.
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Zmiana od linii bazowej wartości wskaźnika Z wzrostu.
Parametr	Inny
Typ parametru	Zmiana od linii bazowej wartości wskaźnika Z wzrostu

Wartość parametru	0,2800
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0,1700
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0,3900
Wartość p	<0,0001
Parametr interwencja	0,2700

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii na podstawie odnalezionych dowodów naukowych.

Badanie nr 111-301

Najczęściej występował ból i reakcja w miejscu wstrzyknięcia. Wszystkie z tych reakcji natomiast były łagodne i przemijające. W początkowej fazie badania w ramach wizyt monitorowano ciśnienie tętnicze oraz tętno (2 godz. po podaniu leku przez 3 dni i przez 1 godz. podczas kolejnych wizyt). Nie stwierdzono jednak istotnych klinicznie zmian sercowo-naczyniowych, a po podaniu dawki zgłoszono jedynie spadki ciśnienie skurczowego poniżej 70 mm/Hg u 14 (23%) z 60 pacjentów leczonych wosorytydem oraz u 15 (25%) z 61 w grupie placebo, podczas gdy spadek ciśnienia rozkurczowego krwi poniżej 40 mmHg zgłoszono u 10 (17%) z 60 pacjentów otrzymujących wosorytyd i u 6 (10%) z 61 otrzymujących placebo. Nie odnotowano żadnych silnych reakcji nadwrażliwości ani wstrząsu anafilaktycznego związanego z podaniem leku.

Wszystkie zdarzenie niepożądane miały charakter łagodny i nie stwierdzono żadnych nowych danych odnośnie bezpieczeństwa stosowania.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Skuteczność leczenia wosorytydem oceniano w badaniu rejestracyjnym (111-301) będącym 52 tygodniowym wielośrodkowym badaniem z randomizacją z zastosowaniem placebo, prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby u pacjentów z rozpozną i potwierdzoną odpowiednimi testami genetycznymi achondroplazją. W badaniu wzięło udział 121 pacjentów, których poddano randomizacji do grupy otrzymującej wosorytyd (n=60) lub placebo (N=61) i podawano podskórnym raz na dobę dawkę wosorytydu wynoszącą 15 µg/kg.

Po 52 tygodniach leczenia widoczny był wzrost rocznej szybkości wzrostu u pacjentów leczonych wosorytydem w porównaniu z placebo o 1,57 cm/rok. Wśród pacjentów leczonych wosorytydem stężenie markera kolagenu typu X w surowicy było podwyższone przez 52 tygodnie.

W badaniu oceniano jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) zdefiniowaną jako zmiany w czasie w kwestionariuszach: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) oraz Quality of Life of Short Statured Youth (QoLISSY), a także związaną z niezależnością funkcjonalną zdefiniowaną jako zmiany w czasie w kwestionariuszu: Functional Independence Measure for children (WeeFIM). W badaniu nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w raportowanej jakości życia i nie podano szczegółowych wyników dla kwestionariuszy.

Dane z ChPL Voxzogo:

W długoterminowym przedłużeniu badania (111-205) 10 pacjentów leczono Voxzogo w dawce 15 µg/kg przez maksymalnie 5 lat. Średnia (SD) poprawa pod względem wartości AGV w porównaniu z wartością początkową po 60 miesiącach wynosiła 1,34 (1,31) cm/rok.

Zwiększenie wzrostu po 5 latach leczenia 15 µg/kg produktu leczniczego Voxzogo było porównywalne z dopasowaną pod względem wieku i płci historyczną grupą kontrolną. 5 – letnia przekrojowa analiza porównawcza skorygowana o różnicę początkowego wzrostu wykazała istotną statystycznie średnią różnicę (95% CI) wzrostu na korzyść produktu leczniczego Voxzogo (9,08 [5,77;12,38]cm; p=0,002) w porównaniu z nieleczonymi pacjentami z achondroplazją.

Wiek kostny natomiast postępował normalnie w obu ramionach badania. Dwuenergetyczna absorpcjometria rentgenowska nie wykazała znaczących zmian wartości zmiany zawartości mineralnej kości lub gęstości mineralnej kości w ciągu 52-tygodniowego okresu próbnego w leczeniu lub grupie placebo.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Założenia i dane wejściowe do modelu

7.1.1 Założenia

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

7.2 Oszacowanie kosztów terapii

7.2.1. Założenia

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL: „Objętość podawanego wosorytydu w zalecanej dawce zależy od masy ciała pacjenta i stężenia wosorytydu. Zwykle dawka wynosi 15 µg/kg masy ciała. Z powodów praktycznych oraz w celu uwzględnienia zmian farmakokinetycznych związanych z masą ciała zaleca się następujące dawkowanie - wg tabela 1 z ChPL”.
- Wyliczono roczny koszt terapii lekiem Voxzogo zakładając, iż każdy pacjent (bez względu na masę ciała) w ujęciu dobowym potrzebuje pobrać i wstrzyknąć określoną objętość wstrzykiwacza w ml, a pozostałą niewykorzystaną objętość fiolki zutilizować. Niewykorzystana objętość przygotowanego roztworu nie może być przechowywana dłużej niż 3 godziny, co uniemożliwia ponowne pobranie i wstrzyknięcie w kolejnej dobie terapii.
- Produkt leczniczy Voxzogo jest podawany w monoterapii.
- Do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono jedynie koszt leku Voxzogo.
- Na czas pobierania danych z bazy EURIPID tj. 11.01.2022, nie było danych o cenie leku Voxzogo. Do wyliczeń przyjęto cenę pozyskaną w dniu 28.01.2022 r. z [redacted]. Cena hurtowa brutto za opakowanie handlowe, zawierające 10 fiolek proszku była taka sama dla każdej z dawek (0,4 mg, 0,56 mg i 1,2 mg).
- Przyjęto założenie, że jednostką rozliczeniową jest 1 fiołka.

7.2.2. Wyniki

Cykl	Liczba podań w cyklu	Dawka na podanie	Dawka dzienna	Liczba cykli w roku	Dawka roczna	Cena za 1 fiołkę	Koszt roczny terapii
[dni]		[fiolka]	[mg]		[fiolka]	[PLN]	[PLN]
1	1	1		365	365	[redacted]	[redacted]

7.2.3. Podsumowanie

Szacowany koszt roczny terapii dla jednego pacjenta (bez względu na masę ciała) wyniósłby 1 505 844 zł.

7.3. Model farmakoekonomiczny

7.3.1. Założenia

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> oraz walijska i irlandzka Agencja.
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>

- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 12.01.2022 r.

Do przeglądu systematycznego włączono 2 analiz. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik Analizy
Haute Autorité de Santé (HAS) Francja, 2021	Decyzją nr 021.0305/DC/SEM z 02.12.2021 r. Kolegium Haute Autorité de Santé uznało brak znaczącego wpływu produktu Voxzogo (wosorytyd) na wydatki na ubezpieczenie zdrowotne. W związku z tym produkt ten nie będzie podlegał ocenie farmakoekonomicznej Komisji ds. Oceny Ekonomicznej i Zdrowia Publicznego.	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Niemcy, 2021	Populacja: pacjenci z achondroplazją w wieku od 2 lat, których nasady kości długiej nie są jeszcze zamknięte. IQWiG dokonał oceny dokumentacji dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny (informacje dotyczące liczby pacjentów i kosztów zawarte w dokumentacji firmy farmaceutycznej), która stanowi składową ogólnej procedury wczesnej oceny korzyści z leków sierocych. Po zakończeniu oceny przez IQWiG, G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) przeprowadza procedurę opiniowania. Zakres dodatkowego świadczenia ocenia G-BA. Ponadto, dopóki obrót danego leku w ramach ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego (niem. <i>gesetzlichen Krankenversicherung, GKV</i>) wynosi maksymalnie 50 mln EUR w ciągu 12 miesięcy kalendarzowych, nie trzeba przedstawiać dowodów korzyści medycznych lub dodatkowych korzyści medycznych w porównaniu	Nie dotyczy.	<p>Przedstawiono koszty ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego dla ocenianego leku na pacjenta na rok:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koszty leku: 320 564,90 EUR, • Koszty dodatkowych wymaganych świadczeń z ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego: 250,96 EUR, • Koszty pozostałych świadczeń ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego: 0 EUR, • Roczne koszty terapii: 320 815,86 EUR. <p>Dane dotyczące rocznych kosztów leczenia przyjęte na jednego pacjenta uznano za zaniżone, bowiem wytwórca podał błędną zniżkę dla leku. Ponadto w ocenie IQWiG nie są jasne dwa dodatkowe świadczenia wskazane przez producenta.</p>

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik Analizy
	z odpowiednią terapią porównawczą dla leków sierocych. Data wydania oceny dokumentacji: 23.12.2021 r.		

Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania analiz HTA odnaleziono 2 dokumenty.

Raport opracowany przez IQWiG (Niemcy) dotyczący oceny dokumentacji dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny dla preparatu Voxzogo (wosorytyd) zawiera dane nt. rocznych kosztów leku (320 564,90 EUR) i rocznych kosztów terapii (320 815,86 EUR), które w ocenie IQWiG są zaniżone.

We Francji decyzją Kolegium HAS produkt Voxzogo (wosorytyd) nie będzie podlegał ocenie farmakoekonomicznej, gdyż stwierdzono brak znaczącego wpływu przedmiotowego preparatu na wydatki na ubezpieczenie zdrowotne.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Voxzogo (wosorytyd) we wskazaniu Do leczenia achondroplazji u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, których nasady kości długiej nie są zamknięte. Rozpoznanie achondroplazji powinno być potwierdzone za pomocą odpowiedniego badania genetycznego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Tabela 11. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
Gemeinsame Bundesausschuss	Achondroplazja, \geq 2 lata.	w trakcie	Planowane wydanie decyzji: połowa marca 2022 r.

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
G-BA 2022 Niemcy https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/745/			
National Institute for Health and Care Excellence NICE 2020 Anglia https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10700	Leczenie achondroplazji u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.	w trakcie	Prace zostały przełożone na późniejszy termin w 2023 r.
Haute Autorite de Sante HAS 2021 Francja https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-12/dp_2021_0291_ap_voxzogo_20211213_2021-12-13_15-52-12_326.pdf	Leczenie achondroplazji u pacjentów w wieku co najmniej 5 lat i starszych, których nasady kości długiej nie są zamknięte.	pozytywna	13.12.2021 r. wydano pozwolenie na wcześniejszy dostęp do leku Voxzogo we wskazaniu „leczenie achondroplazji u pacjentów w wieku co najmniej 5 lat i starszych, których nasady kości długiej nie są zamknięte”, po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu potwierdzającego jego skuteczność i bezpieczeństwo. Ponadto, Komisja Przejrzystości uznała, że: <ul style="list-style-type: none"> • Wskazanie do stosowania preparatu stanowi poważną, rzadką i powodującą niepełnosprawność chorobę, ponieważ achondroplazja ma częstość występowania 1 na 25 000 urodzeń, powikłania są częste i muszą być wcześniej wykryte. Wpływ choroby na jakość życia jest zgłaszany przez stowarzyszenia pacjentów; • Nie ma odpowiedniego leczenia, ponieważ VOXZOGO jest pierwszym lekiem wskazanym w achondroplazji; • Ponieważ achondroplazja u pacjentów w wieku 5 lat lub starszych, u których nasady kości długiej nie są zamknięte, jest poważną, rzadką i wyniszczającą chorobą i nie ma odpowiedniego

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
			<p>leczenia, wdrożenie tego leczenia nie może być odkładane;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uważa się, że lek ten jest innowacyjny, ponieważ jest pierwszym sposobem leczenia tej choroby, przynoszącym istotną zmianę u pacjentów pod względem rocznego przyrostu wzrostu (średnia roczna wartość wzrostu 1,71 cm/rok w grupie preparatu Voxzogo w porównaniu z 0,13 cm/rok w grupie placebo, tj. średnia różnica na korzyść preparatu Voxzogo wynosi 1,57 cm/rok (95%CI [1,22; 1,93], p <0,0001). Ponadto, preparat posiada dostosowany plan rozwoju i wykazuje korzystną tolerancję.

Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną. Francuskie HAS wydało pozwolenie na wcześniejszy dostęp do leku Voxzogo we wskazaniu „leczenie achondroplazji u pacjentów w wieku co najmniej 5 lat i starszych, których nasady kości długiej nie są zamknięte”, po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu potwierdzającego jego skuteczność i bezpieczeństwo. Ponadto, Komisja Przejrzystości wskazała, że Voxzogo jest pierwszym lekiem wskazanym w achondroplazji, a ze względu na poważny i rzadki charakter choroby wdrożenie terapii nie może być odwlekane.

Odnaleziono także informacje o trwającej ocenie prowadzonej przez niemiecki G-BA oraz przełożonej na późniejszy termin ocenie przez brytyjski NICE.

7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Terapia preparatem Voxzogo jest prowadzona do czasu potwierdzeniu braku potencjału dalszego wzrostu wskazanego przez szybkość wzrostu $< 1,5$ cm/rok i zamknięcia nasad kości długich. Koszt rocznej terapii jednego pacjenta oszacowany z wykorzystaniem danych o cenie Voxzogo z [REDACTED] wyniósł [REDACTED]. Koszt ten przekraczałby wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość [REDACTED] razy. Biorąc pod uwagę wysoką cenę terapii wydaje się mało prawdopodobne wykazanie efektywności kosztowej dla tej interwencji.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Populacja w badaniu rejestracyjnym była ograniczona i nie obejmowała dzieci od 2 do 5 roku życia.
- Badanie ogranicza się tylko do bezpośredniej oceny wpływu leczenia wosorytydem na wzrost badanych.
- Nieznana jest długofalowa dynamika wzrostu przy stosowaniu terapii oraz jej wpływ na jakość życia oraz jego funkcjonalność.
- Krótki horyzont czasowy badania w stosunku do czasu trwania w chorobie.
- Nieznany jest wpływ długotrwałej terapii na proces kostnienia (np. wytrzymałość na złamania).
- Ocena bezpieczeństwa dokonano poza okresem obserwacji badania (52 tygodnie).

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

Do badania rejestracyjnego włączano pacjentów z 24 ośrodków z 7 krajów (Australia, Niemcy, Japonia, Hiszpania, Turcja, USA, Wielka Brytania). W grupie placebo 67% stanowiły osoby rasy białej, a w grupie interwencji 75%. Odnośnie pochodzenia etnicznego w grupie placebo 90% stanowiły osoby pochodzenia innego niż hiszpańskie i latynoskie, a w grupie interwencji było to 98%.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych badań zawierających inne dane o skuteczności lub bezpieczeństwie, które mogły by wpływać na wnioskowanie.

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Najistotniejsze ograniczenia dotyczące niepewności wnioskowania:

- badanie rejestracyjne ogranicza się tylko do bezpośredniej oceny wpływu leczenia Voxzogo na ostateczny wzrost osoby dorosłej. Nie można ocenić jak wyniki odnoszą się do funkcjonalności, jakości i czynności życia codziennego u osób z achondroplazją,
- ze względu na krótki czas trwania badania rejestracyjnego (52 tygodnie), nieznana jest długofalowa dynamika wzrostu przy stosowaniu terapii oraz nie jest znany jej wpływ na jakość kości (wytrzymałość na złamania),
- brak analizy ekonomicznej wynikający z istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

- Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym: leczenie achondroplazji u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, których nasady kości długiej nie są zamknięte. rozpoznanie achondroplazji powinno być potwierdzone za pomocą odpowiedniego badania genetycznego.

Szczegółowe warunki stosowania:

Dawkowanie, droga podania, sposób podawania, czas stosowania, modyfikacje dawki

- Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Monitorowanie

Badania przed rozpoczęciem leczenia:

- Rozpoznanie achondroplazji powinno być potwierdzone za pomocą odpowiedniego badania genetycznego.

Badania w trakcie leczenia:

- Pacjentów należy monitorować i oceniać regularnie co 3–6 miesięcy w celu kontroli masy ciała i rozwoju fizycznego.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Zmiana w średniej rocznej prędkości wzrostu w stosunku do wartości wyjściowej;
- Zmiana wartości wskaźnika Z wzrostu (parametr stanowiący odniesienie wzrostu pacjenta w pozycji stojącej do odpowiedniej dla wieku i płci wartości standardu referencyjnego) w stosunku do wartości wyjściowej;

9.3. Wskaźniki oceny efektywności

- Osiągnięcie średniej rocznej prędkości wzrostu $5,61 \pm 1,05$ cm/rok w stosunku do wartości wyjściowej;
- Osiągnięcie zmiany wartości wskaźnika Z wzrostu o $- 4,89 \pm 1,09$ w stosunku do wartości wyjściowej;

10. PIŚMIENICTWO

Tabela 11. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Badania pierwotne i wtórne	
Savarirayan (2020)	Savarirayan R. et al. (2020) Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 396: 684–692. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31541-5 (dostęp 20.01.2022 r.)
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
G-BA (2022)	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vosoritid (Achondroplasie, ≥ 2 Jahre). Pozyskano z: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/745/ (dostęp 12.01.2022 r.)
JSPE (2020)	Japan Society of Pediatric Endocrinology (2020) Pozyskano z: http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20190111.pdf (dostęp 12.01.2022 r.)
NICE (2020)	Vosoritide for treating achondroplasia in children and young people under 18 years [ID3807]. Pozyskano z: https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10700 (dostęp 12.01.2022 r.)
IQWiG (2021)	IQWiG-Berichte – Nr. 1268. Vosoritid (Achondroplasie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Pozyskano z: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5157/2021-10-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Vosoritid_D-737.pdf (dostęp 12.01.2022 r.)
HAS (2021)	Décision n°2021.0291/DP/SEM du 13 décembre 2021 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité VOXZOGO. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-12/dp_2021_0291_aap_voxzogo_20211213_2021-12-13_15-52-12_326.pdf (dostęp 12.01.2022 r.)
IHG (2011)	Wright M. J., Irving M. D. (2011) Clinical management of achondroplasia. Archives of Disease in Childhood, 97(2), 129–134. DOI:10.1136/adc.2010.189092. Pozyskano z: https://adc.bmj.com/content/97/2/129.long (dostęp 12.01.2022 r.)
EAF (2021)	Cormier-Daire V. et al. (2021) The first European consensus on principles of management for achondroplasia. Orphanet J Rare Dis 16:333. Pozyskano z: https://ojrd.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13023-021-01971-6.pdf (dostęp 12.01.2022 r.)
HAS (2021)	Décision n° 2021.0305/DC/SEM du 2 décembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'absence d'impact significatif du produit VOXZOGO (vosoritide) sur les dépenses de l'assurance maladie. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3303343/fr/decision-n-2021-0305/dc/sem-du-2-decembre-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-constatant-l-absence-d-impact-significatif-du-produit-voxzogo-vosoritide-sur-les-depenses-de-l-assurance-maladie (dostęp 12.01.2022 r.)
Pozostałe publikacje	

Coi (2019)	Coi A. et al. (2019) Epidemiology of achondroplasia: A population-based study in Europe. Am J Med Genet A 179(9): 1791-1798. Pozyskano z: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.61289 (dostęp 31.01.2022 r.)
GUS	Główny Urząd Statystyczny. Wyniki badań bieżących. Pozyskano z: https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Tables.aspx (dostęp 31.01.2022 r.)
EMA Voxzogo - ChPL	EMA (2021). Voxzogo: Produkt Information. Aneks I. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 10.01.2022 r.)
EMA Voxzogo - All authorized presentations	EMA (2021). Voxzogo: All authorized presentations. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/voxzogo-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf (dostęp 25.01.2022 r.)
Boeyer (2018)	Boeyer M. E. et al. (2018) Early Maturity as the New Normal: A Century-long Study of Bone Age. Clin Orthop Relat Res 476(11): 2112-2122. Pozyskano z: https://dx.doi.org/10.1097/CORR.0000000000000446 (dostęp 31.01.2022 r.)
FDA (2021)	CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. APPLICATION NUMBER: 214938Orig1s000. LABELING. Pozyskano z: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/214938Orig1s000lbl.pdf (dostęp 25.01.2022 r.)
Orphanet (2013)	Achondroplazja. Orpha number: ORPHA 15. Pozyskano z: https://www.orpha.net/data/patho/PL/achondroplazja-PlplAbsID148.pdf (dostęp 10.01.2022 r.)
Pauli (2021)	Pauli R. M., Botto L. B. Achondroplasia w: Carey J. C., et al. (2021) Cassidy and Allanson's management of genetic syndromes. Fourth Edition. John Wiley & Sons Ltd., Hoboken, New Jersey, 9-30. ISBN: 9781119432678. Pozyskano z: https://books.google.pl/books?id=B7cAEAAAQBAJ&pg=RA1-PA9&lpg=RA1-PA9&dq=The+external+physical+features+of+achondroplasia+have+been+recognized+for+millennia+and+are+well+represented+in+artwork+from+diverse+cultures&source=bl&ots=QhrrSPXLhG&sig=ACfU3U02nUhVAY-CJSnNvhK9fgWOMCHM2Q&hl=pl&sa=X&ved=2ahUKEwja35rLruP1AhWLzYsKHc-EDRIQ6AF6BAgCEAM#v=onepage&q=The%20external%20physical%20features%20of%20achondroplasia%20have%20been%20recognized%20for%20millennia%20and%20are%20well%20represented%20in%20artwork%20from%20diverse%20cultures&f=false (dostęp 10.01.2022 r.)

10. ZAŁĄCZNIKI

10.1 Załącznik nr 1

Strategie wyszukiwania dla preparatu Voxzogo.

[Otwórz](#)

10.2 Załącznik nr 2

Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR) dot. Voxzogo

Rozdziały:

Disease or condition

Epidemiology and risk factors

Aetiology and pathogenesis

Clinical presentation, diagnosis and prognosis

Management

[Otwórz](#)

10.3 Załącznik nr 3

Diagram PRISMA dla Voxzogo.

[Otwórz](#)